

Artigo de Relato de Caso

Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos

Dental implants in patients under bisphosphonate therapy: is the risk of osteonecrosis of the jaw and implant loss real? Report of three clinical cases

Roberta Targa Stramandinoli-Zanicotti^{1, 2}
Tatiana Miranda Deliberador³
Bruno Candido³
Marcio Vinícius Hurczulack¹
Juliana Lucena Schussel²
Cassius Torres-Pereira²
Laurindo Moacir Sassi¹

Autor para correspondência:

Roberta Targa Stramandinoli-Zanicotti
Hospital Erasto Gaertner – Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial
Rua Dr. Ovande do Amaral, 201
CEP 81520-060 – Curitiba – PR – Brasil
E-mail: robertastramandinoli@yahoo.com.br

¹ Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial, Hospital Erasto Gaertner – Curitiba – PR – Brasil.

² Departamento de Estomatologia, Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR – Brasil.

³ Departamento de Odontologia, Universidade Positivo – Curitiba – PR – Brasil.

Recebimento em: 3 dez. 2017. Aceito em: 31 jan. 2018.

Palavras-chave:

bifosfonatos;
osteonecrose;
implantes dentários;
osteonecrose dos
maxilares associada
aos bifosfonatos.

Keywords:

bisphosphonates;
osteonecrosis;
dental implants;
bisphosphonate-
associated
osteonecrosis of the
jaw.

Resumo

Introdução: A osteonecrose induzida por medicamentos (ONIM) é uma grave complicação da terapia com drogas antirreabsortivas, como os bifosfonatos (BFs). Embora ocorra com mais frequência em pacientes oncológicos, os quais utilizam BFs endovenosos, pacientes usuários de BFs orais para tratamento de osteoporose também se encontram no grupo de risco, principalmente quando procedimentos odontológicos cirúrgicos como exodontias e implantes dentários são realizados. **Objetivo:** Relatar três casos de pacientes que fizeram uso de BFs no passado ou ainda utilizavam a medicação durante cirurgia para instalação de implantes dentários, abordando os principais fatores de risco para o desenvolvimento da ONIM. **Conclusão:** O conhecimento prévio pelo implantodontista dos efeitos adversos da terapia com drogas antirreabsortivas em pacientes que necessitam de reabilitação dentária é de extrema importância no manejo desses pacientes, uma vez que elas podem prejudicar a longevidade das reabilitações com implantes e induzir à osteonecrose dos maxilares, comprometendo não somente a saúde bucal como também interferindo negativamente na qualidade de vida dos pacientes.

Abstract

Introduction: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a serious complication of therapies with anti-resorptive drugs, such as bisphosphonates (BFs). Although it occurs more often in oncology patients who use intravenous BFs, patients who use oral BFs for osteoporosis are also in the risk group, especially when surgical dental procedures such as dental extraction or dental implants are performed. **Objective:** To report three cases of patients who were submitted to BF therapy in the past or were still using the medication during dental implants surgery and developed BRONJ and lost the implants. **Conclusion:** It is extremely important that the dentists are aware of the adverse effects of BF therapy in patients that require dental rehabilitation for the management thereof, since they can reduce the longevity of dental implants and induce osteonecrosis of the jaw, compromising not only their oral health but also these patients' quality of life.

Introdução

A osteonecrose induzida por medicamento (ONIM) pode ocorrer em pacientes que estão em tratamento com medicações antirreabsortivas e/ou antiangiogênicas. Manifesta-se por exposição óssea, intra ou extraoral, com ou sem fístula, que persiste por mais de oito semanas, sem história de radioterapia na região [23]. Essa complicação tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente e uma quantidade limitada de opções de tratamento [16].

As medicações antirreabsortivas agem no metabolismo ósseo, diminuindo a reabsorção

óssea e aumentando a densidade mineral óssea. Entre elas, os bifosfonatos (BFs) são amplamente utilizados e são empregados na prevenção de metástase óssea em pacientes com neoplasias malignas, tais como mama, próstata, pulmão e também mieloma múltiplo, normalmente com administração endovenosa [2, 24]. Servem também para osteoporose, osteopenia, doença de Paget e osteogênese imperfeita, normalmente por via de administração oral [11]. Os anticorpos antimonoclonais, indicados para osteoporose e outras doenças ósseas, são drogas inibidoras do RANK L e agem inibindo a atividade osteoclástica, diminuindo também a reabsorção óssea [5, 14].

Medicações antiangiogênicas interferem na formação de novos vasos sanguíneos, de modo a interromper a sinalização da angiogênese. Seu uso tem mostrado bons resultados em tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos, entre outros [23].

As duas classes de drogas alteram o metabolismo ósseo, o que prejudica a capacidade de reparo do osso. A não cicatrização, ou o atraso no reparo ósseo, favorece a instalação de processo infeccioso com consequente necrose e exposição óssea [8].

As primeiras associações entre exposições de osso necrótico que não cicatrizavam com o uso de BFs foram feitas em 2003 [13]. Em 2005, a Agência Americana de Saúde emitiu um alerta sobre as complicações relacionadas ao uso de BF. No ano de 2014, a Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais publicou um relatório especial com orientações, baseadas na literatura, sobre condutas ante diferentes situações associadas à ONIM [23]. O aparecimento recorrente de casos de osteonecrose em pacientes usuários de BF conduziu a uma reavaliação das indicações e da duração dos regimes terapêuticos usados, tanto pela via oral quanto endovenosa nas diversas doenças [21].

A exata patogênese da ONIM ainda é desconhecida, mas acredita-se que está relacionada com a inibição da reabsorção e remodelação óssea por osteoclasto, processo inflamatório e/ou infeccioso e inibição da angiogênese. Além do efeito sobre os tecidos ósseos, os BFs também inibem a proliferação de queratinócitos, facilitando a exposição óssea e consequentemente favorecendo a osteonecrose [10, 21]. Os riscos de ONIM em pacientes que usam zoledronato e denosumab são bastante parecidos e podem chegar a 100 vezes em comparação a pacientes que não utilizam essas medicações [10, 27].

Os principais fatores de risco estão associados à própria medicação ingerida, como estrutura química, tempo de uso e via de administração, fatores associados ao indivíduo, como idade, sexo e comorbidades (como diabetes melito), e uso crônico de glicocorticoides e fatores traumáticos locais, como doença periodontal ou dentária prévia, trauma da mucosa, exodontias ou outras cirurgias orais com manipulação óssea, além de uso de álcool e tabaco [21, 25, 27].

Em virtude da elevada biodisponibilidade dos BFs endovenosos (pelo menos 50%) em comparação com a dos BFs orais (apenas 1% da dose administrada é absorvida por via gastrointestinal) e também da potência relativa desses fármacos em se ligar à hidroxipatita, os BFs endovenosos são mais potentes que os orais e apresentam também maior risco de ONIM [26].

Como não há um padrão ouro de tratamento para ONIM, três categorias de intervenções são descritas na literatura: tratamento conservador clássico da osteonecrose, cirurgia e tratamentos adjuvantes. O tratamento conservador implica combater infecções e minimizar os fatores ambientais conhecidos que possam prejudicar a cicatrização, o que inclui a promoção de higiene bucal, o uso de colutórios tópicos antimicrobianos e terapia sistêmica anti-infecciosa. O tratamento cirúrgico inclui a remoção cirúrgica do sequestro ósseo ou osso necrótico, com debridamento tecidual na tentativa de recobrimento primário da ferida cirúrgica. Como tratamentos adjuvantes da ONIM, destacam-se oxigenoterapia hiperbárica, protocolo PENTO (uso de pentoxifilina e tocoferol), ozonioterapia, *laser* de baixa intensidade para bioestimulação, uso de agregados plaquetários, proteína morfogenética óssea [18].

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é relatar três casos de pacientes que receberam implantes dentários e que faziam ou fizeram uso de BFs, abordando os principais fatores de risco para o desenvolvimento da ONIM e de um correto diagnóstico, manuseio, terapêutica e prevenção dessa entidade clínica.

Material e métodos

Trata-se de um estudo de caso, com relato de três casos com relevância clínica, de pacientes com ONIM e presença de implantes dentários. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, Paraná, com Parecer n.º 2.063.079. Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e autorizam a divulgação das fotos.

Relato dos casos clínicos

Caso clínico 1

Paciente do sexo feminino, 62 anos, foi encaminhada por dentista externo para acompanhamento e conduta no ambulatório de Cirurgia Bucomaxilofacial (CBMF) do HEG, por perda de implantes dentários. Na história da doença atual, relatou uso durante dois meses de alendronato de sódio (70 mg semanal, via oral), para tratamento de osteoporose há 2 anos. Seguiu com planos de instalação de implantes em maxila, para confecção de prótese tipo protocolo, porém foi orientada quanto aos riscos de ONIM pelo implantodontista na época, o qual contraindicou a instalação dos implantes.

Mesmo ciente da situação, a paciente procurou outro profissional, que aceitou fazer os implantes. Foi então submetida a cirurgia para instalação de seis implantes em maxila, sem intercorrências. Após quatro meses, durante o procedimento de reabertura, constatou-se falta de osseointegração em três implantes. Realizou-se novamente cirurgia para instalação de mais três implantes, porém sem sucesso. No momento da consulta no ambulatório, foi evidenciada presença de três implantes expostos em região de maxila, sem áreas de osso exposto. Na radiografia panorâmica verificaram-se presença de três implantes em maxila, um central e dois em região posterior bilateral, e áreas radiolúcidas compatíveis com perda de implantes (figura 1). Iniciou-se protocolo PENTO (Pentoxifilina 800 mg/dia + Tocoferol 1.000 UI/dia), com a finalidade de melhorar a vascularização local, favorecendo a integração desses implantes. A paciente foi reorientada quanto aos cuidados bucais e riscos de ONIM em usuários de BFs, contraindicando futuras cirurgias. Segue em acompanhamento no serviço.

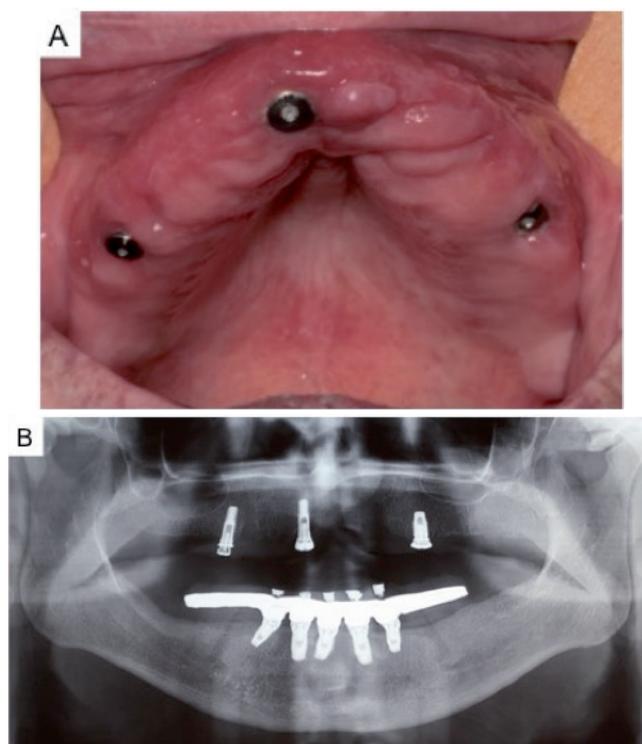


Figura 1 - Aspecto clínico (A) e radiográfico (B) de maxila edêntula com presença de três dos seis implantes instalados

Caso clínico 2

Paciente do sexo feminino, 58 anos, apresentou-se no ambulatório de CBMF do HEG, encaminhada pelo médico oncologista, com queixa de dor nos maxilares com exposição óssea. A paciente relatou história médica pregressa de câncer de mama diagnosticado e tratado em 2012, com cirurgia e radioterapia. Houve evolução com fratura patológica de úmero distal esquerdo por metástase óssea, operada em 2015. Em abril de 2016, iniciou tratamento mensal com zoledronato 4 mg (Zometa) endovenoso. Na história da doença atual, a paciente disse que em dezembro de 2016 foi submetida à instalação de implantes em mandíbula (dentista externo) e desde então sente fortes dores nos maxilares, com dificuldade para alimentar-se. Seu dente 45 foi extraído, uma semana antes da consulta no ambulatório, em virtude da presença de abscesso do lado direito da mandíbula associada a fortes dores na região. Ao exame físico intraoral, observou-se osso exposto em região posterior de maxila lado direito, sob a prótese total, e em região posterior de mandibular, bilateral, ao redor de três cicatrizadores. Na radiografia panorâmica, notou-se presença de dois implantes em mandíbula lado direito, com presença de sequestro ósseo periimplantar. No lado esquerdo, havia um implante envolto por área radiolúcida, compatível com necrose óssea (figura 2). O diagnóstico estabelecido foi de ONIM. O médico oncologista suspendeu o uso de Zometa. Como medicação, prescreveu-se amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg a cada 8 horas, por 14 dias, em associação com colutório de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia. Iniciou-se protocolo PENTO e discutiu-se a possibilidade de ressecção do osso necrótico com remoção dos implantes. A paciente apresentou progressão de doença hepática, iniciando quimioterapia. Diante da condição sistêmica, foi contraindicado qualquer procedimento cirúrgico; mantiveram-se o protocolo PENTO e cuidados orais. Em outubro de 2017, pela toxicidade neuropática limitante, suspendeu-se a quimioterapia; a paciente entrou em cuidados paliativos, evoluindo a óbito em dezembro de 2017.

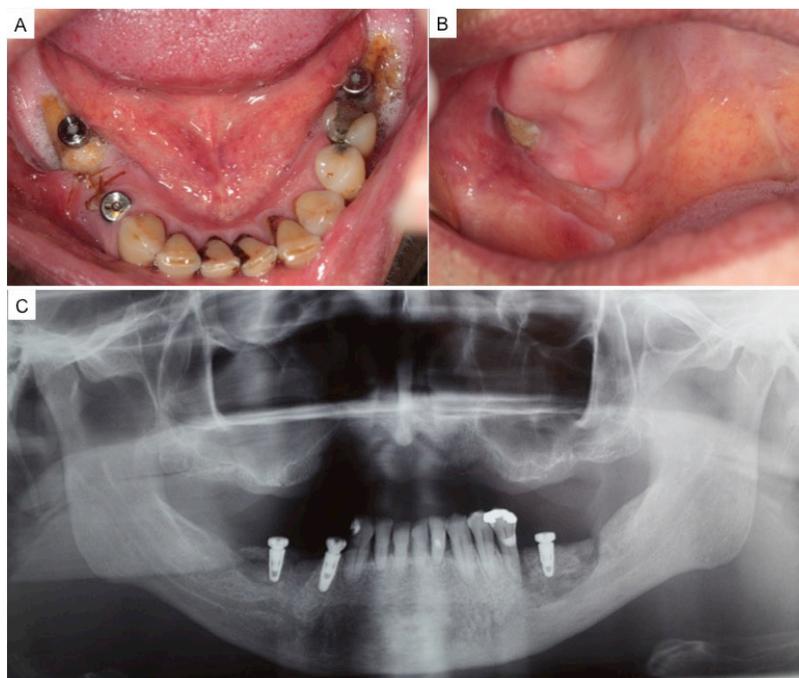


Figura 2 - Aspecto clínico de ONIM associada a implantes dentários em mandíbula (A) e associada a trauma por prótese total em maxila (B). Radiografia panorâmica evidenciando três implantes em mandíbula associados a áreas de necrose e sequestro ósseo (C)

Caso clínico 3

Paciente do sexo feminino, 67 anos, foi encaminhada ao ambulatório de CBMF do HEG para tratamento de peri-implantite iniciada havia 3 meses. Ela declarou fazer uso de BF oral (alendronato de sódio 70 mg, semanalmente) por 10 anos, para tratamento de osteoporose, interrompido por conta própria após quadro de dor aguda em implante na região posterior de mandíbula do lado direito. Segundo história da doença atual, a paciente foi submetida a instalação de implantes em maxila e mandíbula, havia 6 anos, ainda enquanto utilizava alendronato, sem nenhuma intercorrência. Durante consulta odontológica de rotina, evidenciou-se peri-implantite, e então a paciente foi encaminhada para tratamento no serviço. Ao exame físico intraoral, verificou-se presença de granuloma peri-implantar na região do dente 36, com recobrimento da plataforma do implante e exsudato purulento. Ao exame de

imagem, constatou-se área radiolúcida ao redor do implante, a qual não estava presente na radiografia trazida pela paciente, realizada seis meses atrás. O diagnóstico de ONIM provocada pelo uso de BF oral associada a implante dentário foi estabelecido. Prescreveu-se amoxicilina 500 mg + metronidazol 400 mg a cada 8 horas, por 14 dias, juntamente com colutório de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia. A paciente iniciou o protocolo PENTO, porém não tolerou a medicação, com queixa de distúrbios gástricos e enjojo. No retorno da paciente após 30 dias, houve evolução acentuada da perda óssea peri-implantar, e a remoção cirúrgica do implante com curetagem do osso necrótico e preenchimento da loja cirúrgica com plasma rico em fibrina foi realizada, sem intercorrências. No acompanhamento de dois meses após a cirurgia, a paciente não apresentou queixas, e clinicamente não havia sinais de exposição ou sequestro ósseo. Nas figuras 3 e 4 observa-se a sequência clínica e radiográfica do caso.

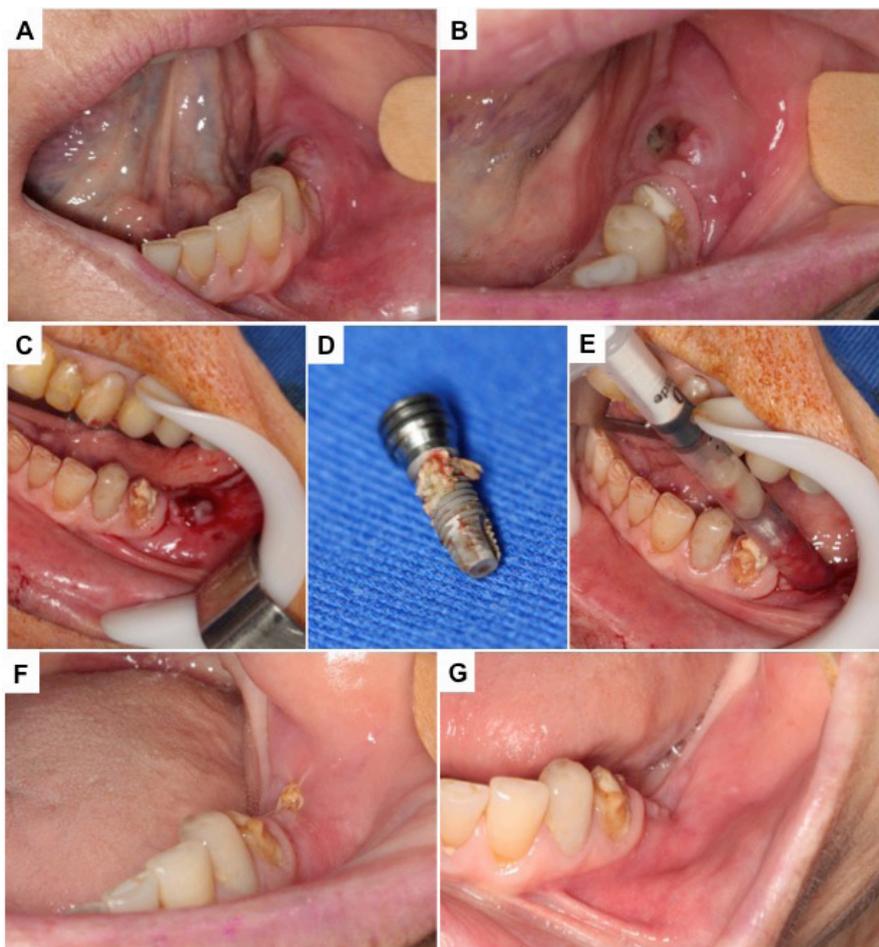


Figura 3 - Sequência clínica. Condição inicial (A, B); no dia da cirurgia (C); implante removido (D); preenchimento da loja óssea com plasma rico em fibrina (E); pós-operatório de 15 dias (F) e 60 dias após cirurgia (G)

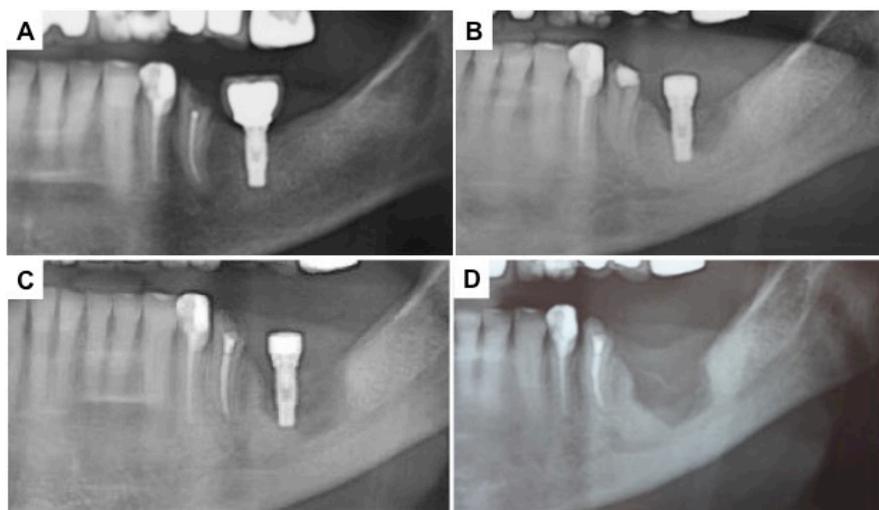


Figura 4 - Sequência das imagens radiográficas de ONIM. Aspecto radiográfico seis meses antes da consulta inicial (A); imagem radiográfica inicial (B); retorno de 60 dias (C) e após 60 dias da remoção cirúrgica do implante com uso de plasma rico em fibrina (D)

Discussão

Desde o primeiro relato de exposição de osso necrótico nos maxilares em 2003 [13], tornou-se evidente a preocupação dos cirurgiões-dentistas em adquirir mais esclarecimentos sobre a ONIM, para prevenção e manejo adequado desses pacientes.

Os BFs são medicamentos análogos ao pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea, tendo como diferença a ligação dos grupos fosfatos realizada por um átomo de carbono no lugar do átomo de oxigênio, o que permite uma gama de possíveis ligações. Ligam-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longo período, especialmente onde existe acentuada atividade de formação e reabsorção óssea. Apresentam efeito antiangiogênico e capacidade de causar necrose óssea avascular [17].

Em virtude de não serem metabolizados no organismo humano, a sua concentração em nível ósseo é mantida por longos períodos de tempo, interrompendo a reabsorção óssea e diminuindo o *turnover* ósseo [19]. Quando ocorre um acúmulo de BF capaz de diminuir o metabolismo ósseo, a reparação tecidual após um trauma não ocorre adequadamente, o que leva à exposição de osso necrótico. A hipótese que melhor explica o desenvolvimento da ONIM seria uma alteração do *turnover* ósseo associada às características particulares dos ossos dos maxilares, como revestimento mucoso delgado, risco frequente de infecção (meio contaminado) e potencial constante de trauma [21].

Os BFs são classificados em nitrogenados e não nitrogenados. Os não nitrogenados (1.^a geração) são drogas menos potentes (etidronato, clodronato e tiludronato) em comparação aos BFs nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato), os quais atingem uma máxima concentração na matriz óssea e possuem uma meia-vida longa, que varia de meses a anos. A vida média do zoledronato é cerca de 20 anos. Os BFs, em geral, são bem tolerados, embora alguns pacientes tenham efeitos adversos, como altos níveis de creatinina, fadiga, artralgia, náuseas, insuficiência renal, hipocalcemia, aumento da dor óssea e osteonecrose avascular da mandíbula [15].

A ONIM pode mostrar-se assintomática por semanas, meses ou anos, mas pode resultar em dor quando localizada nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas. Vários sinais e sintomas precedem suas manifestações clínicas, destacando-se dor, mobilidade dentária, edema

na mucosa, eritema, ulceração e, quando envolve a maxila, há presença de sinusite crônica. Ocorre espontaneamente ou numa região prévia a cirurgias dentárias [22].

Os estudos populacionais referem uma incidência de 0,01 a 0,04% e 0,8 a 1,5% associada ao uso de BFs orais e endovenosos, respectivamente [1]. Pesquisas realizadas em instituições de saúde de referência indicam um índice de 1,5 a 7,7% associado ao uso de BFs endovenosos [21].

Pacientes que vão utilizar drogas antirreabsortivas, tanto por via oral quanto por via endovenosa, devem passar por uma minuciosa avaliação odontológica prévia para que procedimentos emergenciais sejam realizados em tempo hábil e também para que procedimentos invasivos futuros, como exodontias, instalação de implantes dentários, entre outros, possam ser planejados ou prevenidos, uma vez que são fatores desencadeantes para ONIM, independentemente da via de administração do BF [23].

O conhecimento prévio pelo implantodontista dos efeitos adversos da terapia com drogas antirreabsortivas em pacientes que necessitam de reabilitação dentária é de extrema importância, uma vez que elas podem prejudicar a longevidade das reabilitações com implantes e induzir à osteonecrose dos maxilares, comprometendo não somente a saúde bucal, como também interferindo negativamente na qualidade de vida desses pacientes. O uso de implantes dentários como alternativa reabilitadora é uma prática cada vez mais comum na odontologia. Uma vez que procedimentos cirúrgicos invasivos, como extrações dentárias e instalação de implantes, são fatores desencadeantes de ONIM, eles devem ser evitados nesse grupo de pacientes.

Em um estudo retrospectivo, 26 pacientes que usaram BFs foram atendidos no Serviço de CBMF do HEG, dos quais dez apresentaram exposição óssea dos maxilares, sendo 80% em mandíbula, com tempo médio de um ano de exposição. Os principais fatores desencadeantes foram: extrações dentárias (38,5%), instalação de implantes dentários (7,6%) e trauma protético (4%). Apenas um paciente desenvolveu ONIM espontânea. O medicamento mais utilizado foi o pamidronato (54%), seguido pelo ácido zoledrônico (30%) e alendronato (15%), sendo a via endovenosa a mais prevalente (85%) [3].

Em um estudo no sul da Austrália foram encontradas falhas num total de sete implantes em pacientes recebendo tratamento com BFs orais com integração ideal, com diagnóstico de ONIM após um intervalo médio de 20,9 meses. Essa descoberta indica que a inserção cirúrgica do

implante e também o próprio implante são fatores de risco para o desenvolvimento de ONIM. Os autores reforçam ainda que pacientes usuários dos BFs, independentemente da via de administração, não devem ser considerados candidatos para implantes dentários, já que estes não terão ligação crevicular epitelial e, portanto, haveria um risco de exposição óssea e desenvolvimento de osteonecrose [9].

No que se refere ao tratamento da ONIM, não há na literatura um protocolo definido universalmente aceito por todas as instituições. Há uma falta de evidências de ensaios clínicos randomizados controlados para orientar o tratamento da ONIM. O tratamento deve ser determinado para cada situação individual com base na condição clínica e na preferência do paciente. Nos pacientes com diagnóstico estabelecido de ONIM, o principal objetivo é a eliminação da dor e o controle da infecção nos tecidos adjacentes, de modo a minimizar a progressão da doença. A equipe médica multidisciplinar e o paciente têm de avaliar os riscos e os benefícios da modificação do regime terapêutico ou da interrupção do tratamento com BFs, caso uma ONIM seja estabelecida [20]. Nos três casos relatados, instituiu-se tratamento conservador com prescrição de antimicrobiano sistêmico e tópico, em associação com o protocolo PENTO, o qual já é utilizado com sucesso no serviço para tratamento de osteorradionecrose [3, 4].

A pentoxifilina e o tocoferol (vitamina E) agem sinergicamente, apresentam agentes antifibróticos potentes, boa tolerância no organismo e estão disponíveis com baixo custo. Essa terapia reduz a fibrose capturando as espécies de oxigênio, protegendo a membrana celular contra a peroxidação de lipídeos e inibindo parcialmente TGF- β e a expressão de gene procolágeno. Pode ser utilizada de 30 dias a 6 meses, dependendo do grau de comprometimento da ONIM, associada ou não à terapia antimicrobiana [6]. Em um dos casos apresentados, após a remoção do implante se utilizou plasma rico em fibrina para preenchimento da loja cirúrgica. Os concentrados plaquetários têm se mostrado eficazes na cicatrização de lesões crônicas e agudas, atuando como fonte de fatores de crescimento, potencializando e melhorando a qualidade da regeneração tecidual [12].

A dosagem dos níveis séricos de CTx (telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) foi muito empregada em usuários de BFs que necessitavam de procedimentos cirúrgicos, uma vez que é um marcador de reabsorção óssea. Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise sobre

o tema concluiu que não há evidência científica suficiente para considerar o nível sérico do CTx como fator preditor para o desenvolvimento de ONIM. Por esse motivo, em nenhum dos casos relatados foi solicitado tal exame [7].

Os profissionais de saúde precisam saber sobre o uso, a duração e a via de administração de drogas antirreabsortivas por seus pacientes antes de realizar qualquer procedimento cirúrgico. Como medida preventiva, os pacientes que vão iniciar o tratamento com BFs devem, primeiramente, ser submetidos a uma avaliação odontológica, a qual tem de incluir avaliações clínica e radiográfica minuciosas, para eliminar qualquer foco de infecção ou trauma, bem como dentes comprometidos por cárie ou doença periodontal. Preconiza-se que o uso da medicação só se inicie após a adequação bucal [20], uma vez que a prevenção é a melhor conduta nesses pacientes.

Conclusão

A ONIM é uma grave complicação da terapia com drogas antirreabsortivas, como os BFs. Embora ocorra com mais frequência em pacientes oncológicos, os quais utilizam BFs endovenosos, pacientes usuários de BFs orais para tratamento de osteoporose também se encontram no grupo de risco, principalmente quando procedimentos odontológicos cirúrgicos como exodontias e implantes dentários são realizados.

Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe de cirurgiões-dentistas do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner e aos alunos da Residência Multiprofissional com ênfase em CBMF.

Referências

1. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(Suppl 1):35-43.
2. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3.719-36.

3. Bixofis RB, Sassi LM, Patussi C, Pereira da Silva WP, Zanicotti RTS, Schussel JL. Implications of the use of bisphosphonates in dental treatment – experience of the service of oral and maxillofacial surgery, Erasto Gaertner Hospital, Curitiba, Brazil. *RSBO*. 2013;10(4):335-42.
4. Bohn JC, Schussel JL, Stramandinoli-Zanicotti RT, Sassi LM. Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol – report of three cases. *Oral Maxillofac Surg*. 2016;20:97-101.
5. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
6. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):99-107.
7. Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadiéh A, Clark GT, Sedghizadeh PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type I collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(7):551-60.
8. Fusco V, Bedogni A, Addeo A, Campisi G. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? *Support Care Cancer*. 2017;25(2):345-9.
9. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:337-43.
10. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. 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. *J Bone Metab*. 2015;22:151-65.
11. Kwon JW, Park EJ, Jung SY, Sohn HS, Ryu H, Suh HS. A large national cohort study of the association between bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis: a nested case-control study. *J Dent Res*. 2015;94:212S-9S.
12. Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014;20(4):267-76.
13. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1.115-7.
14. Matsushita Y, Hayashida S, Morishita K, Sakamoto H, Naruse T, Sakamoto Y et al. Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw affects osteoclast formation and differentiation: pathological features of two cases. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:191-4.
15. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín MC, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(1):e65-9.
16. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J*. 2015;219:203-7.
17. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl):2.961-78.
18. Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2.
19. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34.
20. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2:7-14.
21. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):13-8.

22. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.* 2009;60:85-96.
23. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw: 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1.938-56.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:879-82.
25. Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis.* 2009;15:382-7.
26. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.* 2008;14:277-85.
27. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1.823-9.