

# JNT-FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY JOURNAL ISSN: 2526-4281 QUALIS B1



**OSTEONECROSE ASSOCIADA À CIRURGIA  
ODONTOLÓGICA DECORRENTE DO USO DE  
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

**OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH DENTAL  
SURGERY RESULTING FROM THE USE OF  
BISPHOSPHONATES: LITRATURE REVIEW**

**Larissa Kévely de Araújo CARNEIRO**  
Faculdade de Ciências do Tocantins - FACIT  
E-mail: [dra.larissa.carneiro@faculadefacit.edu.br](mailto:dra.larissa.carneiro@faculadefacit.edu.br)

**Vitória Passos FERNANDES**  
Faculdade de Ciências do Tocantins - FACIT  
E-mail: [vittpassosf@gmail.com](mailto:vittpassosf@gmail.com)

**Leandro Silva da CONCEIÇÃO**  
Faculdade de Ciências do Tocantins - FACIT  
E-mail: [drleandrosc@hotmail.com](mailto:drleandrosc@hotmail.com)



## RESUMO

**Introdução:** Os bisfosfonatos podem acarretar resultados indesejáveis na pós-intervenção odontológica, sendo, a osteonecrose a consequência mais comum. É considerável que o cirurgião - dentista tenha atenção em procedimentos cirúrgicos onde, o paciente já fez ou faz uso desse fármaco. Com o intuito de se elaborar um plano de tratamento livre de possíveis intercorrências indesejadas. **Objetivo:** Empreender uma busca na literatura sobre a osteonecrose de maxilares, proveniente da utilização de bisfosfonatos após procedimentos odontológicos críticos. **Material e Método:** A análise bibliográfica partiu da revisão literária, através de consulta de livros, artigos científicos nacionais e internacionais, utilizando as bases de dados: PubMed e Scielo, os quais argumentam sobre a osteonecrose como resultado mais corriqueiro, consequente ao uso de bisfosfonatos. **Conclusão:** A falta de fluxo sanguíneo que acarreta a necrose óssea associada aos bisfosfonatos é de difícil tratamento, e a qualidade de vida do paciente é comprometida. Assim, o profissional deve estar atento na elaboração de um plano de tratamento voltado a minimizar, ou evitar essa possível intercorrência.

**Palavras-chave:** Arcada osseodentária. Bisfosfonatos. Cirurgia bucal. Osteonecrose.

72

## ABSTRACT

**Introduction:** Bisphosphonates can cause undesirable results in post-dental interventions, with osteonecrosis being the most common consequence. It is considerable that the dentist has attention in surgical procedures where, the patient has already used or makes use of this drug. In order to develop a treatment plan free of possible unwanted complications. **Objective:** Undertake a literature search on osteonecrosis of the jaws, resulting from the use of bisphosphonates after critical dental procedures. **Material and Method:** The bibliographic analysis started from the literary review, through consultation of books, national and international scientific articles, using the databases: PubMed and Scielo, which argue about osteonecrosis as a more common result, resulting from the use of bisphosphonates. **Conclusion:** The lack of blood flow that leads to bone necrosis associated with bisphosphonates is difficult to treat, and the patient's quality of life is compromised. Thus, the professional must be attentive in the development of a treatment plan aimed at minimizing, or avoiding this possible complication.

**Keywords:** Osseodental arch; bisphosphonates; oral surgery; osteonecrosis.

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são conhecidos por possuir alta afinidade pela hidroxiapatita. Derivados dos pirofosfatos, os quais regulam a calcificação e inibe a atividade osteoclástica, os mesmos possuem meia vida plasmática longa, dessa forma afetando o metabolismo ósseo<sup>1,2</sup>. Por isso, são utilizados no tratamento de doenças, como vários tipos de câncer ósseo, principalmente os metastáticos, a doença de Paget, o mieloma múltiplo e a hipercalcemia maligna<sup>3</sup>.

Os bisfosfonatos, no Brasil, incluem: alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Podendo ser administrados por via oral ou endovenosa.

São drogas associadas a efeitos colaterais mínimos, como distúrbios gastrointestinais e ocasionalmente dores ósseas. No entanto, um efeito colateral bastante comum devido ao seu uso é a osteonecrose, o fluxo sanguíneo diminui levando o osso à necrose em razão ao tratamento odontológico cirúrgico<sup>4</sup>. Todavia, muitos casos ocorrem espontaneamente (sem aparente procedimento, trauma ou doença concomitante), e boa parte foi relatada o uso do medicamento por volta de 1,5 a 3 anos<sup>5</sup>.

Há estudos recentes que tem sugerido uma osteomielite de início e sua progressão a uma forma clássica de osteonecrose<sup>5</sup>. A microbiana de actinomyces parece desempenhar a manutenção de feridas osteomielíticas<sup>6</sup>.

Os riscos de complicações aumentam a partir do tipo, a dose, via de administração e tempo de exposição do medicamento, além disso, as condições sistêmicas ineficiente do paciente também aumentam as chances<sup>5</sup>. O local de maior incidência é na mandíbula, pois o bisfosfonatos tem capacidade de causar alterações vasculares devido à mandíbula ser menos vascularizada que a maxila. A infecção uma vez instalada é difícil ser controlada tanto pelo metabolismo ósseo alterado a partir do medicamento quanto pela imunidade debilitada do paciente<sup>7</sup>.

O objetivo desse trabalho foi empreender uma busca na literatura sobre a osteonecrose de maxilares, proveniente da utilização de bisfosfonatos após procedimentos odontológicos críticos.

## MATERIAL E MÉTODOS

A análise bibliográfica partiu da revisão literária através de livros, artigos científicos nacionais e internacionais, utilizando as bases de dados: PubMed e Scielo, que argumentam sobre a osteonecrose como resultado mais corriqueiro, consequente ao uso de bisfosfonatos. As buscas foram reguladas pelos descritores catalogados no DeCs (Descritor em Ciências da Saúde) e operadores booleanos “and” e “or”, sendo estes: bisfosfonatos,

cirurgia bucal e osteonecrose, no período dos últimos 20 anos. Os sistemas de exclusão deram-se por intermédio de artigos que não exibiram livre acesso e os descritores supracitados. Por meio dos textos obtidos, delineou-se uma análise sobre a abordagem do tema utilizado.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **BISFOSFONATOS**

Os bisfosfonatos são compostos químicos semelhantes a do pirofosfato inorgânico, sendo esse encontrado no organismo sob forma natural como um potente inibidor da reabsorção óssea<sup>8</sup>. O mesmo apresenta na estrutura química um carbono central com dois grupamentos de fosfato e mais duas cadeias R1 (curta) e R2 (longa). A primeira é responsável pela afinidade ao tecido ósseo, a segunda está ligada ao mecanismo de ação do medicamento e potencial anti reabsortivo.

A primeira geração são os compostos que não nitrogenados (clodronato, etidronato, tiludronato) e os de segunda e terceira geração (risedronato, ibandronato, alendronato) possuem o átomo de nitrogênio que tem função de aumentar o potencial do fármaco<sup>9</sup>. Sabe-se que o mesmo pode ser administrado por via intravenosa ou oral e isso interfere diretamente na sua biodisponibilidade e indicações terapêuticas. Em pacientes oncológicos a forma endovenosa é a mais utilizada, em pacientes com doença de Paget, osteoporose e osteogênese imperfeita a eleição é por via oral<sup>8,9</sup>.

#### **Mecanismo de Ação**

Os bisfosfonatos inibem a enzima fernesil difosfato síntase, reduzindo a capacidade reabsortiva dos osteoclastos, induzindo-os a apoptose, e acabam por estimularem os osteoblastos<sup>8,10</sup>. No entanto, esse medicamento interfere inicialmente no ganho de massa óssea nos primeiros meses e impede a reabsorção óssea a partir de sua afinidade com íons Ca<sup>2+</sup>, sendo removidos da circulação e depositados em superfícies ósseas que esteja em atividade osteoclástica.

A meia vida plasmática desse medicamento é curta, depois de absorvido pelos osteoclastos por endocitose, permanece por volta de uma década na estrutura óssea. Dessa forma, uma vez que novo tecido ósseo é repostado sobre as camadas com bisfosfonatos, o efeito sobre os osteoclastos vai decrescendo se o uso da droga for diminuído ou cessado<sup>11</sup>.

Fatores de crescimento insulino-semelhantes (TGF- $\beta$ , IGF-I), proteínas morfogenéticas e peptídeos da matriz óssea são inibidos devido à baixa atividade osteoclástica, provocando a não diferenciação de novos osteoblastos, com isso a remodelação óssea diminui, ou seja, não remoção de tecido ósseo, ocasionando uma

hipermineralização no local como resultado os capilares se atrofiam, não há células vivas e o osso se torna avascular<sup>11</sup>. É assim que os BFs atuam, diminuindo os vasos sanguíneos devido a sua ação sobre os fatores endoteliais.

### **Dose x Tempo**

Observa-se que pacientes que receberam altas doses por um longo tempo, possuem maiores chances de osteonecrose em maxilares<sup>12</sup>. A frequência de lesões aumenta em pacientes que estão sob tratamento de mieloma múltiplo, osteoporose e câncer ósseo. Sua via de administração interfere no aparecimento dessas lesões, por exemplo, a prevalência por via oral é diminuída quando comparada por via intravenosa. Isso acontece porque o fármaco sofre pouca absorção. O tempo de uso também tem sido fator determinante para o surgimento de feridas na mucosa bucal<sup>13, 14</sup>. Três anos de uso é um alerta para o cirurgião dentista, ou seja, o risco de osteonecrose após uma cirurgia depende do tempo e dosagem do fármaco.

Foi observado outro método de administração devido à recorrência de lesões por via oral e intravenosa de bisfosfonatos, sendo esse a aplicação de bisfosfonatos tópicos que inibe a progressão da reabsorção alveolar na peri-implantite e com muco-periosteal<sup>15, 16</sup>.

### **Vulnerabilidade dos ossos maxilares à osteonecrose**

O surgimento de lesões em maxilares tem como causa a flora bacteriana, o tecido da cavidade oral e suas particularidades. Qualquer impacto aos tecidos ou ao periosteio pode acarretar a osteonecrose<sup>17</sup>.

A necrose óssea chega a 65% na mandíbula e em torno de 26% na maxila, boa parte das lesões na mandíbula aparece na porção posterior lingual. E o sexo feminino costuma ser o mais afetado entre os casos<sup>18</sup>.

Mesmo sabendo da associação medicamentosa com tecido necrótico, cerca de 30% dos pacientes pode adquirir essas lesões de forma espontânea. É de costume surgir em locais onde a mucosa é fina, criando feridas de forma fácil<sup>17, 18</sup>.

### **Configuração Clínica**

A característica principal da osteonecrose são alvéolos ou estruturas da cavidade bucal que demoram a cicatrizar após um procedimento cirúrgico no local. Não há relato de dor no início, a demora na cicatrização induz uma infecção na região, em 60% dos casos há presença de edema e dor no local da exposição óssea<sup>19</sup>.

## **Configuração Histológica**

Em lesões características de osteonecrose é comum ser encontrado microorganismos das espécies de actinomyces, moraxella e eikenella. Histologicamente a lesão apresenta uma fibrose dos espaços do osso medular assemelhando-se a osteoma e osteomielite plasmacelular com osso esclerosante<sup>20</sup>.

## **Bisfosfonatos & Osteonecrose**

As propriedades antiangiogênicas do fármaco estão associadas ao comprometimento do fluxo sanguíneo em maxilares levando uma necrose óssea. A grande incidência desse fato em ossos maxilares se deve ao fácil contato entre osso e meio bucal, onde qualquer lesão permite a transição de microorganismos da cavidade oral para o osso, gerando assim um processo infeccioso. Ainda não há contraindicações para realização de cirurgias em pacientes usuários a menos de três anos, porém devem ser alertado sobre a possibilidade de necrose óssea a partir do procedimento<sup>21, 22,23</sup>.

A American Dental Association (ADA) sugere que pacientes que são usuários por mais de três anos com administração via oral, suspenda o tratamento por no mínimo três meses antes e após o procedimento cirúrgico<sup>24</sup>. Lembre-se, que esse regulamento vale para fármacos administrados via oral, a administração por via intravenosa o protocolo é outro.

A falta de oxigênio nos tecidos e fluxo sanguíneo diminuído levando ao quadro necrótico acontece com frequência após cirurgias dentoalveolares. No procedimento de exodontia a exposição do osso após o procedimento é de curto prazo em pacientes saudáveis, porém em pacientes usuários de bisfosfonatos essa exposição não regride, o que leva a uma infecção e sua progressão é a necrose óssea<sup>25</sup>.

Vale ressaltar que a instalação de implantes não é contraindicada para pacientes usuários de bisfosfonatos, porém o processo de osseointegração requer mais tempo, chegando a ser 30% mais lenta do que em pacientes saudáveis. Dessa forma, a instalação de implantes nesses pacientes ainda causa insegurança devido ao risco do desenvolvimento de osteonecrose a partir do trauma cirúrgico<sup>25</sup>.

Alguns estudos têm mostrado que pessoas que fizeram uso do medicamento de forma sistêmica obtiveram um aumento de 8% de espessura óssea, sendo assim, tem sido visto como uma opção de tratamento no processo de osseointegração de implantes, entretanto esses resultados ainda não são fiéis, a idéia parece ser contraditória para muitos<sup>26</sup>.

## Tratamento

A melhor forma de evitar uma osteonecrose a partir do uso de bisfosfonatos é ter uma higiene bucal de qualidade e evitar procedimentos odontológicos invasivos, como: cirurgia dentoalveolar e entre outras. Caso o paciente necessite de algum procedimento crítico, é ideal a suspensão do medicamento por três meses para uma melhor cicatrização de tecidos<sup>27, 28</sup>.

Sabe-se que o tratamento para osteonecrose causada por bisfosfonatos não totalmente seguras e não há muitas opções<sup>29</sup>. Por isso, o objetivo primordial é eliminar a analgesia, controlar a infecção e impossibilitar sua progressão para outras porções da cavidade oral<sup>28</sup>. O uso de antibióticos associado à antissépticos tem mostrado bons resultados, porém não em todos os casos, ainda há muitas dúvidas a serem esclarecidas, por exemplo, ainda não se sabe se os fármacos que possuem mais afeição com o osso alveolar, mostram melhores resultados no tratamento de infecções<sup>29</sup>. No entanto, alguns estudos têm mostrado a penicilina como o antibiótico de primeira escolha.

Em pacientes que há exposição de osso necrótico, dor, alto grau de inflamação e infecção, a ressecção se torna a única opção seguida de reconstrução imediata com placas<sup>28</sup>.

O oxigênio hiperbárico é outra variedade de terapia, o qual tem se mostrado favorável no tratamento de osteonecrose causada por bisfosfonatos.

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, afirmou que a escolha do tratamento depende do estágio que o paciente se encontra, classificados como:

**Em risco:** Pacientes assintomáticos que não possuem lesões ósseas são usuários de bisfosfonatos, porém não há necessidade de tratamento.

**Estágio 0:** Usuários de bisfosfonatos, não possuem lesões ósseas, no entanto apresentam sintomas. O tratamento é tradicional e se resume em uma boa higiene bucal.

**Estágio 1:** Pacientes que possuem lesões ósseas assintomáticas, o tratamento se concentra em cuidados com higiene bucal e bochechos com soluções antissépticas.

**Estágio 2:** Pacientes com lesões ósseas sintomáticas. Pode realizar a remoção do tecido necrótico para diminuir o quadro de infecção e associar antibiótico, analgésico e bochechos com anti-séptico para eficácia do tratamento.

**Estágio 3:** Pacientes que possuem lesões de osteonecrose associadas a outras complicações locais, é indicado analgésicos, bochechos com antissépticos e antibiótico sistêmica, e remoção da ferida necrótica.

Há estudos que defendem a suspensão de bisfosfonatos em caso de lesões de osteonecrose em maxilares graves, contudo não há conhecimento preciso sobre essa medida.

## DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são utilizados desde a sua descoberta em 1960 devido a sua capacidade antirreabsortiva. Para alguns autores, o mecanismo de Osteonecrose Induzida por Bisfosfonatos (OIB) ainda é contestável, porém sabe-se do comprometimento da remodelação e regeneração óssea a partir da baixa vascularização interferindo na homeostase óssea. Esses efeitos são causados na maioria dos casos pelo uso de bisfosfonatos por via endovenosa<sup>3, 6, 27, 33</sup>.

Os autores afirmam, que pacientes que estão sob uso de bisfosfonatos orais também possui chances de desenvolver osteonecrose, porém em menor escala quando comparados aos usuários sob via endovenosa. Na terapia de bisfosfonatos orais o risco está relacionado com a duração do tratamento. Não é corriqueiro o desenvolvimento de osteonecrose após intercorrências cirúrgicas antes dos três anos de uso desse medicamento. Entretanto, há relatos de necrose óssea com dois anos de uso de alendronato oral<sup>14, 29</sup>.

A literatura não relata sobre a preferência por maxilares, porém afirma que a microbiota oral juntamente com o estresse mecânico diário contribui para pequenos prejuízos na cavidade bucal, expondo a estrutura óssea, aumento de infecção desenvolvendo para osteonecrose. Há também relatos e casos que mostram a corticoterapia associada à osteonecrose de maxilares, porém ainda sem evidências<sup>8, 31</sup>.

De acordo com o estudo, a ação antiangiogênica do fármaco em conjunto com a baixa vascularização da mandíbula explica a preferência pela maxila inferior no desdobramento da necrose óssea<sup>36</sup>.

A ideia do antibiótico está baseada em eliminar o elemento microbiológico para o não desenvolvimento de osteonecrose, pois a cavidade bucal é rica em bactérias. Entretanto, há estudos com a utilização de profilaxia antibiótica associada ao cuidado pós-cirúrgico que acarretaram necrose avascular. Nesse fundamento, a profilaxia antibiótica não é totalmente eficaz na precaução de complicações<sup>6, 32, 34</sup>.

Verifica-se na bibliografia que a prevenção é a melhor alternativa para evitar uma necrose óssea induzida por esse medicamento. Um estudo concluiu que 60% dos pacientes que apresentam osteonecrose induzida por bisfosfonatos possuem relato de cirurgia odontológica<sup>36</sup>. Por isso, o tratamento com bisfosfonatos, se possível, deve ser adiado até o paciente finalizar o tratamento odontológico e apresentar uma saúde bucal adequada. Em casos de procedimentos cirúrgicos é recomendado inibir com três meses de antecedência a utilização do mesmo e esperar a cicatrização óssea para só então iniciar a terapia<sup>14, 30, 35</sup>.

Atualmente, sabe-se que por se tratar de uma condição nova, não há um protocolo terapêutico baseado cientificamente, no entanto o profissional precisa monitorar e orientar

o usuário sobre a boa higiene oral com objetivo de diminuir as chances de osteonecrose induzida por bisfosfonatos<sup>6,31</sup>.

## CONCLUSÃO

Após a análise bibliográfica pode-se concluir que os bisfosfonatos são fármacos utilizados na prevenção de doenças ósseas, com propósito de remodelar e vascularizar o osso. Contudo, seu uso está ligado ao desenvolvimento de necrose óssea em maxilares. Os resultados diante dos tratamentos para necrose óssea associada aos bisfosfonatos são imprevistos em alguns casos. Por isso, a prevenção é a melhor forma de confrontar essa condição.

O cirurgião-dentista necessita conhecer o histórico do paciente e estar consciente de sua responsabilidade legal sobre as consequências de uma anamnese incompleta, principalmente quando o resultado pode gerar danos irreparáveis ao paciente. O profissional deve orientar os pacientes a uma boa higiene oral e ser informado de imediato sobre aparecimento de qualquer sinal ou sintoma, como dor, abscesso, secreção, edema. Dessa forma, o acompanhamento clínico rigoroso nesse momento é imprescindível.

## REFERÊNCIAS\*

1. Buzetti J; Polido W. Osteonecrose de maxila em região de implantes, associada ao uso endovenoso de bisfosfonatos. *Revista Dental Press De Periodontia E Implantologia*.2009;2(3): 93-102.
2. Geger A et al. Bifosnatos e osteonecrose maxilar: revisão da literature e relato de dois casos. *Revista Brasileira De Cancerologia*. 2010; 52(1): 25-31.
3. Martins MAT et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*. 2009; 31(1): 41-46.
4. Bilezikiano JP. Osteonecrose da mandíbula - os bifosfonatos representam um risco? *N Engl J Med*. 2016; 355: 2278-81.
5. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE. Registros de casos do Hospital Geral de Massachusetts. Processo 9-2008.65 anos Mulher decom úlcera não mandibular na mandíbula. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1283-91.
6. Polenti ML. O que o cirurgião-dentista precisa saber sobre bisfosfonatos. [Tese de Doutorado]. Lins: Faculdade de Odontologia de Lins; 2008.
7. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 1(4): 221-33.
8. Tarassolf P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: rist factors in metastatic cancer patients, *J Oral Maxillofacial Surg*. 2003; 1(61): 1238-9.

9. Drake MT, Clarke BL, Kholsha L. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings, Rochester*. 2008; 83(9): 1032-1045.
10. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51 (4): 401-407.
11. Chacon GE et al. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*. 2006; 64(7): 1005-1009.
12. Dimopoulos MA et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals Of Oncology, [S.I]* 2010; 20(1): 117-120.
13. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: so many hypothesis, so few data. *J Oral Mazillofac Surg* 2009; 67(5): 61-70
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 ; 67(5 Suppl): 2-12.
15. Yaffe A, Iztkevich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J Perio- dontol*. 1997; 68:884-9.
16. Yaffe A, Herman A, Bahar H, Binderman I. Combined local ap- plication of tetracycline and bisphosphonate reduces alveolar bone resorption in rats. *J Periodontol*. 2003;74:1038-42.
17. Woo S., Hellstein J., Kalmar J. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*. 2006; (144): 753-761.
18. Mariotti A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Education*. 2008; 72(8): 919-929.
19. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353(1):99–102.
20. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(7): 1005-9.
21. Gonçalves ES, Sant’Ana E, Cury M, Ferreira-Júnior O, Carvalho PSP. A terapia em bifosfonatos e a osseointegração. In: Carvalho PSP. *Osseointegração – 20 anos. Visão contemporânea da Implantodontia*. São Paulo: Quintessence; 2009.
22. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(2):223-30.

23. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(8):1144-50.
24. Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(6):1157-61.
25. Lugero GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König B Jr, Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent.* 2000; 9(4): 303-9.
26. Almazrooa AS, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a review. *Journal Of The American Dental Association, [S.I].* 2009; 140(7): 864-875.
27. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endodontics, [S.I]* 2009; 102(4): 433-441.
28. Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *American Journal Of Health-System Pharmacy, [S.I]* 2009; 66(17): 1541 – 1547.
29. Nomura T. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) in Japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. *The Bulletin of Tokyo Dental College.* 2013; 54(2):117-125.
30. Marx RE. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005; 63(1): 1567-1575.
31. Migliorati CA. et al. Tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos: uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *Journal Of The American Dental Association.* 2006; 6(3): 1350-1359.
32. Hutchenson A. et al. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia.* 2014; 72(08): 1456-1462.
33. Fantasia JE. Bisphosphonates - What the Dentist Needs to Know: Practical Considerations. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67: 53-60.
34. Sanchis JM. et al. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence International.* 2014; 45(09):769-777.
35. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillo Fac Surg* 2007; 65:369-376.
36. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2397- 410.

**Autorizamos a reprodução deste trabalho  
(Direitos de publicação reservados aos autores)**

**Araguaína, 30 de Setembro de 2020**

**LARISSA KÉVELY CARNEIRO**

**VITÓRIA PASSOS FERNANDES**