

BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

BIPHOSPHONATES IN DENTISTRY

FERNANDA LARINY DE LARA **CORDEIRO**^{1*}, VILMAR DIVANIR **GOTTARDO**²

1. Acadêmica do curso de Graduação Odontologia pelo Centro Universitário Ingá- UNINGÁ; 2. Orientador, Cirurgião-Dentista Bucomaxilofacial, Doutor Professor Adjunto do Centro Universitário Ingá.

* Rua Belém, 100, bl. 5, ap. 24, Cidade Nova, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 84023-150. larinygeffer@hotmail.com

Recebido em 18/09/2018. Aceito para publicação em 18/10/2018

RESUMO

Os bifosfonatos estão cada vez mais presentes na prescrição de médicos para pacientes que apresentam distúrbios ósseos ou até de metástases de câncer de mama, pulmão, próstata. Isso vem acontecendo devido serem uma classe de fármacos que interagem na remodelação óssea, porém o acúmulo destes medicamentos que possuem possível alto tempo de meia vida e podem ficar no osso por mais de anos após a interrupção da utilização destes. A relação com a odontologia acontece pela osteonecrose de maxilares associada a tais medicamentos que apesar de muito citada na literatura, ainda não se sabe ao certo como é desencadeada, mas pode ser mencionada a possível relação com a inibição da ação dos osteoclastos causando uma diminuição de reabsorção óssea e consequente inibição da remodelação óssea natural. Desta forma, o presente trabalho objetiva uma revisão de literatura relacionando a classe de medicamentos citada a odontologia e sua prática, possibilitando ao profissional cirurgião dentista um maior conhecimento na área, o que tem se mostrado cada vez mais necessário, assim mostrando tratamentos e protocolo de atendimento presentes nestes casos, fatores de risco e a importância de informações sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Bifosfonatos, cirurgia oral, implantes.

ABSTRACT

Biphosphonates are increasingly present in prescribing physicians for patients with bone disorders or even metastases of breast, lung, prostate cancer. This has been happening because they are a class of drugs that interact in the bone remodeling, but the accumulation of these medicines that have a possible high half-life and can stay in the bone for more than years after the interruption of the use of these. The relationship with dentistry is due to the osteonecrosis of the jaw associated with such drugs, which, although much cited in the literature, it is not yet known how this is triggered, but a possible relation with the inhibition of the action of osteoclasts can be mentioned. Decrease of bone resorption and consequent inhibition of natural bone remodeling. In this way, the present work aims at a literature review relating the class of drugs cited to dentistry and its practice, enabling the professional dentist surgeon a greater knowledge in the area, which has been shown to be increasingly necessary, thus showing signs and symptoms present in these cases, risk factors and the importance of information on the subject.

KEYWORDS: Bisphosphonates, oral surgery, dental implants.

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos consistem em fármacos análogos do pirofosfato, possuindo um átomo de carbono no lugar do átomo de oxigênio. Estes agem de forma a aumentar a massa óssea, acabando por diminuir o risco de fraturas ósseas que acontecem geralmente em casos de pacientes portadores de doenças que influenciam a qualidade óssea pela perda de mineral ósseo, entre elas estão a osteoporose que afeta mais de 200 milhões de indivíduos em todo o mundo, além de metástases de câncer de mama, pulmão, próstata; doença de Paget, ossificação heterotrófica, entre outras. Estas patologias estão cada vez mais presentes na população atual e como isso vem ocorrendo um aumento progressivo nos últimos anos na prescrição de medicamentos que agem contra estes processos patológicos, principalmente os bifosfonatos geralmente administrada via oral^{1,2,3}.

Estes fármacos possuem um tempo de meia vida que podem variar entre meses e anos, desta forma eles atuam e se acumulam em áreas que tem um grande funcionamento na formação e reabsorção óssea, que é o caso dos maxilares. Tais medicamentos ainda possuem afinidade pela hidroxiapatita.

Os fármacos em questão reagem direta ou indiretamente com osteoclastos e osteoblastos, assim eles inibem os osteoclastos inicialmente e logo também acabam inibindo os osteoblastos e então diminui a remodelação óssea, além disso, possuem efeitos inibitórios sobre mediadores da inflamação, por isso podem influenciar a reparação de lesões ósseas.

O preocupante da utilização dos bifosfonatos são os efeitos adversos que podem se acarretar como úlceras e erosão esofágica, intolerância gastrointestinal, mialgia e falência renal, além da osteonecrose dos maxilares, que relaciona a área da odontologia com esta classe de medicamento^{5,6}.

A Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bifosfonatos (ONMB) é definida como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistindo por mais de oito semanas, em doentes que tomaram bisfosfonatos sistêmicos, mas que não receberam radioterapia localizada⁷. Apesar de a etiologia destes casos ainda não terem sido totalmente esclarecida, geralmente relacionam casos que utilizam o medicamento por via endovenosa a procedimentos

odontológicos, trauma local, metabolismo ósseo, hipovascularização e até processos infecciosos, salvo ainda pelo fato dos bifosfonatos ficarem presentes no osso por 12 anos após a interrupção da terapêutica, desta forma o profissional cirurgião dentista deve estar atento a estes casos, ressaltando a importância de uma boa anamnese e análise do fármaco que será escolhido, a dose utilizada, a administração e o tempo de tratamento, devido ao possível acúmulo de bifosfonato no organismo e também na resposta que pode desencadear. Os pacientes que fazem uso dos bifosfonatos por via oral geralmente são menos propícios a terem osteonecrose dos maxilares quando comparados os que utilizam o medicamento por via endovenosa^{8,9}.

Os ossos maxilar e mandibular têm um grande provimento de sangue se comparado a outros ossos e a taxa de renovação óssea mais acelerada relacionada com a sua atividade diária e a presença dos dentes sendo assim apresentam grande acúmulo do fármaco em sua estrutura¹⁰. Segundo Costa de Moraes, et al. (2013)¹¹, o diagnóstico de osteonecrose induzida por bifosfonatos, em geral, deve incluir três características que são: o paciente estar em tratamento atual com bisfosfonatos ou já ter feito uso do mesmo; exposição de tecido ósseo na região crânio-maxilo-facial por mais de oito semanas e paciente sem histórico de radioterapia na região dos maxilares. Os efeitos colaterais dos BFs interferem no processo de remodelação óssea, assim, os procedimentos dependentes dessa ação passam a estar mudados ou até danificados.

Alguns fatores importantes de serem analisados são os que colocam os pacientes em condições mais críticas e mais aptas a desenvolver a osteonecrose associada aos bifosfonatos, entre eles podemos citar a presença de tumor ósseo, a anemia, que afeta a capacidade de transporte de oxigênio, a perda de peso afetando a nutrição, o tabagismo, comprometimentos pulmonares, quimioterapia, radiação, esteroides e aumento da carga metabólica, além da obesidade que também pode ser citada. Outros fatores também podem ter influência adicional nessa manifestação bucal como o uso contínuo de outros medicamentos, tendo como exemplos os corticosteroides e os quimioterápicos, e problemas sistêmicos como imunossupressão ou diabetes mellitus¹².

O tratamento da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos apresenta poucas alternativas terapêuticas, desta forma não é de fácil resolução, porém é aconselhável que o paciente seja avaliado pelo profissional cirurgião dentista que pode solicitar exame laboratorial (CTX) que auxilie no diagnóstico, ainda sendo interessante a comunicação entre o médico e o dentista para elaborarem um plano de tratamento com objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para se realizar essa revisão bibliográfica, foram

obtidos dados através de uma busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE através do PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Desde sua disponibilidade on-line até agosto de 2017. Utilizando como palavras chaves bifosfonatos, cirurgia oral, implantes.

3. DESENVOLVIMENTO

Bifosfonatos

Bifosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é trocada por um carbono, apresentando então uma ligação P-C-P, formando duas cadeias principais, sendo elas R1 e R2, agindo como inibidores da reabsorção óssea pelos osteoclastos. As ligações ao carbono promovem características aos medicamentos, desta forma o grupo R1 de cadeia curta promove afinidade aos cristais ósseos e o R2 de cadeia longa por sua vez promove atividade farmacológica e a potência¹³.

Esta classe de medicamentos pode ser subdividida em bifosfonatos nitrogenados e em não nitrogenados, sendo assim os nitrogenados de maior potência, visto que o nitrogênio não é metabolizado e acaba se acumulando nos tecidos ósseos, logo fica um tempo maior atuando no organismo; já os não nitrogenados em contrapartida possuem uma menor potencia por serem metabolizados mais rápido pelo organismo¹⁴. Ambos agem de forma a inibir a reabsorção óssea, atuando nos osteoclastos que sofrem consequente indução a apoptose, mas esse processo acaba influenciando também os osteoblastos, comprometendo assim uma possível cicatrização óssea ou até uma neoformação¹⁵. Além destas subdivisões contamos também com a que divide a classe em 3 gerações, relacionada a potência destes fármacos.

Já em questão a administração destes fármacos pode ser citada a via endovenosa (EV) que é mais utilizada em casos de neoplasias com metástases ósseas, em pacientes oncológicos que estão atravessando uma quimioterapia, visto que essa via de administração é potencializada em relação à via oral, logo que por meio dela 50% das moléculas irão se ligar a hidroxapatita; e também se tem a via oral (VO) que é utilizada em casos como osteoporose ou doença de Paget por exemplo. Na via oral contamos com um baixo percentual de ligação a hidroxapatita no tecido ósseo^{16,17}.

Logo temos como indicações para estes fármacos patologias como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita da infância ou até hipercalcemia maligna moderada a grave, metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, fraturas patológicas e mieloma múltiplo; isso é devido também serem fármacos que são comprovadamente eficazes no controle de dores ósseas e na diminuição de fraturas patológicas e ainda conseguem diminuir a morbidade advinda de metástases ósseas.

Já de efeitos adversos dos BFs podemos citar intolerância gastrointestinal, dores ósseas, musculares e articulares, cefaléia, náuseas, vômitos, febre,

hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica, hipertensão, rash cutâneo, tonturas, reações alérgicas, entre outras. Além disso tudo, ainda se tem a osteonecrose dos maxilares que tem seu destaque dentro da área da odontologia^{18,19}.

Complicações

Podem ser citados vários efeitos adversos advindos dos bifosfonatos, entre eles estão: úlceras e erosão esofágica, intolerância gastrointestinal, mialgia e falência renal e ainda a osteonecrose dos maxilares.^{5,6}

Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos

A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos pode ser definida como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistindo por mais de oito semanas, em doentes que tomaram bifosfonatos sistêmicos, mas que não receberam radioterapia localizada²⁰.

A situação apresenta tecido ósseo necrosado, logo é irreversível, pois este possui capacidade de regenerar limitada²¹.

Os maxilares possuem alta atividade celular e vascularização se comparada a outros ossos, por isso os BFs são encontrados em altas concentrações nesta área. Isto se relaciona ao fato de este processo de osteonecrose ocorrer com meses de tratamento com BFs até anos, pois estudos relatam que o fármaco fica presente no osso até 12 anos após a interrupção da terapêutica⁶.

A patogênese da osteonecrose ainda não foi completamente descoberta, mas as interações de alguns fatores podem estar relacionadas ao processo como infecção, trauma local, hipovascularização, metabolismo ósseo e o uso dos BFs associado; assim como podemos citar deficiência de imunidade e portadores de diabetes mellitus ou ainda pacientes que fazem o uso prolongado de corticosteroides ou agentes quimioterápicos. Ainda tem maior propensão ao caso pacientes que utilizaram os BFs na via endovenosa.

A patogênese está relacionada com os 2 efeitos importantes dos BFs que são: a inibição osteoclástica e a redução da liberação de citocinas osteoindutivas com a consequente inibição da osteogênese⁶.

As intervenções odontológicas mais invasivas como exodontias, implantes, tratamentos periodontais e endodônticos, além de trauma por próteses são os principais fatores de risco sugestivo para que a osteonecrose ocorra²².

Já a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) separa em 3 grupos os fatores de risco para osteonecrose, sendo pela droga, a potência e a duração da terapêutica; pelos fatores locais da complicação e fatores demográficos e sistêmicos²³.

Como um auxílio no diagnóstico pode-se ser utilizado alguns exames, tanto de imagem quanto laboratoriais. Quanto a estes podemos citar como exames de imagem: a Densitometria óssea que é um

exame também utilizado em casos de osteoporose; também contamos com a radiografia panorâmica ou tomografias computadorizadas que são exames que mostram uma visão dos ossos da face, possibilitando a percepção de outras possíveis alterações neste osso; já como exames laboratoriais pode-se lançar mão de exames como: o Telo-peptídeo-C terminal (CTX) é um exame que reconhece a reabsorção óssea através do colágeno degradado durante o processo, desta forma é um exame com alta sensibilidade mas não muito específico, pois pode reconhecer outras patologias também.

Os pacientes que utilizaram bifosfonatos, mas ainda não apresentam a osteonecrose deve ser acompanhado pelo profissional como uma atuação preventiva da doença pelo fato de ela pode ocorrer mesmo depois de tanto tempo após a utilização do medicamento. Os pacientes que estão prestes a iniciar o tratamento com bifosfonatos devem ser tratados forma que o risco de osteonecrose seja diminuído, assim o tratamento com este fármaco só deve ser iniciado a partir do momento que o devido paciente apresente boa condição de saúde bucal e sistêmica²³.

Tratamento e protocolo de atendimento

Já o tratamento para os casos que já apresentam a osteonecrose é mais limitado e de difícil resolução e tem como prioridade o controle da dor, de infecções secundárias, além de prevenir que esta lesão se amplie ou surjam em novas áreas²⁴. O tratamento pode ser dividido por estágios como no quadro 1a seguir.

Em geral cirurgias ou procedimentos mais invasivos deveriam ser feitos antes do início da terapêutica com os bifosfonatos, entretanto em casos de cirurgias necessárias em pacientes que usaram o medicamento por menos de 3 anos, sob via oral e não possuem fatores de risco para a osteonecrose dos maxilares poderá realizar a cirurgia de forma normal, não havendo contraindicação de cirurgia dento alveolar para paciente via oral.

Em todos os casos deve-se alertar aos pacientes o risco do desenvolvimento da osteonecrose, mesmo que isso ocorra em uma pequena porcentagem em relação a quantidade de casos; desta forma o paciente deve estar totalmente ciente do risco do quadro e isso deve ser documentado e assinado por ambas as partes, contendo os riscos, benefícios e opções de tratamentos informadas ao paciente e o caminho que ele escolheu como tratamento. Já os pacientes que estão fazendo o uso do medicamento há mais de 3 anos ou o associaram a corticosteroides devem interromper o uso deste durante 3 meses antes da cirurgia proposta, sempre ciente dos possíveis riscos, voltando ao uso somente depois da total cicatrização dos tecidos ósseos^{16, 25, 26}.

American Dental Association (2008) também postou algumas recomendações para realização de cirurgias nestes pacientes como a realização das cirurgias de modo a acometer um sextante ou dente por vez, se assim for possível, prosseguindo então o

tratamento para as próximas áreas depois do acompanhamento durante dois meses da primeira cirurgia e assim neste local não deve ter ocorrido nenhuma observação anormal ou patologia decorrente. Nestes dois meses de acompanhamento deve se utilizar antimicrobianos, geralmente é usado a clorexidina 2 vezes por dia.

Quadro 1. Inserir título do quadro.

ESTÁGIO DA DOENÇA	TRATAMENTO PROPOSTO
Paciente em Risco – paciente que não apresenta osso necrótico aparente, mas que faz uso de <u>bifosfonatos</u> oral ou intravenoso.	Sem tratamento indicado, apenas orientações ao paciente.
Estágio 0 – paciente que não apresenta osso necrótico aparente, mas que apresenta achado clínico não específico, alteração radiográfica e sintomatologia.	Manutenção sistêmica, que incluem medicação para dor e <u>antibióticoterapia</u> .
Estágio 1 – paciente que apresenta osso necrótico aparente ou fistula óssea, assintomático e sem evidência de infecção.	Bochechos com agentes antibacterianos; acompanhamento clínico trimestral; Aconselhamento do paciente e revisão das indicações da continuidade da terapia com <u>bifosfonatos</u> .
Estágio 2 - paciente que apresenta osso necrótico aparente com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem <u>purulenta</u> .	Tratamento sintomático com antibiótico por via oral; bochechos com agentes antibacterianos; controle da dor; <u>debridamento</u> superficial para alívio da irritação da mucosa.
Estágio 3 - paciente que apresenta osso necrótico aparente com infecção evidenciada por dor e eritema e um ou mais dos seguintes sinais: osso exposto necrótico para além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fistula extra oral, comunicação <u>bucossinusal</u> ou nasal, <u>osteólise</u> estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar.	Bochechos com agentes antibacterianos; terapia antibiótica e controle da dor; <u>debridamento</u> e ou <u>ressecção</u> cirúrgica para alívio prolongado da dor e infecção.

Fonte: Adaptado de Ruggiero *et al.* (2014).

Figura 1- Estágios e Tratamentos.

O dentista deve discutir com o paciente um tratamento alternativo como remoção da coroa permitindo assim, a esfoliação das raízes no lugar de uma extração ou até próteses no lugar de implantes.

Nos casos em que ocorrerão cirurgias deve se atentar para um tratamento cirúrgico conservador que inclui o fechamento primário do tecido sempre que assim for possível, além do uso de clorexidina antes e depois do procedimento.

A odontologia na área restauradora pode ser realizada normalmente e em questão de próteses removíveis o profissional deve se atentar a áreas de trauma, fazendo o ajuste destas próteses ou a elaboração de uma nova sempre que necessário para evitar trauma na mucosa e uma possível osteonecrose. O dentista deve sempre incentivar muito uma boa higiene da parte do paciente, isso é extremamente

necessário.

4. DISCUSSÃO

A prevenção de um processo de osteonecrose dos maxilares pode ser iniciada a partir de cirurgias ou procedimentos mais invasivos serem feitas antes do início da terapêutica com bifosfonatos¹⁶.

Nos casos de urgências as extrações dentárias não devem ser adiadas, mas pode ser analisado a necessidade de interromper a terapia com o medicamento pelo período necessário para cicatrização da cirurgia. Nas exodontias que não apresentam caráter de urgência pode se considerar interromper o uso dos bifosfonatos meses antes até a cicatrização de tal procedimento²⁷.

Em casos de instalações de implantes pode-se dizer que esta prática não é aconselhável para paciente que fizeram o uso via oral, mas ela é contraindicada em pacientes com histórico de uso intravenoso²⁸.

Na pesquisa de ²⁹ concluíram que o fármaco via oral não intervia no tratamento. As conclusões de alguns autores são semelhantes^{29,30,31}.

Em outra pesquisa julgar'am que o turn-over diminuído pode prejudicar o sucesso de implantes, podendo desencadear em osteonecrose óssea³².

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a anamnese é de suma importância para um plano de tratamento mais seguro para o paciente. Também é necessário citar a importância do conhecimento da parte dos cirurgiões dentista de tal complicação e saber como proceder e informar o paciente, embora ainda sendo um assunto que necessita de muitas descobertas e pesquisas mais aprofundadas sobre.

Apesar do uso de bifosfonatos, sendo este de forma oral e o paciente não apresentando fatores de risco não há uma contraindicação absoluta para cirurgias ou implantes, assim como enxertos ósseos, podendo então ser realizados tais procedimentos, desta forma o profissional deverá analisar a necessidade e possibilidade da interrupção da terapia medicamentosa com bifosfonatos antes da cirurgia e pelo tempo de cicatrização. Tudo isso não está relacionado aos pacientes que receberam administração intravenosa, pois então passa a ser contraindicado tais procedimentos.

Em casos de cirurgias, seguir os protocolos para realizá-las e para complicações como a osteonecrose dos maxilares tem-se o tratamento proposto para cada estágio desta. O acompanhamento do paciente é indispensável.

Ainda é necessário a realização de mais estudos para possibilitar um aprofundamento nesse assunto para assim orientar melhor os profissionais da área da saúde, tanto sobre o uso de bifosfonatos, quanto suas indicações ou contraindicações na área odontológica.

REFERÊNCIAS

- [1] Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (4):668-77.
- [2] Fleish H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr. Rev.*: 1998; 19:80-100
- [3] Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Croucher PI, Shipman C, Fleisch HA. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. 1999;14 Suppl 2:53-65.
- [4] Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131(3):311-20.
- [5] Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh, PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *JContemp Dent Pract* 2008; 9(1):63-9.2.
- [6] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-7.
- [7] Brozoski A, et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonato; Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev. Bras. Reumatol*, 2012.
- [8] Hardt AB. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. *J Dent Res Alexandria.* 1988; 67 (11):1430-3.
- [9] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: Bisphosphonate-induced bone (osteonecrosis/ osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(11):1567-75.
- [10] Santos LCS, et al. Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários: revisão de literatura. *Revista Bahiana de Odontologia, Salvador.* 2016; 7(1):22-30.
- [11] Costa De Moraes S. et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bifosfonatos. 115 p. v. 70. Rio de Janeiro; Revista Brasileira de Odontologia, 2013.
- [12] Graziani F, et al. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J J Craniofac Surg.* 2006.
- [13] Fleish H. Recent Results Cancer Res. 1989; 116:1.
- [14] Senel FC, Saracoglu TU, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):562-5.
- [15] Toussaint N.D, 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., Gainesville.* 2009; 4(1):221-233.
- [16] Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, [SI].* 2009; 67(5):2-12.
- [17] Vieira LPG. Desenvolvimento de material informativo sobre osteonecrose maxilar relacionado ao uso de bifosfonatos, 38 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2014.
- [18] BARTL, R. et al. Bisphosphonates in medical Practice: Actions – Side Effects – Indications – Strategies. [SI]: Springer, 2007. p. 33-68. Disponível em: <<https://books.google.com.br/bookshl=pt-BR&id=Wa3GeB19X4MC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Bisphosphonates+in+Medic#v=onepage&q=Bisphosphonates%20in%20Medica1%20Practice&f=false>> Acesso em: 03.jul.2018.
- [19] Campos LM, Liphau BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr* 2003; 79 (6):481-8.
- [20] Mourão CFAB, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.* 2013; 42(2):113-117.
- [21] PIRES FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral diseases* 2005;11(6):365-9.
- [22] MEIRA, HC. et al. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. *Dental Press Implantol. apr./jun.* 2013; 2:107-114.
- [23] ADVISORY TASK FORCE. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(3):369-76.
- [24] Migliatori C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136:68.
- [25] American Association Of Oral And Maxillofacil Surgeons. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. [S.l.]: Association Report, 2007. 1145 p. Disponível em: <http://www.exodontia.info/files/American_Dental_Association_Report_-_Dental_Management_of_Patients_receiving_oral_biphosphonate_therapy.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- [26] American Dental Association. Recommendations for managing the care os patients receiving oral biphosphonate therapy. [SI]: The Journal Of The American Dental Association, 2008. Disponível em: <[https://jada.ada.org/issue/S0002-8177\(14\)X6154-4#issue/S0002-8177\(14\)X6154-4](https://jada.ada.org/issue/S0002-8177(14)X6154-4#issue/S0002-8177(14)X6154-4)> Acesso em: 11.jul.2018.
- [27] Khan M. et al: Practice guidelines for bisphosphonate-associated ONJ. *J Rheumatol* 2008. 35;1391-1397. Disponível em: <http://www.nature.com/ebd/journal/v9/n4/full/6400608a.html>. Acesso em: 16/08/2018.
- [28] Madrid C, Sanz M. Qual o impacto dos bisfosfonatos administrados sistematicamente na terapia de implante oral? Uma revisão sistemática. *Clin Implantas orais Res.* 2009; 20 Suppl 4: 87-95.
- [29] Grant BT, et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J. oral maxillofac. surg.* 2008; 66:223- 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMID18201600/> doi: 10.1016/j. joms.2007.09.019.
- [30] Jeffcoat M. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int. j. oral maxillofac implants.* 2006.
- [31] Bell BRM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *Oral Maxillofac Surg;* 66 (5): 1022-4, 2008.
- [32] Kasai T, Pogrel M, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in pacientes taking oral biphosphonates. *Journal of the California Dental,* 37 ed. [SI]: J Callif Dental Assoc., 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19263627>. Acesso em: 18.jul.2018.