



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Bifosfonatos e Implantes Dentários

Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos em implantes dentários

João André Pereira Martins

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 5 de junho de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

João André Pereira Martins

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Bifosfonatos e Implantes Dentários

Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos em implantes dentários

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do Orientador

Eu, "**José Manuel Barbas do Amaral**", com a categoria profissional de "**Professor Auxiliar Convidado**" do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada "*Bifosfonatos e Implantes Dentários*", do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, "**João André Pereira Martins**", declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 29 de maio de 2020

O Orientador

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais por todas as oportunidades que me proporcionaram na vida, sendo esta longa jornada de 5 anos, mais uma delas. Por sempre terem acreditado em mim, e por todo o carinho e esforço que me dedicaram e dedicam.

À minha irmã, que mesmo estando longe, sempre me apoiou e incentivou ao longo deste percurso.

A toda a minha família, em particular à minha avó pela preocupação que sempre teve e continua a ter para comigo e pelas velas acesas a cada exame. Não se esqueceu de nenhum!

À minha binómia e namorada Ana, por toda a paciência ao longo destes anos, pelas longas noites de estudo, pela entreaajuda e companheirismo na clínica e por todas as vezes que me motivou quando algo corria menos bem. Foi sem dúvida o meu grande pilar.

Aos meus amigos mais próximos, por todos os momentos que compartilhámos. Alguns bem desafiantes, outros mais descontraídos. Obrigado essencialmente pela vossa amizade e por me fazerem sentir em casa.

Aos professores, que fizeram parte deste meu percurso, por todo o conhecimento e ensinamentos que me transmitiram, permitindo saber o que sei hoje. Agradeço também todo o apoio que me foi dado na prática clínica.

Um especial agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, por todo o conhecimento que me transmitiu e por todo o apoio e tempo que disponibilizou na orientação e correção desta dissertação, tonando-a assim possível.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática integrativa verificando qual o risco de ocorrência de osteonecrose e fracasso de implantes dentários quando colocados em doentes medicados com bifosfonatos. Foi então realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, usando várias combinações com as palavras-chave: *bisphosphonates*, *osteonecrosis*, *dental implants*, *implant success* e *implant failure*. Da pesquisa realizada foram identificados um total de 430 artigos, tendo sido apenas considerados 41 por se apresentarem relevantes para o estudo. Após a leitura dos artigos, várias informações foram obtidas. Os bifosfonatos são fármacos bastante utilizados no tratamento de patologias que afetam a remodelação óssea, aumentando a sua reabsorção, no entanto, a colocação de implantes dentários em doentes sujeitos aos mesmos tem sido estudada, devido ao risco de ocorrência de osteonecrose. Verificou-se que a administração de bifosfonatos azotados intravenosos está associada a uma maior prevalência da ocorrência de osteonecrose sendo necessário um menor período de tempo da sua utilização para que surja este efeito adverso, comparativamente aos orais. Não só a cirurgia de implantes como a própria presença destes, está relacionada à ocorrência de osteonecrose associada aos bifosfonatos. O fracasso de implantes é superior em doentes medicados com bifosfonatos intravenosos, podendo este ocorrer por osteonecrose ou falha na osseointegração. Como forma de prever a ocorrência de osteonecrose, o teste do telopeptídeo carboxiterminal do colagénio tipo I (CTX) é utilizado, permitindo avaliar a melhor altura para realização da cirurgia de colocação de implantes.

Palavras-Chave

Bifosfonatos; osteonecrose; implantes dentários; sucesso do implante; fracasso do implante.

Abstract

The aim of this study is to conduct a systematic integrative review assessing the risk of osteonecrosis and failure of dental implants when placed in patients receiving bisphosphonates. A bibliographic search was made in the PubMed database, using various combinations with the keywords: bisphosphonates, osteonecrosis, dental implants, implant success and implant failure. From the research, a total of 430 articles were identified, with only 41 being considered for being relevant to the study. After reading the articles, several information was obtained. Bisphosphonates are widely used in the treatment of pathologies that affect bone remodeling, increasing resorption, however, the placement of dental implants in patients taking these drugs has been studied, due to the risk of osteonecrosis. It was found that the administration of intravenous nitrogenous bisphosphonates is associated with a higher prevalence of occurrence of osteonecrosis, requiring a shorter period to take this adverse effect, compared to oral ones. Not only implant surgery, but also its presence, is associated with the occurrence of osteonecrosis induced by bisphosphonates. Implant failure is higher in patients receiving intravenous bisphosphonates, which may be due to osteonecrosis or failure to osseointegrate. As a way of predicting the occurrence of osteonecrosis, the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen test (CTX) can be used, allowing to assess the best time to perform implant placement surgery.

Keywords

Bisphosphonates; osteonecrosis; dental implants; implant success; implant failure.

Índice

1.Introdução	1
2.Materiais e Método	2
3.Resultados	5
4.Discussão	17
5.Conclusões.....	22
Referências bibliográficas.....	23

1.Introdução

O aumento da perda de peças dentárias apresenta-se como um dos principais problemas orais entre a população, afetando especialmente as idades mais avançadas. Como consequência, variados são os problemas que surgem, nomeadamente estéticos e funcionais, bem como fonéticos e psicológicos. Para minimizar estes problemas, e até como tentativa da sua resolução, têm sido utilizadas próteses fixas e removíveis (1). No entanto, a colocação de implantes dentários constitui um recurso terapêutico cada vez mais empregado como alternativa às opções acima descritas (1), sendo também considerado um tratamento previsível (2). Ainda assim, têm sido estudados e discutidos ao longo dos anos, os riscos inerentes a procedimentos orais como a colocação de implantes dentários em doentes a realizar bifosfonatos como medicação (3).

Os bifosfonatos pertencem a uma classe de fármacos bastante utilizada no tratamento de variadas patologias que afetam a remodelação óssea levando ao aumento da sua reabsorção (4,5) como a osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, hipercalcemia associada a doenças oncológicas e metástases ósseas de cancro da mama, próstata e pulmão (5). Estes fármacos dividem-se em duas categorias de acordo com a presença ou não da molécula de azoto na sua composição, sendo inibidores mais potentes caso a mesma se verifique (6,7). Estes podem ser administrados por via oral ou intravenosa (8) acumulando-se assim na matriz óssea e nos osteoclastos, atingindo a sua concentração máxima maioritariamente nas primeiras 24 a 48 horas, permanecendo elevada posteriormente por longos períodos de tempo (9). O mecanismo de ação destes compostos baseia-se na redução da reabsorção óssea por inibição da função osteoclástica, nomeadamente do seu recrutamento, duração de vida e atividade na superfície óssea, para além de também levarem à sua apoptose. Os bifosfonatos apresentam ainda efeito antiangiogénico, diminuindo assim a proliferação de células do endotélio (8).

Contudo, Marx* , em 2003, descreveu o primeiro caso de osteonecrose maxilar por associação aos bifosfonatos (10), sendo que ao longo do tempo este fato começou a ser cada vez mais comunicado, tornando-se numa das maiores reações adversas associadas a estes fármacos (10). Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), considera-se que um doente apresenta osteonecrose das maxilas associada aos bifosfonatos se o mesmo se encontra, ou encontrou sujeito a tratamento com estes compostos, apresenta osso necrótico exposto na região das maxilas que persiste por mais de 8 semanas e não refere antecedentes de radioterapia ao nível dos maxilares (11,12). Embora a sua etiologia permaneça desconhecida, considera-se que o seu aparecimento se deve a um conjunto de fatores de risco locais, sistémicos e relacionados com fármacos, bem como à existência de uma predisposição genética. Ainda assim, os fatores locais como procedimentos cirúrgicos, nomeadamente extração de peças dentárias e colocação de implantes dentários são considerados os de maior risco (13).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática integrativa verificando qual o risco da ocorrência de osteonecrose e fracasso de implantes dentários, quando colocados em doentes a tomar bifosfonatos. Colocou-se como hipótese a existência de uma relação causal entre a colocação de implantes dentários em doentes medicados com bifosfonatos e os eventos supracitados.

2. Materiais e Método

Foi realizada uma pesquisa literária na base de dados PubMed usando as seguintes combinações de palavras-chave: (((("Bisphosphonates") AND "Osteonecrosis") AND "Dental implants") AND "Implant success") AND "Implant failure"; (("Bisphosphonates") AND "Osteonecrosis") AND "Dental implants"; (("Bisphosphonates") AND "Osteonecrosis") AND "Implant success"; (("Bisphosphonates") AND "Osteonecrosis") AND "Implant failure"; ("Bisphosphonates") AND "Dental implants"; ("Bisphosphonates") AND "Implant success" e ("Bisphosphonates") AND "Implant failure". Como critérios de inclusão, foram apenas

* Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. Vol. 61, Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. United States; 2003. p. 1115 –7. apud (10)

considerados artigos com datas de publicação compreendidas entre dezembro de 2009 e dezembro de 2019 redigidos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, e que abordassem a colocação de implantes dentários em doentes a realizar bifosfonatos assim como o risco de fracasso dos mesmos e de ocorrência de osteonecrose. Os artigos selecionados para cada combinação de palavras-chave foram introduzidos no Mendeley, (programa utilizado para a realização de citações), excluindo-se assim os possíveis duplicados. Foi efetuada uma seleção primária com base no título e *abstract* de cada um dos artigos, de modo a verificar se os mesmos se enquadravam dentro do tema estudado. Por fim todos os artigos obtidos foram lidos individualmente, tendo-se avaliado a relevância de cada um para o estudo em questão.

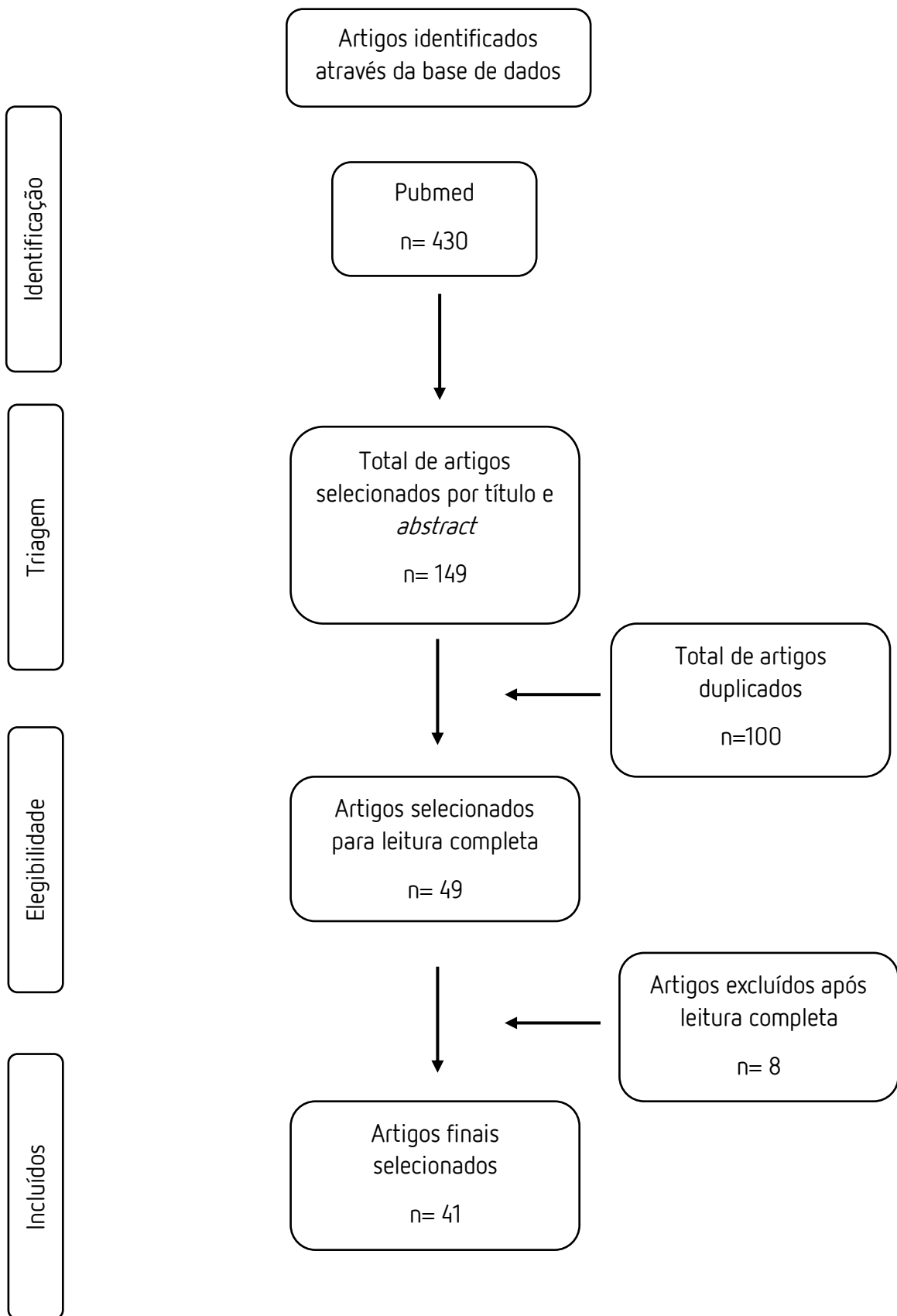


Figura 1. Diagrama de fluxo da metodologia de pesquisa usada neste estudo.

3. Resultados

Da pesquisa realizada foram identificados um total de 430 artigos, sendo que, após a leitura do título e *abstract* apenas se selecionaram 149 de interesse. Seguida a exclusão dos duplicados apenas restaram 49, tendo sido realizada a sua leitura completa e análise. Deste modo, foram então excluídos 8 artigos por não apresentarem informações relevantes para o estudo em questão, tendo-se obtido como resultado final para a realização desta dissertação 41 artigos (Fig. 1).

De todos os artigos selecionados, foram extraídos alguns dados tais como os autores e ano da publicação, o tipo e objetivo do estudo, o género, a via de administração e o bifosfonato utilizado, o tempo de utilização, o número de implantes colocados e de insucessos, assim como a sua percentagem e causa. Estes dados podem ser consultados na tabela 1.

Os 41 estudos consistiram em 1 meta-análise, 2 revisões sistemáticas com meta-análise, 7 revisões sistemáticas, 9 estudos retrospectivos, 2 estudos prospetivos, 3 revisões informativas, 7 séries de casos e 10 casos clínicos.

Quanto ao género da amostra, verificou-se que 18 estudos apenas avaliaram o sexo feminino, 1 o sexo masculino, 13 ambos os sexos e 9 não referiram este dado, apresentando-se bastante superior o sexo feminino no que diz respeito ao número total de intervenientes.

Tendo em conta a via de administração do bifosfonato utilizado, 19 estudos apresentaram apenas a oral, 4 apenas a intravenosa, 15 a via oral assim como a intravenosa e 3 não forneceram dados acerca deste parâmetro, tendo-se verificado a via oral como a mais predominante. Destacam-se o alendronato e o zolendronato como os bifosfonatos oral e intravenosos mais utilizados nos estudos, respetivamente.

Avaliando a condição para a qual a prescrição de bifosfonatos foi realizada, apenas em 30 estudos a referiram, sendo que os restantes 11 não forneceram informações. De entre as várias patologias descritas, a osteoporose foi a maior causa da prescrição de bifosfonatos orais, sendo o cancro da mama e o mieloma múltiplo a dos intravenosos.

Já relativamente ao tempo de administração do bifosfonato, 36 dos estudos apresentaram dados, sendo que os outros 5 não analisaram este parâmetro. Constatou-se que o tempo de utilização do fármaco variou entre os estudos, com uma mínima utilização de 2.5 meses e uma máxima de 192 meses.

No que diz respeito ao número de implantes colocados e número de insucessos, 22 estudos avaliaram ambos os parâmetros, 3 apenas o primeiro, 4 apenas o segundo e 12 não referiram esse dado. Tendo em conta os que avaliaram os dois parâmetros, excetuando os que analisaram apenas casos de insucesso, o número de implantes osseointegrados foi bastante superior ao de fracassos.

Analisando a percentagem de fracasso de implantes dentários associada à utilização de bifosfonatos, 14 estudos avaliaram este parâmetro, sendo que em 2 destes se verificou um valor de 0%, enquanto que nos outros 12 este valor variou entre 0.83% e 9%, correspondendo o primeiro a um estudo onde foram utilizados bifosfonatos orais e ao segundo intravenosos. Dos restantes estudos, 18 analisaram apenas casos de insucesso, onde se verificou o fracasso de implantes, e 9 não forneceram dados acerca deste parâmetro.

Por último, analisando a causa do insucesso, 36 estudos forneceram informações, 3 não avaliaram este ponto e 2 não apresentaram causas, uma vez que não obtiveram casos de fracasso. Dos 36 estudos, 8 atribuíram as causas de fracasso a circunstâncias que não a osteonecrose, tais como falha na osseointegração e mobilidade dos implantes, 10 atribuíram causas tanto a diversos fatores como os supracitados bem como à ocorrência de osteonecrose, e por último 18 estudos verificaram que a causa do fracasso se deveu exclusivamente ao aparecimento de osteonecrose associado à utilização de bifosfonatos.

Tabela 1. Dados relevantes obtidos da análise dos artigos

Autor (ano)	Objetivo	Tipo de artigo	Sexo	Tipo de BF (oral/IV)	Patologia	Tempo total de utilização do BF (meses)	Implantes colocados/ Insucesso	% Insucesso de implantes	Causa do insucesso
Koka, Babu, Norell, (2010)	Verificar a hipótese nula: - Incidência de ONM e sobrevivência de um implante é igual em doentes medicados ou não com BFs	Retrospectivo	F (55)	Oral	Osteoporose (32) Osteopenia (18)	<36 36-60 >60 distribuição de pacientes relativamente equitativa	121/1	0.83%	Outros fatores que não ONMB
Mellado-Valero, Ferrer-García, Calvo-Catalá, Labaug-Rueda, (2010)	Elaborar revisão de literatura sobre o efeito da osteoporose na osseointegração de implantes dentários	Revisão informativa	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Shabestari et al., (2010)	Relatar o sucesso de implantes dentários colocados em doentes submetidos a terapêutica de longa duração com BFs orais para a osteoporose pós-menopausa	Retrospectivo	F (21)	Oral: alendronato	Osteoporose pós-menopausa	média: 20.5	46/0	0%	—————
Goss, Bartold, Sambrook, Hawker, (2010)	Determinar o número total de implantes dentários colocados no Sul da Austrália, verificando a sua taxa de insucesso relacionada com a utilização de BFs	Série de casos	Casos de fracasso F (5) M (2)	Oral: alendronato, risedronato, alendronato + risedronato	Osteoporose	2doentes: 60 2doentes: > 60 1doente: 36 1doente: 120 1doente: 3	ND/9	Assumindo que 5% da população toma BFs 0.89%	Outros fatores e também ONMB principalmente
Martin et al., (2010)	Examinar o fracasso de implantes dentários em doentes submetidos a BFs orais	Série de casos	F/M (589) Casos de fracasso 16 F	Oral: alendronato em >95% da população de estudo	Osteoporose Prevenção de osteoporose	Dos 16 casos de fracasso: média: 38	ND/26	ND	Outros fatores que não ONMB

Montoya-Carralero, Parra-Mino, Ramírez-Fernández, Morata-Murcia, Mompeán-Gambín, Calvo-Guirado, (2010)	Realizar uma revisão sobre implantes dentários colocados em doentes tratados com BFs orais	Revisão sistemática	ND (393)	Oral	ND	ND	ND	ND	Outros fatores e também ONMB
Lazarovici, Yahalom, Taicher, Schwartz-Arad, Peleg, Yarom, (2010)	Relatar e caracterizar 27 casos de ONMB associados a implantes dentários	Série de casos	F (20) M (7)	Oral: (11) alendronato Intravenoso: (16) zolendronato, pamidronato zolendronato + pamidronato	Osteoporose (11) Mieloma múltiplo (7) Cancro da mama (7) Cancro da próstata (2)	alendronato: média: 68 zolendronato: média: 16.4 pamidronato IV: média: 50.2 pamidronato + zolendronato: média: 53	ND	ND	Foram só analisados casos de insucesso ONMB
Bedogni, Bettini, Totola, Saia, Nocini, (2010)	Relatar um caso de ONMB após colocação de implantes dentários num doente tratado com alendronato por 6 anos para a osteoporose	Caso clínico	F (1)	Oral: alendronato	Osteoporose	108	2/1	Caso único	ONMB
Shin E-Y, Kwon, Herr, Shin S-I, Chung, (2010)	Relatar um caso de ONMB após colocação de implantes dentários num doente tratado com BF oral	Caso clínico	F (1)	Oral: alendronato	Osteoporose	12	2/2	Caso único	ONMB
Zhaid, Wang, Cohen, (2011)	Verificar se doentes a tomar BFs têm maior risco de fracasso de implantes dentários em relação a um grupo controlo	Retrospetivo	F (25) M (1)	Oral: alendronato, ibandronato	Osteoporose	6-192	51/3	5.89%	Falha na osseointegração

Favia, Piattelli, Sportelli, Capodiferro, Lezzi, (2011)	Relatar um caso de ocorrência de ONM após colocação de implantes dentários	Caso clínico	F (1)	Intravenoso: clodronato	Mieloma múltiplo	60	2/2	Caso único	ONMB
Yip, Borrell, Cho, Francisco, Tarnow, (2012)	Investigar a associação entre o uso de BFs orais e o fracasso de implantes dentários	Retrospetivo	F (337) apenas cerca de 20 realizava BF	Oral	ND	ND	ND Não se sabe o nº de implantes colocados em doentes com BFs	ND Não se sabe o nº de implantes colocados em doentes com BFs	Falha na osseointegração; Mobilidade durante o período de observação
Gupta (2012)	Relatar um caso de fracasso de implante num doente a tomar BF oral	Caso clínico	F (1)	Oral: risedronato	Osteoporose pós-menopausa	24	2/1	Caso único	ONMB
Sverzut C, Sverzut A, Matos, Kato, Trivellato, Oliveira, (2012)	Relatar um caso de ONMB num doente a tomar BF intravenoso	Caso clínico	F (1)	Intravenoso: zolendronato	Prevenir metástases ósseas de cancro da mama	60	3/3	Caso único	ONMB
Yuan, Chen K-C, Chan, Tsai, Chen H-H, Shih, (2012)	Relatar um caso de ONMB num doente a tomar BFs orais	Caso clínico	M (1)	Oral: risedronato, alendronato	Osteoporose	36	2/2	Caso único	ONMB

Jacobsen, Metzler, Rössle, Obwegeser, Zemann, Grätz, (2013)	Verificar quais os fatores de risco da ocorrência de ONMB quando da colocação de implantes em doentes a tomar BFs	Retrospectivo	F (10) M (2)	Oral: alendronato Intravenoso: zolendronato, ibandronato, pamidronato,	Osteoporose Mieloma múltiplo Cancro da mama, próstata e pulmão	para tratamento de doenças malignas média: 38 para tratamento de osteoporose média: 50	23/ND	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB
Lopez-Cedrún et al., (2013)	Descrever as características clínicas da ONMB associada à colocação de implantes dentários em doentes a tomar BFs orais	Série de casos	F (8) M (1)	Oral: alendronato, alendronato + cálcio, risedronato, ibandronato	Osteoporose Polimialgia reumática Osteoartrite	6-120	57/12	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB
Tam, Kar, Nowzari, Cha, Ahn, (2014)	Relatar 6 casos de ONMB associada a implantes dentários colocados em doentes sujeitos a BFs. Descrever também a correta abordagem da ONM	Série de casos	F (6)	Oral: alendronato Intravenoso: zolendronato Oral + Intravenoso: alendronato + zolendronato	Osteoporose Cancro da mama Mieloma múltiplo	Oral: 18-72 IV: 24-36 Oral+IV: 48	ND	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB
Holzinger, Seemann, Matoni, Ewers, Millesi, Wutzl, (2014)	Investigar o efeito da colocação de implantes dentários na patogenia da ONMB	Retrospectivo	F (13)	Oral: alendronato, pamidronato Intravenoso: zolendronato, ibandronato	Osteoporose (5) Mieloma múltiplo (3) Cancro da mama (3) e pulmão (1) Histiocitose de células de langerhans (1)	Implante antes de toma de BF: média 32 Implante depois de toma de BF: média 93 toma de BF antes e após colocação de implante: média 88	47/30 2 pacientes não permitiram a remoção de implantes, embora existisse ONM	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB

Kwon, Lee, Park, Choi, Rijal, Shin, (2014)	Verificar as características clínicas e patológicas da ONMB em redor de implantes dentários, assim como métodos de tratamento	Retrospectivo	F (17) M (2)	Intravenoso: (3) zolendronato, ibandronato, pamidronato Oral: (16) alendronato, risedronato, alendronato + risedronato + ibandronato, alendronato + risedronato	Osteoporose Mieloma múltiplo	Toma de BF antes de implante: média 60.5 Toma de BF depois de implante: 13-27	ND/23	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB
Thirunavukarasu, Pinto, Seymour, (2015)	Realizar revisão acerca da relação entre ONMB e implantes dentários	Revisão informativa	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Mozzati et al., (2015)	Avaliar a incidência de complicações em mulheres com osteoporose a tomar BFs, sujeitas a implantes dentários associados a PRGF- endoret	Retrospectivo	F (235)	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato	Osteoporose	média: 40.2	1267/16	1.3%	Outros fatores que não ONMB
Miniello, Araújo, Lopes, Alves, (2015)	Relatar um caso de ONMB associado à colocação de implantes dentários num doente tratado com zolendronato 1x/ano para a osteoporose	Caso clínico	F (1)	Intravenoso: zolendronato	Osteoporose	60	ND	Caso único	ONMB

Siebert, Jurkovic, Statelova, Strecha, (2015)	Verificar o risco de ONMB por zolendronato para tratamento da osteoporose aquando da colocação de implantes dentários	Prospetivo	F (12)	Intravenoso: zolendronato	Osteoporose	24-36	60/0	0%	————
Giovannacci et al., (2016)	Relatar 15 casos de doentes com ONMB em redor de implantes dentários, descrevendo achados relativos à osteonecrose e os seus possíveis fatores de risco	Série de casos	F (11) M (4)	Oral: alendronato, ibandronato, ibandronato + alendronato Intravenoso: zolendronato, pamidronato, zolendronato + pamidronato	Osteoporose Cancro da mama e rim Mieloma múltiplo	Relacionado com cirurgia: média 83.7 Relacionado com presença de implante: média 27.8 Oral: média 74.2 IV: média 27.37	ND/34	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB
De-Freitas et al., (2016)	Revisão sistemática sobre implantes dentários colocados antes, após ou durante o tratamento de doentes medicados com BFs	Revisão sistemática	F/M (528) maioria F	Oral: (10) alendronato, risedronato, ibandronato Intravenoso: (1) zolendronato Oral+IV: (4) alendronato, zolendronato, pamidronato, ibandronato	Osteoporose Cancro da mama, próstata, pulmão Mieloma múltiplo Osteoartrite Polimialgia reumática	3-192	1330/113	8.49%	Outros fatores e também ONMB

				Todos os estudos do artigo	Todos os estudos do artigo		Apenas estudos incluídos na meta-análise	Apenas estudos incluídos na meta-análise	Todos os estudos do artigo
Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra, Galindo-Moreno, (2016)	Revisão sistemática de literatura e meta-análise com o objetivo de responder à questão: - Qual o impacto dos BFs na sobrevivência de implantes dentários	Revisão sistemática e meta-análise	Apenas estudos incluídos na meta-análise ND (386)	Oral alendronato, risedronato, ibandronato, tiludronato, etidronato Intravenoso: (1 estudo) zolendronato	Osteoporose Mieloma múltiplo Cancro da mama, próstata, pulmão Polimialgia reumática Osteoartrite Artite reumatóide	Todos os estudos do artigo 3-192	Apenas estudos incluídos na meta-análise 1090/26	Apenas estudos incluídos na meta-análise 2.4%	Todos os estudos do artigo Outros fatores principalmente e também ONMB
Tallarico, Canullo, Xhanari, Meloni, (2016)	Descrever o sucesso da colocação de implantes dentários e a perda óssea em doentes com história de pelo menos 3 anos de BF oral antes da colocação dos mesmos.	Prospetivo	F (32)	Oral: alendronato	ND	≥36	98/1	1.02%	Outros fatores que não ONMB
Mücke, Krestan, Mitchell, Kirschke, Wutzl, (2016)	Realizar revisão acerca dos BFs e a sua relação com OMAM, abordando a colocação de implantes dentários	Revisão informativa	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Suvarna S, Dutt, Misra, Usmani, Singh, Suvarna C, (2016)	Avaliar resultados clínicos de implantes colocados em pacientes a tomar BFs	Retrospectivo	F (82) M (30)	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato	ND	Apenas dos casos de fracasso 5-36	140/10	7.1%	Outros fatores que não ONMB

Chrcanovic, Albrektsson, Wennerberg, (2016)	Testar a hipótese nula: - Não existe diferença na taxa de fracasso de implantes e infecção pós-operatória entre doentes a tomar ou não BFs	Meta-análise	F maioria M minoría	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato	ND	6-192	2953/ND	1.5%	Outros fatores que não ONMB
Qamheya, Yeniyo, Arisan, (2016)	Revisão sobre a ONMB e a sua relação com implantes dentários	Revisão sistemática	ND	Oral: alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato Intravenoso: zolendronato, pamidronato	ND	6-132	ND	ND	Outros fatores e também ONMB
Guazzo, Sbricoli, Ricci, Bressan, Piattelli, Iaculli, (2017)	Revisão de literatura, analisando a colocação de implantes dentários em doentes a tomar medicação antireabsortiva e o risco de fracasso dos mesmos ou ocorrência de ONMM (só foram avaliados BFs)	Revisão Sistemática	17237 maioria F	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato Intravenoso: zolendronato, pamidronato, zolendronato + pamidronato	Osteoporose pós-menopausa maioria	2.5-132	30070/ND	ND	Outros fatores e também ONMB
Pogrel, Ruggiero, (2018)	Relatar problemas em doentes com implantes dentários colocados com sucesso, e que posteriormente iniciaram uma terapêutica com fármacos antireabsortivos	Série de casos	F (11)	Oral: alendronato Intravenoso: zolendronato apenas em 1 caso	ND	24-156 média: 57.6	ND	ND Foram só analisados casos de insucesso	ONMB

Gelazius, Poskevicius, Sakavicius, Grimuta, Juodzbaly, (2018)	Revisão sistemática sobre os efeitos dos BFs em doentes com implantes dentários (Estudo de Lazarovic et al., excluído para análise do insucesso e nº de implantes, pois a amostra analisada apresentava toda ONMB)	Revisão sistemática	ND (164)	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato Intravenoso: zolendronato, pamidronato, ibandronato	Osteoporose Cancro da mama e próstata, Mieloma múltiplo Doença Paget	Oral: 6-132 IV: 12-72	Oral:423/5 IV:68/6	Oral: 1.2% IV: 9%	Outros fatores e também ONMB
Stavropoulos, Bertl, Pietschmann, Pandis, Schiødt, Klinge, (2018)	Revisão sistemática e meta-análise respondendo à questão: - Em doentes a realizar terapêutica sistémica com antireabsortivos como é o prognóstico da colocação de implantes dentários comparativamente a doentes que não a realizam?	Revisão sistemática e meta-análise Foram avaliados apenas dados de doentes sujeitos a BFs	ND Varição nos estudos em relação ao nº casos de 11 a 800	Oral: alendronato, risedronato, alendronato + risedronato, ibandronato, alendronato + ibandronato, clodronato Intravenoso: zolendronato, ibandronato	Osteoporose maioria Prevenção de osteoporose Osteopenia	6-192	tendo em conta o nº de estudos que avaliou o fracasso de implantes: (15) 2849/54	Tendo em conta só os doentes a tomar BFs que colocaram implantes dentários 0%-5.4%	Outros fatores e também ONMB
Rawal, Hilal, (2019)	Relatar um caso clínico no qual implantes dentários colocados num doente a tomar BF extruíram espontaneamente, devido a ONMB	Caso clínico	F (1)	Oral: alendronato	ND	>120	2/2	Caso único	ONMB

Mendes, Santos, Calasans-Maia, Granjeiro, Moraschini, (2019)	Avaliar revisões sistemáticas realizadas para verificar o impacto dos BFs na colocação de implantes dentários e o risco de os mesmos fracassarem ou ocorrer ONMB após a cirurgia	Revisão sistemática	ND	Oral: alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato Intravenoso: zolendronato, clodronato, pamidronato, Local (excluído)	Osteoporose Neoplasias malignas uso mais comum	3-192	ND	Todas as revisões sistemáticas avaliadas no estudo variaram entre 0%-1.8%	Outros fatores e também ONMB
García-Gil, Ponte, Mateo, García, (2019)	Relatar um caso de ONMB e seu tratamento, avaliando também a necessidade de um possível aumento do tempo de suspensão do BF antes da cirurgia de implantes	Caso clínico	F (1)	Oral: alendronato	Osteoporose	20	4/4	Caso único	ONMB
Granate-Marques, Polis-Yanes, Seminario-Amez, Jané-Salas, López-López, (2019)	Realizar revisão sistemática, verificando o prognóstico do tratamento de colocação de implantes dentários em doentes a tomar agentes antireabsortivos, apenas BFs	Revisão sistemática	(135) maioria F	Oral: alendronato, ibandronato, risedronato, clodronato Intravenoso: zolendronato, ibandronato, pamidronato	Osteoporose Cancro da mama, rim e pulmão Mieloma múltiplo Histiocitose de células de langerhans Osteoartrite Polimialgia reumática	3-243 Nos estudos em que ocorreu ONMB: Oral: média 56 IV: média 44	ND	ND	Outros fatores apenas 1 estudo e também ONMB principalmente
Storelli, Palandrani, Dondi, Tagliatesta, Rossi, (2019)	Relatar um caso severo de ONMB num paciente que colocou implantes dentários aquando da toma de BF	Caso clínico	F (1)	Oral: alendronato	Osteoporose	36	8/8	Caso único	ONMB

BFs: bifosfonatos; BF: bifosfonato; ONMB: osteonecrose maxilar induzida por bifosfonatos; ONM: osteonecrose maxilar; ONMM: osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos; F: feminino; M: masculino; IV: intravenoso; ND: não descrito

4. Discussão

A osteoporose apresenta-se como sendo uma patologia sistêmica esquelética caracterizada por uma destruição da microestrutura óssea, bem como à redução da sua densidade e força, levando assim a um risco aumentado de fraturas. Esta é bastante comum, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo, com especial prevalência para o sexo feminino aumentando a sua incidência progressivamente com a idade. Os bifosfonatos apresentam assim um papel fundamental, uma vez que são habitualmente utilizados no seu tratamento, na maioria dos casos, os orais (14). Deste modo, a maioria dos artigos analisados para a realização deste trabalho referem-se a doentes do sexo feminino com osteoporose a realizar bifosfonatos orais.

No entanto existe a possibilidade da ocorrência de uma osteonecrose por associação a estes fármacos, sendo que a prevalência da mesma varia de 0.01% a 0.04% e de 0.7% a 12% no caso de bifosfonatos azotados orais e intravenosos, respetivamente (15). Ainda assim, procedimentos cirúrgicos como a colocação de implantes dentários podem contribuir para o aumento da probabilidade do seu aparecimento, podendo também a mesma surgir espontaneamente (4).

Deste modo a ocorrência de osteonecrose influenciará diretamente a taxa de sucesso da colocação de implantes dentários nestes doentes (16). Pensa-se que as diferenças percentuais verificadas entre a prevalência de osteonecrose associada a bifosfonatos orais e intravenosos, possam estar relacionadas a diversos fatores como o tipo de bifosfonato utilizado, a via de administração, o seu tempo de utilização e a dose acumulada no organismo (15).

A maioria dos casos de fracasso de implantes e de osteonecrose descritos na literatura são relacionados com o uso de bifosfonatos azotados (17), uma vez que os mesmos apresentam uma maior potência comparativamente aos não azotados (9). Relativamente à via de administração, uma vez que existe um aumento imediato e uma ligação às células ósseas por parte dos bifosfonatos aquando do seu uso intravenoso, a ocorrência de osteonecrose é assim mais prevalente e grave, comparativamente à

administração do mesmo por via oral, onde apenas menos de 0.7% é absorvido na mucosa intestinal antes de entrar em circulação e se ligar ao osso (16). Assim pode dizer-se que a presença dos bifosfonatos intravenosos no osso é 142.8 vezes mais elevada comparativamente aos orais (16,18) e que existe uma probabilidade de ocorrência de osteonecrose associada aos mesmos 7 vezes superior aquando da utilização dos primeiros (19), apresentando-se o zolendronato intravenoso, e o alendronato oral, como os mais potentes e mais responsáveis por estas reações adversas (16).

De fato, inúmeros estudos relatam uma maior prevalência de osteonecrose aquando da utilização de bifosfonatos intravenosos usados em doenças malignas comparativamente aos orais utilizados para a osteoporose (3,4,8,9,11,13,15,16,19–32). Deste modo os protocolos atuais referem a contra-indicação da colocação de implantes dentários no caso da utilização dos bifosfonatos intravenosos, não havendo contra-indicação no que diz respeito aos orais (13,15). No entanto é de salientar que apesar de o risco ser mínimo aquando da utilização destes últimos, ele existe, podendo ter efeitos destrutivos (22), sendo de extrema importância informar o doente e explicar a eventual possibilidade do aparecimento de uma osteonecrose (23).

A duração da utilização de bifosfonatos está também relacionada com o aparecimento de osteonecrose, aumentando a sua prevalência quanto maior for o período de tratamento com este tipo de fármacos (11,27). Por conseguinte, surgiram alguns protocolos propostos pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, (AAOMS), acerca da colocação de implantes dentários tendo por base o tempo de utilização de bifosfonatos.

Se a administração for realizada por via intravenosa para tratamento de patologias malignas, então é contra-indicada a colocação de implantes, como já referido acima. Por outro lado, se a administração for oral estamos perante 3 possibilidades: não há necessidade de alterar o protocolo cirúrgico, se o doente estiver a ser tratado há menos de 3 anos e não apresentar outros riscos associados; deve realizar-se a suspensão do bifosfonato 3 meses antes da cirurgia e apenas reintroduzi-lo quando o osso estiver completamente cicatrizado, caso o doente esteja a ser tratado há menos de 3 anos e faça uso simultâneo de corticosteróides; deve realizar-se a suspensão do bifosfonato 3 meses

antes da cirurgia e apenas reintroduzi-lo quando o osso estiver completamente cicatrizado, caso o doente esteja a ser tratado há mais de 3 anos (25).

Contudo, García-Gil, Ponte, Mateo, García (30), relataram um caso de uma doente medicada com alendronato por 20 meses submetida à colocação de 4 implantes dentários. Embora se tenha efetuado a suspensão do bifosfonato oral 5 meses antes da cirurgia por aconselhamento médico, ocorreu uma osteonecrose, mostrando assim que os bifosfonatos orais podem ser mais agressivos do que se presume. Já Koka, Babu, Norell (33), verificaram no seu estudo a inexistência de qualquer osteonecrose em doentes a tomar bifosfonatos orais, alguns há mais de 3 e 5 anos, sendo de salientar que não foi efetuada a interrupção do fármaco antes da colocação dos implantes.

Relativamente ao tempo necessário para se manifestar uma osteonecrose associada aos bifosfonatos, Lazarovici, Yahalom, Taicher, Schwartz-Arad, Peleg, Yarom (21), relataram que doentes sujeitos a implantes dentários e tratados com esses fármacos por via intravenosa desenvolviam uma osteonecrose muito mais cedo que doentes tratados com bifosfonatos orais, tendo como médias do intervalo de tempo desde o início da toma do fármaco ao aparecimento da osteonecrose 16.4 meses para o zolendronato e 68 meses para o alendronato, sendo de salientar que os resultados nas diferenças temporais se encontram de acordo com a maior potência e disponibilidade no organismo dos bifosfonatos intravenosos comparativamente aos orais.

Também Giovannacci et al. (13) obtiveram resultados semelhantes, com a necessidade de um período de tempo mais longo para ocorrer osteonecrose associada aos bifosfonatos orais comparativamente aos intravenosos, 74.2 e 27.37 meses, respetivamente. Analisando os resultados da nossa amostra no que diz respeito ao período de tempo da administração de bifosfonatos nos casos em que ocorreu osteonecrose, verifica-se que, apesar de a maioria seguir o padrão supracitado, também existem exceções, com Shin E-Y, Kwon, Herr, Shin S-Y, Chung (11) a comunicarem a existência de um caso por administração de bifosfonatos orais aos 12 meses.

Quanto à osteonecrose associada aos bifosfonatos, esta pode ser considerada como uma complicação relacionada com a cirurgia de implantes, caso surja num período de tempo curto posteriormente à sua realização, ou como espontânea caso surja 6 meses depois (10). Assim, não só a cirurgia de implantes se apresenta associada ao aparecimento

da complicação acima descrita, como também a própria presença do implante (13,34). De fato, vários estudos obtiveram resultados de acordo com o descrito (10,21,22,35), ao apresentarem casos de osteonecrose por associação aos bifosfonatos que ocorreram pouco tempo após a colocação de implantes dentários e outros que ocorreram mais tardiamente ou nos quais a colocação do implante tenha sido prévia ao início da terapêutica com bifosfonatos (13).

Embora a sua etiopatologia permaneça desconhecida são várias as teorias associadas à explicação desta ocorrência (34). Um estudo realizou a análise histológica de peças ósseas necróticas provenientes de alguns doentes da sua amostra, tendo verificado em todas, uma inflamação aguda e crónica com a presença de *Actinomyces spp*, relacionando assim a ocorrência de osteonecrose a uma infeção (22). Outro estudo refere o traumatismo ocorrido durante a cirurgia da colocação de implantes como fator capaz de estimular a acumulação pós-operatória de bifosfonatos no local dos mesmos, em doentes que após a cirurgia continuam o tratamento com estes fármacos (23). Ainda outra das teorias consiste no aumento do risco de osteonecrose em implantes previamente osseointegrados aquando da administração de bifosfonatos, devendo-se isto à redução da remodelação óssea em torno dos mesmos, considerando-se que esses locais se apresentam em constante remodelação (13).

Quanto à localização, a osteonecrose associada aos bifosfonatos que ocorre nos implantes dentários, apresenta-se preferencialmente nas zonas posteriores da mandíbula e maxila (5,22,34), sendo que vários estudos relatam a ocorrência de um maior número de casos na primeira (5,21–23,35).

Em relação à taxa de insucesso de implantes dentários colocados em doentes medicados com bifosfonatos e tendo por base os estudos que avaliaram este parâmetro (4–6,16,17,19,25–27,32,33,36–38), verificou-se que a mesma variou entre 0.89% e 9%, correspondendo por norma valores inferiores aos bifosfonatos orais enquanto que o maior valor se associou aos intravenosos. Contudo Suvarna S, Dutt, Misra, Usmani, Singh, Suvarna C (36), apresentaram uma taxa de insucesso de 7.1% em doentes medicados com bifosfonatos orais. Dois estudos relataram ainda um valor de 0% relativamente à taxa de insucesso, sendo utilizado o zolendronato, bifosfonato intravenoso, num deles (25), enquanto que no outro foi utilizado um bifosfonato oral, mais concretamente o alendronato

(6). Como causa do insucesso dos implantes referem-se vários fatores, nomeadamente o fracasso na osseointegração dos mesmos, bem como a ocorrência de osteonecrose (5,19,26,32,37,38).

Assim, com o objetivo de prever a possível ocorrência de uma osteonecrose em doentes medicados com bifosfonatos orais, de acordo com Marx, Cillo, Ulloa* , em 2007, citado por Shin E-Y, Kwon, Herr, Shin S-Y, Chung (11) é recomendado analisar os níveis de telopeptídeo carboxiterminal do colagénio tipo I no sangue, (CTX), em jejum matinal (11). Os mesmos são proporcionais à atividade de reabsorção osteoclástica, sendo, portanto, útil na ponderação da melhor altura para a realização de uma intervenção cirúrgica (11), uma vez que este telopeptídeo é clivado da molécula de colagénio pelos osteoclastos aquando da reabsorção óssea (11). Classificaram então doentes com valores inferiores a 100 pg/ml como de alto risco, valores de 100 pg/ml a 150 pg/ml como de risco moderado e valores superiores a 150 pg/ml como de risco mínimo (2,11). Assim, é aconselhado adiar a cirurgia e realizar a suspensão do bifosfonato, reavaliando os níveis de CTX nos 4 ou 6 meses posteriores, caso os valores se encontrem abaixo de 150 pg/ml, sendo que, se ainda assim o valor não aumentar, deve a suspensão ser continuada repetindo a reavaliação após 3 meses (14). Vários estudos obtiveram resultados concordantes com o descrito, como o de Goss, Bartold, Sambrook, Hawker (32), que realizaram o teste CTX a dois doentes da sua amostra no momento do insucesso do implante, apresentando ambos osteonecrose, tendo obtido valores inferiores a 100 pg/ml. Também Gupta (39), relatou um caso de fracasso de implante por osteonecrose numa doente com um valor de CTX de 132 pg/ml. O mesmo aconteceu com Shin E-Y, Kwon, Herr, Shin S-Y, Chung (11), tendo estes obtido um valor de 21 pg/ml relativo ao teste CTX na sua doente.

Embora promissor, a utilização deste teste é, no entanto, discutível, devido à escassa evidência científica acerca da sua eficácia preditiva, sendo necessário a realização de mais estudos (9,11,14).

Relativamente ao presente trabalho observam-se algumas limitações, tais como a pouca existência de estudos que avaliaram características da colocação de implantes em

* 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. apud (11)

doentes medicados com bifosfonatos intravenosos, devendo-se isto ao seu conhecido risco potenciador de osteonecrose. A taxa de insucesso de implantes em doentes medicados com bifosfonatos não foi avaliada em todos os estudos, sendo esta questão um dos principais objetivos do presente trabalho. E ainda, tendo em conta o tempo de administração de bifosfonatos, nem todos os estudos apresentaram uma média da sua utilização referente às suas amostras, obtendo-se nesses casos apenas um intervalo de tempo, não indicando ainda assim, alguns deles, qual a percentagem da amostra correspondente a cada intervalo temporal.

5. Conclusões

Com a realização desta revisão sistemática integrativa vários são os resultados de interesse que obtivemos acerca da influência dos bifosfonatos na ocorrência de osteonecrose em doentes submetidos a cirurgia de implantes, sendo os mais importantes:

- O uso de bifosfonatos intravenosos é contraindicação para a realização de cirurgia de implantes. Já o uso de bifosfonatos orais não o é, sendo, no entanto, necessário saber o tempo de utilização dos mesmos seguindo os protocolos da AAOMS no que diz respeito à necessidade da sua suspensão ou não;
- É necessário um maior tempo de exposição aos bifosfonatos orais para que ocorra uma osteonecrose associada aos mesmos comparativamente aos intravenosos;
- Não só a cirurgia de implantes como a própria presença dos mesmos é associada à ocorrência de osteonecrose por bifosfonatos, localizando-se esta preferencialmente na zona posterior da mandíbula;
- A taxa de insucesso de implantes dentários em doentes medicados com bifosfonatos é, por norma, mais elevada no caso dos intravenosos e menor nos orais, podendo ocorrer por falha na osseointegração ou por desenvolvimento de osteonecrose;
- O teste CTX é utilizado como método de avaliar o risco de osteonecrose em doentes medicados com bifosfonatos orais, no entanto é necessária mais evidência científica acerca do mesmo.

Referências bibliográficas

1. Yip JK, Borrell LN, Cho S-C, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol*. 2012 Apr;39(4):408–14.
2. Thirunavukarasu A, Pinto HG, Seymour KG. Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe? *Prim Dent J*. 2015 Aug;4(3):30–3.
3. Sverzut CE, Sverzut AT, de Matos FP, Kato RB, Trivellato AE, de Oliveira PT. Mandibular bisphosphonate-related osteonecrosis after dental implant rehabilitation: a case report. *Implant Dent*. 2012 Dec;21(6):449–53.
4. Mozzati M, Arata V, Giacomello M, Del Fabbro M, Gallesio G, Mortellaro C, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):749–55.
5. de-Freitas N-R, Lima L-B, de-Moura M-B, Veloso-Guedes C-C-F, Simamoto-Junior P-C, de-Magalhaes D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep;21(5):e644-51.
6. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 Sep;12(3):175–80.
7. Qamheya AHA, Yenyol S, Arisan V. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and dental implants. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2016;50(1):59–64.
8. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar;13(1):58–63.
9. Montoya-Carralero J-M, Parra-Mino P, Ramirez-Fernandez P, Morata-Murcia IM, Mompean-Gambin M del C, Calvo-Guirado J-L. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010

Jan;15(1):e65-9.

10. Kwon T-G, Lee C-O, Park J-W, Choi S-Y, Rijal G, Shin H-I. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014 May;25(5):632–40.
11. Shin E-Y, Kwon Y-H, Herr Y, Shin S-I, Chung J-H. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Vol. 40, *Journal of periodontal & implant science.* Korea (South); 2010. p. 90–5.
12. Yuan K, Chen K-C, Chan Y-J, Tsai C-C, Chen H-H, Shih C-C. Dental implant failure associated with bacterial infection and long-term bisphosphonate usage: a case report. *Implant Dent.* 2012 Feb;21(1):3–7.
13. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg.* 2016 May;27(3):697–701.
14. Mellado-Valero A, Ferrer-Garcia JC, Calvo-Catala J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Jan;15(1):e52-7.
15. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jul;68(7):1662–6.
16. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis. *Quintessence Int.* 2016 Apr;47(4):329–42.
17. Zahid TM, Wang B-Y, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* 2011 Jun;37(3):335–46.
18. Rawal SY, Hilal G. Osteonecrosis And Spontaneous Exfoliation Of Dental Implants Associated With Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Report. *Australian dental journal.* Australia; 2019.
19. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbalsys G. Dental Implant

- Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J oral Maxillofac Res.* 2018;9(3):e2.
20. Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):508–14.
 21. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr;68(4):790–6.
 22. Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, Obwegeser J, Zemmann W, Gratz K-W. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013 Jan;17(1):167–75.
 23. Tam Y, Kar K, Nowzari H, Cha H-S, Ahn K-M. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates--a presentation of six consecutive cases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014 Oct;16(5):751–61.
 24. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1937.e1-8.
 25. Siebert T, Jurkovic R, Statelova D, Strecha J. Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *J Oral Implantol.* 2015 Jul;41 Spec No:360–5.
 26. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Penarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb;27(2):e38-46.
 27. Tallarico M, Canullo L, Khanari E, Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Aug;27(8):943–9.
 28. Mucke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol.*

2016 Jul;20(3):305–14.

29. Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Bressan E, Piattelli A, Iaculli F. Medication-related osteonecrosis of the jaw and dental implants failures: a systematic review. *J Oral Implantol*. 2017 Oct;43(1):51–7.
30. Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, Garcia JJ. Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Plasma Rich in Growth Factors After Dental Implant Surgery: A Case Report. *J Oral Implantol*. 2019 Aug;45(4):289–96.
31. Storelli S, Palandrani G, Dondi C, Tagliatesta L, Rossi A. Severe Case of Osteonecrosis Following Implant Placement in a Patient in Therapy With Bisphosphonates: A Case Report. *J Oral Implantol*. 2019 Apr;45(2):139–44.
32. 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 Feb;68(2):337–43.
33. Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res*. 2010 Jul;54(3):108–11.
34. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jane-Salas E, Lopez-Lopez J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Mar;24(2):e195–203.
35. Lopez-Cedrun JL, Sanroman JF, Garcia A, Penarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8):874–9.
36. Suvarna S, Dutt P, Misra A, Usmani N, Singh A, Suvarna C. Intricate Assessment and Evaluation of Dental Implants in Patients on Bisphosphonate Therapy: A Retrospective Analysis. *J Contemp Dent Pract*. 2016 May;17(5):414–7.
37. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiodt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018 Oct;29 Suppl 1:54–92.

38. Mendes V, Dos Santos GO, Calasans-Maia MD, Granjeiro JM, Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Mar;48(3):373–81.
39. Gupta R. Early dental implant failure in patient associated with oral bisphosphonates. *Indian J Dent Res.* 2012;23(2):298. 40
40. Miniello TG, Araujo JP, Lopes RN, Alves FA. Osteonecrosis related to once-yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. *Braz Dent J.* 2015;26(1):86–8.
41. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Feb;47(2):220–2.