

## IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE USO DE BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bruna Barbieri<sup>1</sup>, Bruno Abilio da Silva Machado<sup>2</sup>, José Renato de Carvalho Gomes<sup>3</sup>  
Antonio Carlos dos Reis Filho<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Comunitária da Região de Chapecó- UNOCHAPECÓ,  
(brunabarbieri21@hotmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Brasil-UNIVBRASIL, (brunnoabilio92@gmail.com)

<sup>3</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública- EBMSP, (jrenato.cgomes@gmail.com)

<sup>4</sup> Universidade Federal do Piauí, (carlosfilho\_089@hotmail.com)

### Resumo

**Objetivo.** Tendo em vista o aumento da demanda pela reabilitação oral com implantes dentários, e o grande número de pacientes que podem ter relação com os bifosfonatos, este trabalho possui o objetivo de investigar acerca da instalação de implantes dentários em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos. **Método.** Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, os descritores utilizados foram: “Implantes dentários”, “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bifosfonatos” e “Bifosfonatos”, em bases de dados como bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, e SciELO. A pergunta de pesquisa foi formulada através da estratégia PICo modificada, levando a seguinte estrutura: “Quais as recomendações atuais quanto a colocação de implantes em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos?”. Dessa forma, 22 artigos foram selecionados para a revisão. **Resultados.** Os bifosfonatos são amplamente utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo. Diante da colocação de implantes dentários em pacientes com histórico de uso dessas drogas, nem todos são susceptíveis a osteonecrose dos maxilares na mesma proporção. Duração do tratamento, tipo de bifosfonato administrado, via de administração, podem influenciar. Porém, uma vez estabelecida a ARONJ, seu tratamento ainda é um desafio. **Conclusão.** A literatura mostra casos de sucesso e falha na terapia implantar, diante do uso de bifosfonatos. A instalação nesses pacientes não é contraindicação absoluta. O paciente usuário de bifosfonatos orais pode ser submetido a terapia, enquanto BFs endovenosos permanecem como alto risco para osteonecrose, e assim falha na osseointegração dos implantes. O maior risco de osteonecrose é visto quando os implantes são instalados em pacientes que já fazem o uso da medicação a algum tempo. O paciente deve ser alertado da possibilidade da osteonecrose dos maxilares induzida pelo agente antirreabsortivos, e deve-se avaliar individualmente cada caso, bem como riscos e benefícios da terapia.

**Palavras-chave:** Bifosfonatos. Osteonecrose dos maxilares. Implantes dentários.

**Área Temática:** Temas livres

**Modalidade:** Trabalho completo

Os bifosfonatos são drogas que diminuem a reabsorção óssea causada pelos osteoclastos, tornando o tecido ósseo mineral mais denso. Além disso, estas drogas inibem a diferenciação celular de células precursoras de osteoclastos, reduzem a quantidade de vasos sanguíneos, e possuem efeitos inibitórios sobre mediadores da inflamação/reparo de lesões (DE ANDRADE, 2014, p. 232; RUGGIERO *et al.*, 2004).

Os bifosfonatos, orais e endovenosos, são utilizados no tratamento de diversas condições relacionadas ao metabolismo ósseo. Na osteoporose, doença de Paget, osteopenia e osteogênese imperfeita pela via oral, e, endovenoso em tumores malignos como hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas osteolíticas, comuns em cânceres de mama, próstata ou pulmão (MADRID *et al.*, 2009; ZANICOTTI *et al.*, 2018).

Em 2004, 10 anos após o início do uso desses medicamentos, foram descritos os primeiros casos do que hoje se conhece como - osteonecrose dos maxilares induzida por agentes antirreabsortivos (ARONJ). A condição trata-se de uma exposição óssea, necrótica e purulenta, não reparável em até 8 semanas em pacientes que fazem uso prévio ou atual de bifosfonatos, e seu tratamento ainda se constitui um desafio (DE ANDRADE, 2014 p 232; MARX, 2003).

Os bifosfonatos (BFs) geram desequilíbrio no remodelamento ósseo fisiológico, devido a supressão de osteoclastos, o que altera o *turnover* ósseo. Dessa forma, traumas mesmo que leves, geram efeito cumulativo no tecido ósseo, e procedimentos como exodontias e implantes podem dificultar a reparação tecidual, levando a necrose óssea/ ARONJ (RUGGIERO *et al.*, 2007; COLÉTE *et al.*, 2019).

Muito tem se discutido acerca da instalação de implantes em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos. Percebe diferentes recomendações quanto à realização ou não nesses pacientes, sendo a literatura ainda escassa e controversa quando a ocorrência de ARONJ (CHAVES *et al.*, 2018).

Tendo em vista o aumento da demanda pela reabilitação oral com implantes dentários, e grande número de pacientes que podem ter relação com os bifosfonatos, este trabalho possui o objetivo de investigar acerca da instalação de implantes dentários em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos.

Para atingir os objetivos do atual trabalho, utilizou-se a revisão de literatura do tipo narrativa. Utilizou-se bases de dados PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS, e SciELO. Os descritores em saúde (DeCs) utilizados foram “Implantes Dentários”, “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bifosfonatos” e “Bifosfonatos”, com os operadores booleanos controlados AND e OR. A pergunta norteadora foi definida partir da estratégia PICO modificada (PICo), obtendo-se a estrutura: P-pacientes com histórico de uso de bifosfonatos, I- instalação de implantes dentários, Co-ocorrência de osteonecrose dos maxilares induzida pelos bifosfonatos. Por conseguinte, formulou-se o seguinte problema de pesquisa: “Quais as recomendações atuais quanto a colocação de implantes em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos?” A pesquisa ocorreu em três fases. Busca nas bases de dados com os descritores selecionados, leitura dos títulos e resumos com a finalidade de obter um entendimento prévio acerca do assunto principal abordado e definição dos artigos a serem incluídos e finalmente a leitura dos artigos na íntegra e construção dos resultados. Como critérios de inclusão estavam os trabalhos publicados na íntegra, dissertações, teses, ensaios clínicos e que respondessem à pergunta problema. Realizou-se um refinamento por ano de publicação, de 2003 a 2021, tendo em vista a importância de determinados artigos mais antigos. Os critérios de exclusão foram: resumos, anais, editoriais, cartas ao editor, reflexão, duplicidade, artigos com detalhamento incompleto. Identificaram-se 520 estudos. Dentre os estudos identificados, eliminaram-se 78 duplicidades e leram-se os títulos e resumos dos artigos restantes, passando-se à leitura na íntegra de 35 artigos, sendo 22 selecionados para análise final.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presença de cristais de hidroxiapatita (cálcio e fosfato) caracteriza o tecido ósseo humano. Esta é essencial na função de apoio mecânico, sendo alvo de grande afinidade pelos bifosfonatos (BFs) (DE ANDRADE, 2014, p.232). Por conseguinte, essas drogas tendem a se ligar fortemente a hidroxiapatita e se depositar no osso por longos períodos, principalmente se existir alta atividade de formação e reabsorção óssea (ZANICOTTI *et al.*, 2018).

Por atuarem no metabolismo ósseo, as medicações antirreabsortivas diminuem a reabsorção óssea e aumentam a densidade mineral do osso. Os bifosfonatos são drogas antirreabsortivas que atuam em células precursoras de osteoclastos inibindo sua diferenciação celular, levando-as à apoptose. Além disso, reduzem a quantidade de vasos sanguíneos, resposta do endotélio frente a hormônios angiogênicos (RUGGIERO *et al.*, 2004), e possuem

efeitos de inibição sobre os mediadores da inflamação, e assim no reparo das lesões (ANDRADE, 2014, p. 232).

Para entender o mecanismo dos BFs bem como suas consequências no tecido ósseo, é necessário conhecer sua estrutura. O pirofosfato é um inibidor natural da reabsorção óssea, possui um átomo central de oxigênio e sofre hidrólise enzimática rapidamente, não sendo efetivo para patologias ósseas. Em contrapartida, os BF são análogos sintéticos que possuem um átomo de carbono ao invés de oxigênio, e assim não existe uma enzima capaz de romper a ligação. Isso explica meia vida aumentada e grande disponibilidade metabólica (FERNANDES *et al.*, 2005).

A variação da cadeia lateral dos BFs, pela presença ou não de nitrogênio, os classifica em nitrogenados ou não nitrogenados. O etidronato, clodronato e tiludronato são menos potentes, sendo drogas de 1º geração/não nitrogenadas. Em contrapartida, o alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato são de 2º geração/ nitrogenados, possuindo meia-vida longa que pode ser de anos e concentração máxima nos ossos (MONTROYA *et al.*, 2010). Nesse sentido, aproximadamente metade de qualquer dose de BFs nitrogenado tem uma meia vida inicial de dez dias e possivelmente uma meia vida final de cerca de 10 anos (CHAVES *et al.*, 2018).

Os bifosfonatos são amplamente utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo. Comumente, é utilizado pela via oral em paciente com osteoporose, doença de Paget, osteopenia e osteogênese imperfeita, e, endovenoso em tumores malignos, como hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas osteolíticas comuns em cânceres de mama, próstata ou pulmão (MADRID *et al.*, 2009; ZANICOTTI *et al.*, 2018).

O uso clínico dos BFs iniciou-se em 1994 e apenas em 2004 houve a primeira série de relatos sobre a osteonecrose dos maxilares associados a estes medicamentos (ANDRADE, 2014 p 232). Os primeiros relatos descreviam a osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos como uma área de exposição óssea, necrótica e purulenta, não reparável em até 8 semanas em pacientes que fazem uso prévio ou atual de bifosfonatos, sem história prévia de radioterapia na região de cabeça e pescoço (MARX, 2003). Atualmente, casos de osteonecrose relacionadas a qualquer agente antirreabsortivo deve ser chamada de ARONJ (antiresorptive agent-induced ONJ/ osteonecrose dos maxilares induzida por agentes anti reabsortivos) (HELLSTEIN, 2011).

De acordo Andrade (2014 p 232), não existe uma causa exata para a osteonecrose que os BFs induzem. Cogitam-se hipóteses como o efeito antiangiogênico, toxicidade a mucosa local, genética e supressão da remodelação óssea, sendo a última mais aceita atualmente.

Dessa forma, o desequilíbrio no remodelamento fisiológico dos ossos maxilares é consequência do turnover ósseo alterado devido a supressão de osteoclastos. Por conseguinte, traumas, mesmo que leves, geram efeito cumulativo no tecido ósseo fazendo com que exodontias, implantes e outros procedimentos dificultem a reparação tecidual, levando a necrose óssea (RUGGIERO *et al.*, 2007). Ressalta-se que o aparecimento pode ser espontâneo ou surgir após a realização de procedimentos orais, o que é mais comum (COLÉTE, *et al.*, 2019).

Um questionamento pertinente é o porquê da osteonecrose ocorrer nos maxilares. Uma hipótese observada é devido ao revestimento mucoso delgado, meio contaminado e constante de trauma (ZANICOTTI *et al.*, 2018).

Porém, nem todos os pacientes são susceptíveis a ARONJ na mesma proporção. Dentre os fatores de risco estão traumas dento-alveolares, duração do tratamento com BF e o tipo de BF administrado, sendo o trauma dento-alveolar recente o mais prevalente (COLÉTE, *et al.*, 2019). Fatores relacionados ao indivíduo também podem estar envolvidos, como idade, sexo, presença de comorbidades (ZANICOTTI *et al.*, 2018). Quanto ao fator idade, observa-se maior predileção pelo sexo feminino devido ao uso em câncer de mama e osteoporose que acometem predominantemente mulheres (RUGGIERO *et al.*, 2007).

Bifosfonatos administrados via oral menos comumente levam ao surgimento de ARONJ. Dois fatos podem estar associados - inicialmente ligação com a hidroxiapatita é menor tendo assim uma potência inferior, e, a biodisponibilidade, pois apenas 1% da dose é absorvida pela via gastrointestinal enquanto com BFs endovenosos 50% é absorvida. (CHAVES *et al.*, 2018).

No entanto, existe a possibilidade de ARONJ com oral, como exemplo com o alendronato. Prova disso, é o estudo de López (2013), o qual após analisar 101 pacientes com OMAB, concluiu que 59% fazia uso de BFs intravenoso, e, 41% BF oral, mostrando assim que o alendronato apresenta importante fator de risco para o desenvolvimento de OMA, mesmo com menos potência que os endovenosos.

Uma vez estabelecida a ARONJ, seu tratamento ainda é um desafio, e muitas vezes nem mesmo intervenções cirúrgicas são resolutivas (ANDRADE, 2014, p.237). Para o tratamento, existem protocolos como o de Ruggiero (2013) que pode variar conforme o estágio, desde o uso de colutórios tópicos antimicrobianos, terapia sistêmica anti-infecciosa, analgésicos, desbridamento e ressecção cirúrgica, principalmente em casos onde fraturas patológicas, fístulas intra orais e osteólise estejam presentes. Outro ponto é a interrupção da

medicação, contudo isso não ser baseado no surgimento da ARONJ mas sim na condição sistêmica do paciente diante da doença que possui (DE ANDRADE, 2014, p.237).

A preservação da qualidade de vida do paciente é o objetivo da terapia. Através do controle da dor, infecção e de novas áreas de necrose e fraturas patológicas pode-se proporcionar uma melhora na condição. (DE ANDRADE, 2014, p.237).

Muito tem se discutido acerca da instalação de implantes em pacientes que já utilizaram ou ainda utilizam bifosfonatos. Percebe diferentes recomendações quanto à realização ou não nesses pacientes, sendo a literatura ainda escassa e controversa quando a ocorrência de ARONJ (CHAVES *et al.*, 2018).

De acordo com as Diretrizes de prática consensuais canadenses para osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos (2008), a instalação de implantes em pacientes usuários de bisfosfonato intravenoso nitrogenado ácido zoledrônico é totalmente contraindicada, tendo em vista que a maioria dos casos de ARONJ pós instalação de implantes ocorre nesses pacientes. O zoledronato aumenta em 100x a chance de ARONJ quando comparado a pacientes que não usam essas drogas (KIM *et al.*, 2015).

Com relação aos BF orais, causam OMAB menos frequentemente diante da instalação de implantes. A incidência dessa condição demonstra ser bem inferior à quantidade de casos relacionados à terapia com ácido zoledrônico (0.01%-0.04% versus 0.7%-12%) (HOFF *et al.*, 2008).

O maior risco de OMAB é visto quando os implantes são instalados em pacientes que já fazem o uso de BF a algum tempo. Nestes pacientes o turnover ósseo e remodelamento estão diminuídos, dificultando a osseointegração. Para minimizar o risco de ocorrência, principalmente em pacientes que já usam os BF orais a mais de 3 anos, a OMS sugere a interrupção 3 meses antes do procedimento (KHAN, 2008).

A aplicabilidade do “drug holiday” é controversa. Na teoria, no período proposto a função osteoclástica e o turnover se normalizam assim aumentando os marcadores para o remodelamento ósseo. Porém, na prática, os ossos gnáticos sofrem com traumas e remodelam-se constantemente, principalmente devido a carga mastigatória, assim podendo não prevenir de fato a osteonecrose. (COLÉTE *et al.*, 2019)

O FDA já publicou sobre alertando para o fato de não haver nenhuma evidência sobre quando iniciar ou quanto tempo deve durar o drug holiday. É sabido que a meia vida plasmática dos BF pode chegar a 10 anos (RUGGIERO *et al.*, 2007), e isso torna ainda mais questionável a aplicação da técnica (COLÉTE *et al.*, 2019). Porém DAM e colaboradores (2013), acredita que com o drug holiday dos BF orais, em 3 meses a maioria do medicamento

livre no plasma se reduziria. Assim, justifica essa técnica em procedimentos mais invasivos, como colocação de implantes. Da mesma forma, Barom e colaboradores (2011) concorda que o maior reservatório de BF orais é no osteoclasto, que tem 2 semanas de vida, enquanto 50% sofre excreção renal, por isso pode-se pensar na possibilidade de suspensão temporária.

Porém há uma imprevisibilidade dos BF neste ponto, pois mesmo com a melhora nos marcadores de remodelação óssea, pode haver a perda de implantes devidamente osseointegrados (COLÉTE *et al.*, 2019). Isso, devido a maior suprimento sanguíneo dos ossos gnáticos e altas taxas de remodelação o que torna o BF altamente concentrado na região (THUMBIGERE *et al.*, 2018). Sendo assim, riscos e benefícios da suspensão do tratamento previamente à cirurgia para instalação dos implantes dentários devem ser avaliados individualmente, pelo médico e dentista. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Frente a necessidade de reabilitação em pacientes que usa BFs, pode-se observar resultados já obtidos, para decidir sobre a melhor conduta. Zanicotti *et al.*, (2018), relataram 3 casos de implantes em pacientes que faziam uso de drogas antirreabsortivas. A primeira usou alendronato por 2 meses, e foi submetida a uma segunda tentativa de instalação de implantes, após uma falha, mas apresentou insucesso na osseointegração, e assim iniciou-se a terapia com protocolo PENTO (Pentoxifilina 800 mg/dia + Tocoferol 1.000 UI/dia), com a finalidade de melhorar a vascularização local, favorecendo a integração desses implantes, e a paciente continua em acompanhamento até hoje.

Ademais, outro caso foi de uma paciente que usou zoledronato 4 mg (Zometa) endovenoso para tratamento de câncer, após 8 meses realizou a colocação de implantes, apresentando ARONJ. Porém, pelo agravo de sua doença hepática, não foi submetida a intervenção cirúrgica, indo a óbito. Finalmente, o terceiro caso trata-se de uma paciente que usava alendronato há 10 anos, tendo sido submetida a terapia implantar por volta no sexto ano. A paciente procurou atendimento e teve diagnóstico de AMOB, iniciou-se o protocolo PENTO mas interrompendo-o pelos desconfortos gástricos, acarretando na perda dos implantes. Dessa forma concluíram que a frequência de ARONJ relacionada a implantes é mais frequente em pacientes oncológicos os quais utilizam Bfs endovenosos, mas que usuários de BF orais também são grupo de risco (ZANICOTTI *et al.*, 2018).

Já Andrade (2014, p. 235), traz em sua última edição uma série de estudos de outros autores, onde amostras representativas mostraram o baixo índice de ARONJ diante da terapia implantar, obtendo sucesso dos implantes de 95 a 99,6% dos casos, em pacientes com história de uso de BF via oral. Um dos estudos citados, observou 61 pacientes com média de uso de BF de 3,3 anos, acompanhados por até 2 anos após colocação de implantes, onde nenhum teve

perda do implante ou ARONJ. Outro caso citado por Andrade, demonstrou o sucesso de 99,6% na colocação de 468 implantes em 115 pacientes que usavam BFs orais, sem nenhum caso de ARONJ.

Dessa forma, já existem estudos suficientes mostrando que implantes podem ser instalados como segurança em pacientes usando BF orais, porém pela via endovenosa deve-se evitar a indicação (DE ANDRADE, 2014, p. 236). Da mesma forma o Conselho de Assuntos Científicos da ADA ressalta a importância de deixar o paciente ciente da possibilidade de ARONJ, mas encoraja para sua realização, já que estudos mostram chances de sucesso da terapia implantar semelhante a pacientes sem histórico de uso de BFs (HELLSTEIN *et al.*, 2011).

#### 4 CONCLUSÃO

A reabilitação com implantes dentários em pacientes com histórico de uso dos BFs, ainda é contraditória. A literatura mostra casos de sucesso e de falha/ARONJ nesses pacientes. Quanto ao risco de desenvolvimento de ARONJ, fatores devem ser levados em consideração, como tipo de bisfosfonato, via de administração, tempo de uso e condição sistêmica. O uso de BFs não é uma contraindicação absoluta da terapia implantar, sendo que pacientes que usam BFs orais podem ser submetidos a terapia, enquanto BFs endovenosos permanecem como alto risco para ARONJ. Além disso, o maior risco de OMAB é visto quando os implantes são instalados em pacientes que já fazem o uso de BF a algum tempo. Em todos os casos, o paciente deve ser alertado da possibilidade de ARONJ, e deve-se avaliar individualmente cada caso, bem como riscos e benefícios da terapia.

#### REFERÊNCIAS

BARON, Roland; FERRARI, Serge; RUSSELL, R. Graham G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. **Bone**, v. 48, n. 4, p. 677-692, 2011.

CHAVES, Rômulo Augusto da Costa; QUEIROZ, Thallita Pereira; FALONI, Ana Paula de Souza. Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **RebraM**, v. 21, n. 2, p. 66-80, 2018.

COLÉTE, Juliana Zorzi et al. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos: relato de caso e revisão de literatura. **Arch. Health Invest**, p. 20-27, 2019.



DAMM, Douglas D.; JONES, David M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. **Gen Dent**, v. 61, n. 5, p. 33-38, 2013.

DE ANDRADE, Eduardo Dias. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. Artes Médicas Editora, 2014.

FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.

HELLSTEIN, John W. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **The Journal of the American Dental Association**, v. 142, n. 11, p. 1243-1251, 2011.

HOFF, Ana O. et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 23, n. 6, p. 826-836, 2008.

HOLZINGER, Daniel et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1937. e1-1937. e8, 2014.

KHAN, Aliya A. et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. **The Journal of rheumatology**, v. 35, n. 7, p. 1391-1397, 2008.

KIM, Kyoung Min et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. **Journal of bone metabolism**, v. 22, n. 4, p. 151, 2015.

LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 51, n. 8, p. 874-879, 2013.

MADRID, Carlos; SANZ, Mariano. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical oral implants research**, v. 20, p. 87-95, 2009.

MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MONTOYA CARRALERO, José M<sup>a</sup> et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. **A bibliographic review**. 2010.

RUGGIERO, S. L.; DREW, S. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **Journal of dental research**, v. 86, n. 11, p. 1013-1021, 2007.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* American Association of oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SARIN, J.; DEROSI, Scott S.; AKINTOYE, S. O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. **Oral diseases**, v. 14, n. 3, p. 277-285, 2008.

SCHWARTZ, Ann V. *et al.* Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. **Journal of bone and mineral research**, v. 25, n. 5, p. 976-982, 2010.

STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, Roberta Targa *et al.* Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO: Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 15, n. 1, 2018.

THUMBIGERE-MATH, Vivek *et al.* Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 74, n. 4, p. 738-746, 2016.