



Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários – relato de caso

Gustavo Boehmer Leite¹,

Sergio Motta²

Cristiane Vivacqua³

Ricardo Louro³

¹ aluno do curso de especialização em implantodontia da Faculdade Redentor

² coordenador do curso de especialização em implantodontia Faculdade Redentor /CLIVO

³ professor do curso de especialização em implantodontia Faculdade Redentor /CLIVO

Os bisfosfonatos são drogas antirreabsortivas empregadas no uso de diversas patologias ósseas. Uma das principais complicações relacionadas com o uso deste tipo de medicamento é a osteonecrose dos maxilares. Tal complicação pode se desenvolver espontaneamente ou devido a um procedimento cirúrgico invasivo, como exodontia, cirurgia periodontal ou cirurgia de implante dentário, trauma oral, infecção, além da má higiene oral. Este artigo tem como objetivo relatar dois casos clínicos onde as pacientes desenvolveram a complicação após instalação de implantes dentários. As modalidades de tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionadas ao uso de bisfosfonatos foram aplicadas de acordo com a literatura atual. O tratamento conservador é a primeira escolha, reservando intervenções cirúrgicas para casos específicos. Uma anamnese dirigida e medidas para prevenção da complicação devem ser tomadas em pacientes que fazem ou fizeram uso deste tipo de droga.

Palavras-chave: Implantes Dentários; Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos;

Abstract: Bisphosphonates are Anti-Resorptive drugs used in the treatment various bone pathologies. A major complication related to the use of this type medication is the osteonecrosis of the jaws. This complication can be developed spontaneously or due to invasive surgical procedures, such as dental extractions, periodontal or dental implant surgery, oral trauma, infection, and/or poor oral hygiene. This article aims to report two cases of patients who developed a complication after Dental Implant installation. The Treatment Modalities of Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws were applied according to the Current literature. Conservative treatment is the first choice, reserving surgery for specific cases. A Directed medical history and Measures to prevent this complication should be taken

with Patients that use or have used this type of drug.

Keywords: dental Implants, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw

1.INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos não hidrolisáveis de pirofosfatos e constituem um grupo de substâncias com atividades antirreabsortivas, antiangiogênicas e antitumorais. Têm sido empregadas no tratamento de diversas patologias ósseas como Doença de Paget, osteoporose, metástases ósseas, hipercalcemia associada à doença maligna, displasias ósseas, osteoartrite, osteogênese e imperfeita e doenças ósseas pediátricas.

Estas drogas podem ser administradas por via oral ou endovenosa (GIGER, CASTAGNER, LEROUX, 2013; LIU et al. 2010; SILVERMAN, 2011). As principais drogas administradas por via oral são o alendronato, ibandronato, tiludronato, clodronato dissódico e o residronato, enquanto os mais utilizados por via endovenosa são o etidronato, clodronato dissódico, pamidronato, ibandronato e zolendronato (KOS et al 2010).

O uso deste medicamento está associada a uma importante complicação denominada osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMIB) é caracterizada pela exposição de osso (intra ou extra-oral) por mais de oito semanas, em pacientes que fazem ou fizeram uso de drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas, sem histórico de radioterapia ou doença metastática na região dos maxilares (KHAN et al., 2006; RUGGIERO et al., 2014). Esta complicação é causada pelo efeito dos bisfosfonatos no turnover ósseo, alterando o processo de cicatrização óssea (MARX, 2010).

Os pacientes afetados podem apresentar edema, dor, sangramento, drenagem de pus persistente e fístulas intra e extra-orais, halitose severa, parestesia do lábio inferior e mobilidade dentária (MANFREDI et al., 2011; MARX, 2010). Radiograficamente pode ser observado aumento da densidade trabecular, cicatrização deficiente de alvéolos de extração, formação de sequestros ósseos, alargamento do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar e neoformação óssea periosteal (KHAN et al., 2006). Histologicamente é possível observar espaços medulares acelulares vazios juntamente com osso necrótico e numerosas lacunas de Howship (MARX, 2010).

A OMIB pode ocorrer espontaneamente ou devido a um procedimento cirúrgico invasivo, como exodontia, cirurgia periodontal, cirurgia de implante dental; também pode-se citar como fator predisponente ao desenvolvimento dessa doença trauma oral, infecção, além da má higiene oral. (KOS et al., 2010). A maxila é mais frequentemente afetada, devido a maior taxa de remodelação óssea (MARX, 2010).

Sabendo-se que intervenções cirúrgicas podem causar OMIB, este artigo tem como objetivo descrever a conduta utilizada em dois casos clínicos onde as pacientes apresentaram esta complicação após cirurgia para instalação de implantes dentários em maxila e mandíbula.

2.CASO CLÍNICO

Em abril de 2004 a paciente M.S.L., 53 anos, sexo feminino, leucoderma, compareceu à clínica para tratamento dentário com implantes osseointegráveis. Na anamnese relatou hipotireoidismo, hipertensão e osteopenia, sendo controlados com uso de Levotiroxina sódica, Perindopril, sinvastatina e suplemento de cálcio e vitamina D, respectivamente. Ao exame clínico Intra-oral apresentava ausência de todos os elementos dentários superiores e prótese total com deficiência de adaptação. Na arcada inferior apresentava ausência dos elementos 35,36,37,38, 46,47,48 e uso de prótese parcial removível.

Foi proposto instalação de 4 implantes em maxila e confecção de prótese total metaloplástica. A cirurgia foi realizada sob anestesia local em ambiente ambulatorial, foram instalados implantes nas regiões correspondentes aos elementos 15, 12, 22 e 25 e realizado suturas simples e de contenção com fio de seda 4-0. A sutura foi removida 14 dias após a cirurgia e radiograficamente não foi observado nenhuma alteração. Passado o tempo de osseointegração de 6 meses, foi realizada a exposição cirúrgica dos implantes e confeccionada prótese metaloplástica seguindo todas as etapas clínicas até a instalação do trabalho definitivo. A paciente recebeu alta do tratamento e passou a retornar apenas para controle a cada seis meses (figura 1).



Figura 1: Entrega da prótese metaloplástica. Não foi observado alteração neste momento.

Cerca de dois anos após a exposição cirúrgica dos implantes, a paciente notou drenagem de secreção purulenta no implante instalado na região do elemento do 24 (figura 2).



Figura 2: Paciente retornou com fístula com drenagem ativa em fundo de vestibulo na região do elemento 24.

Radiograficamente observou-se lesão radiolúcida envolvendo este implante. O tratamento com 500 miligramas de amoxicilina a cada 8 horas por 7 dias e instrução de higiene oral não mostrou melhora e procedeu-se a remoção do implante e instalação de outro implante em região vizinha num mesmo tempo cirúrgico. A sutura foi removida 14 dias após a cirurgia e radiograficamente não foi observado nenhuma alteração. Novamente aguardou-se novamente o tempo de osseointegração e no retorno seis meses após a cirurgia, quando observou-se abscesso com drenagem ativa em fundo de vestibulo na região entre os implantes 22 e 24. Foi prescrito antibioticoterapia com amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas por 7 dias e bochechos com clorexidina 0,12% duas vezes ao dia por 15 dias. O caso apresentou melhora e confeccionou-se nova prótese sobre os implantes.

Três meses após instalação da segunda prótese metaloplástica, a paciente apresentou drenagem de secreção purulenta na região do elemento 24. Foi realizados incisão e descolamento do tecido na região de fundo de vestibulo, curetagem, lavagem com Staficilin-N. Consultas para controle permaneceram sem alteração por mais 12 meses, quando foi realizado novamente, devido a drenagem ativa de secreção purulenta, curetagem e preenchimento com osso bovino liofilizado particulado e membrana de colágeno absorvível, sutura e prescrição de 500 miligramas de amoxicilina a cada 8 horas por 7 dias e instrução de higiene oral.

Após este procedimento a paciente não teve alterações por aproximadamente 5 meses, quando retornou se queixando de secreção na mesma região onde foi realizado a última cirurgia. Foi prescrito bochecho com clorexidina 0,12% duas vezes ao dia e instrução de higiene oral e consultas mensais para controle.

A paciente tornou a queixar-se de secreção purulenta na região do 24 e 22 (figura 3) após quatro meses e novamente realizou-se curetagem sob anestesia local e preenchimento com biomaterial particulado e membrana e fechamento por primeira intenção com suturas.



Figura 3: paciente apresentou drenagem de secreção purulenta.

Três meses depois, o implante da região do 24 apresentava mobilidade e secreção purulenta. Foi feita a remoção deste com anestesia local (figura 4) e instalação de outro implante na região do elemento 26.

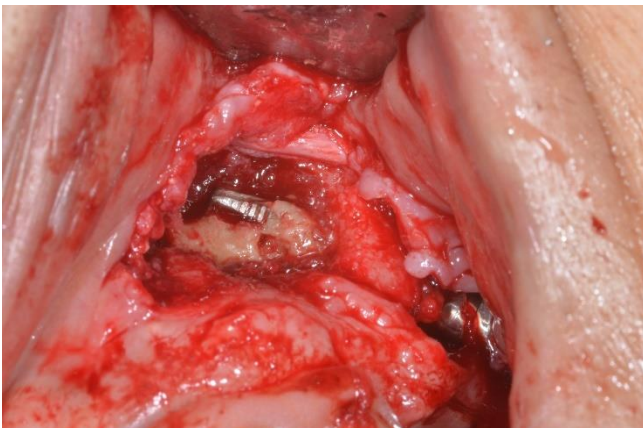


Figura 4: Remoção do implante na região do 24.

Durante todo este período se suspeitava de periimplatite relacionada a higienização precária por parte da paciente. Foram realizadas semanalmente por 6 meses controle semanal da região, que permaneceu sem alterações por mais 4 anos e 8 meses. Completados 9 anos e 5 meses após a primeira cirurgia, a paciente apresentou exposição de pequeno fragmento ósseo, que foi removido e enviado para biópsia (figura 5). Nesta ocasião a paciente foi questionada sobre o uso de bisfosfonatos e então revelou ter feito uso de Ibandronato de sódio meses antes a primeira cirurgia. O exame histopatológico confirmou a suspeita de osteonecrose induzida por bisfosfonatos (figura 6).

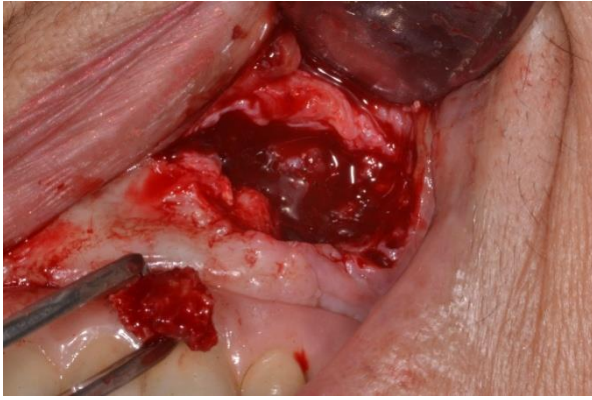


Figura 5: Cirurgia para remoção do sequestro ósseo.

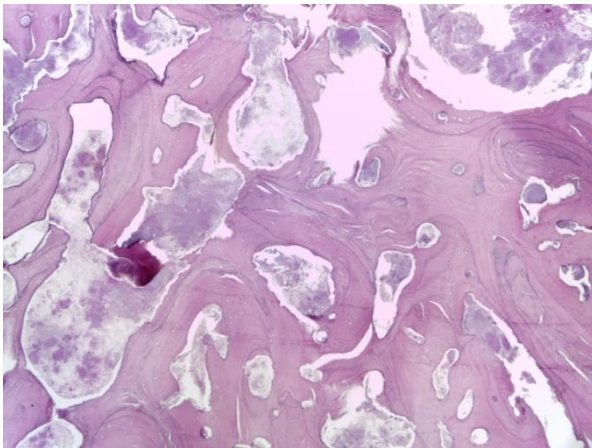


Figura 6: Exame Histológico em menor aumento.

Atualmente está sendo acompanhada não apresentando drenagem de secreção ou dor; realizando laserterapia com $0,7 \text{ J/cm}^2$ com comprimento de onda de 600nm e 808nm, com distância de 2mm do tecido uma vez por semana na pequena região que ainda apresenta exposição óssea, seguida por irrigação local com antibióticos (figura 7).



Figura 7: Atualmente paciente apresenta apenas pequena área com alteração.

No segundo caso clínico, a paciente ZR, 73 anos, leucoderma, se apresentou a clínica para tratamento com implantes dentários devido a ausências dos elementos 14,16,23,24,26, 45,46,35,36,37. Ao exame clínico e radiográfico não se constatou nenhuma alteração além das ausências dentárias. A paciente relatou fazer uso de Maleato de enalapril e Clortalidona para controle de hipertensão arterial. Foi realizada cirurgia para levantamento de seio maxilar bilateralmente. Aguardou-se 6 meses para instalação de 6 implantes em maxila e quinze dias após, foi feita a cirurgia para instalar 5 implantes em mandíbula(Figura 8).

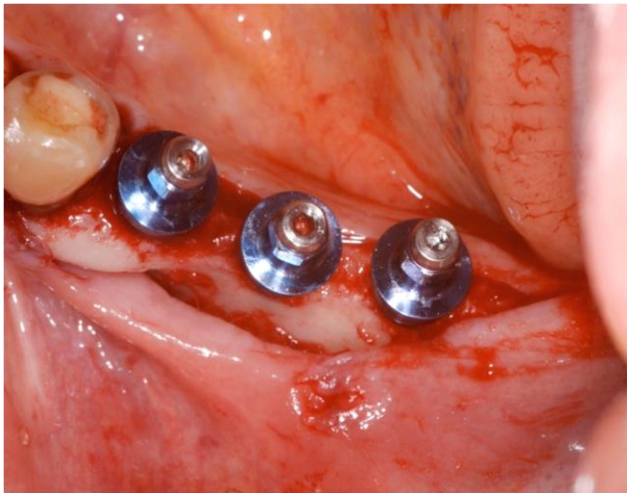


Figura 8: Instalação dos implantes sem intercorrências.

Ambos procedimentos transcorreram sem intercorrências e permaneceram sem quaisquer alterações durante o período de 6 meses aguardados para osseointegração. A cirurgia de reabertura foi então realizada, aguardou-se a cicatrização para que as coroas metalocerâmicas. As coroas sobre os implantes foram instaladas com torque de 32N. A paciente foi encaminhada para realizar clareamento dentário no elemento 44. Foi utilizada a técnica de demora, onde após acesso ao conduto obturado, o agente clareador é depositado e fica agindo por alguns dias.

Sete dias após o início do clareamento, a paciente retornou a clínica com queixas álgicas e secreção purulenta. As coroas dos implantes 35,36 e 37 foram removidas e instalados os tapa-implante e prescrição de amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas por 7 dias. A paciente retornou em 15 dias para controle, apresentando dor, mobilidade dos implantes e exposição óssea (figura 9). No exame radiográfico observou-se extensa perda óssea (Figura 10).

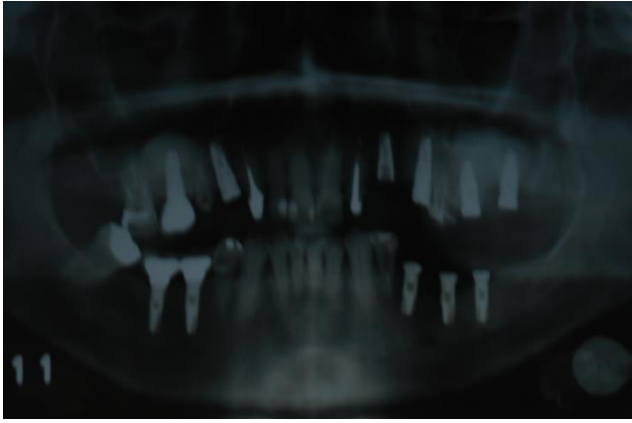


Figura 9: Radiografia evidenciando perda óssea.



Figura 10: aspecto clínico da exposição óssea

O elemento 34 e os implantes 35,36 e 37 foram removidos sob anestesia local juntamente com fragmento ósseo. (Figura 11) e foi realizada sutura para cicatrização por primeira intenção. Neste mesmo dia, após ser questionada diretamente sobre o uso de bisfosfonatos ou qualquer outra medicação não relatada, a paciente relatou estar fazendo uso de alendronato de sódio há vários meses.



Figura 11: Implantes removidos com osso necrótico.

A paciente retornou periodicamente para aplicação de laser de baixa potência e irrigação com antibióticos locais. Estes procedimentos não promoveram melhora do quadro, que ainda persistia com dor e secreção purulenta. Foi encaminhada para um serviço de cirurgia buço-maxilo-facial onde realizou ressecção em bloco da área necrótica. Atualmente a paciente encontra-se sem dor e sem secreção purulenta, em acompanhamento para controle das outras regiões com implantes dentários.

3.DISSCUSSÃO

O primeiro caso apresentado acima foi conduzido primeiramente como se a paciente apresentasse periimplantite; uma complicação comum no tratamento com implantes dentários e que pode estar relacionada à má higienização (CHARALAMPAKIS; JANSÅKER; ROOS-JANSÅKER, 2014). Foram utilizadas terapias dirigidas ao tratamento dessa complicação, como antibioticoterapia, curetagem e utilização de terapias para regeneração de osso com uso de biomateriais. Suspeitou-se de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos quando foi observado sequestro ósseo que perdurou por mais que 8 semanas. No segundo caso, a paciente apresentou exposição óssea característica deste tipo de patologia. Em ambos os casos, somente após a cirurgia para remoção do sequestro ósseo que a paciente foi questionada diretamente sobre o uso de BF e então confirmou ter feito uso. Por se enquadrar nos critérios diagnósticos descritos por Marx (2010), somado a resultado do exame histopatológico do sequestro ósseo, confirmou a hipótese de OMIB.

De acordo com Khan et al., (2006), o tratamento da OMIB deve ser preferencialmente conduzido de forma conservadora, isto é, evitando procedimentos cirúrgicos para recobrimento da área exposta. Este autor também sugere como forma de tratamento rigoroso controle de higiene oral, eliminação de focos de infecção dentários e periodontais e antibioticoterapia tópica e sistêmica, quando indicado. O tratamento cirúrgico deve ser

empregado apenas quando há progressão evidente da doença, dor que não está sendo controlada pelo tratamento conservador, como realizado no segundo caso apresentado, e em casos onde o oncologista suspendeu o uso de BF devido a osteonecrose. O tratamento com teraparatide, droga que promove diferenciação e atividade osteoblástica, parece mostrar eficácia, mas necessitam de mais estudos para comprovação (KHAN et al., 2006; NARONGROEKNAWIN et al. 2010).

Scoletta et al. (2010) realizou o tratamento com laserterapia de baixa potência em 20 pacientes e observou melhora de dor, diminuição de edema e tamanho clínico da lesão, bem como quantidade de pus e fistulas, após 10 aplicações de laser em dias intercalados. Vescovi et al., (2010), comparou pacientes portadores de OMIB, dividindo os pacientes em grupos com câncer e grupo sem câncer, subdividindo-os em tratados apenas com antibióticos e pacientes tratados com antibioticoterapia e laserterapia de baixa potência. Nos pacientes não-oncológicos, observou melhora do quadro em 100% dos pacientes tratados com antibióticos e laserterapia, enquanto apenas 30% dos pacientes tratados apenas com antibióticos apresentaram melhora. No grupo de pacientes portadores de câncer, constatou melhora de 64% dos pacientes tratados com laserterapia e antibióticos e apenas 22% de melhora nos pacientes tratados apenas com medicação. No caso relatado acima também foi observado melhora da secreção purulenta e diminuição da área exposta com aplicações de laser uma vez por semana.

Em relação aos protocolos de tratamento, Khan et al. (2006) relata que ainda não há consenso. Ruggiero et al. (2014) definiu protocolos de tratamento baseados no estadiamento da OMIB, proposto pela associação americana de cirurgiões orais e maxilo-faciais (Tabela 1), porém afirma que mais estudos necessitam ser desenvolvidos para melhor compreensão da fisiopatologia da doença e, portanto, definição de protocolos mais precisos para o manejo de pacientes portadores de OMIB. No entanto, alguns autores sugerem mudanças na conduta pré-operatória de modo a evitar tal complicação. Essas mudanças seriam suspensão do uso da droga alguns meses antes da cirurgia, obtenção do marcador sérico de telopetptídeo terminal C (CTX) ou até contraindicar o tratamento com implantes dentários. (GRANT et al., 2008; MARX, 2010; ROSEN, MOSES, GARBER, 2000). Segundo Marx (2010), a dosagem do CTX é feita em amostra de sangue colhida em jejum e os resultados são expressos em pg/ml ou ng/ml (100pg/ml = 0,100ng/ml). O CTX não seria válido nem em pacientes oncológicos e nem em pessoas fazendo uso (ou que tenham feito uso) de metatrexato ou corticosteroides. Valores abaixo de 100pg/ml (ou 0,100ng/ml) sugerem um risco alto; entre 100pg/ml e 125pg/ml o risco seria moderado; entre 136pg/ml e 149pg/ml o risco seria mínimo e praticamente inexistente acima de 150pg/ml. As recomendações da ADA em 2011 questionam a confiabilidade da dosagem do CTX sérico como preditor de risco (HELLSTEIN et al. 2011).

Grant et al. (2008) analisou 115 pacientes que fizeram uso de BF oral e tratamento com implantes dentários sem qualquer tipo de conduta em relação ao uso da droga, sendo 89 destes tendo feito uso prévio a instalação. Não observou nenhum caso de OMIB e sugeriu que pacientes que fazem uso de BF oral apresentam menor risco e devem ser abordados de forma diferente dos que fazem uso de BF endovenoso.

Tabela 1: tratamento baseado no estadiamento proposto por Ruggiero et al. (2014).

ESTÁGIO	MODALIDADE DE TRATAMENTO
<p>Categoria de Risco</p> <p>Paciente em uso de BF, sem exposição óssea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum tratamento indicado • Orientar o paciente
<p>Estágio 0</p> <p>Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos
<p>Estágio 1</p> <p>Osso necrótico exposto assintomático e sem evidência de infecção.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colutórios antibacterianos • Acompanhamento clínico trimestral • Orientações ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFs
<p>Estágio 2</p> <p>Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático com antibioticoterapia Via oral • Colutórios antibacterianos • Controle de dor • Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa
<p>Estágio 3</p> <p>Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: Osso exposto necrótico além da região alveolar, como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação bucossinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibioticoterapia e controle da dor • Colutórios antibacterianos • Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado da dor e infecção

Ruggiero et al. (2014).

O tratamento utilizado para cada caso está resumido na tabela 2. No primeiro caso que foi apresentado, a região afetada foi a maxila. O que está de acordo com a literatura (MARX 2010), que diz que devido a maior taxa de remodelação óssea, a maxila é mais afetada do que a mandíbula. Em ambos os casos foram realizados implantes em outras regiões da cavidade oral e a osteonecrose foi localizada. No segundo caso, a paciente apresentou sintomatologia após início de tratamento estético no dente vizinho à região operada, o que sugere que o clareamento interno pode ter alguma relação com a apresentação localizada da patologia.

Tabela 2: Conduta clínica

Paciente	Região	Tratamento após diagnóstico de OMIB
Caso clínico 1	Maxila	Remoção apenas do sequestro ósseo e tratamento conservador com laserterapia de baixa potência e antibioticoterapia local. Antibioticoterapia sistêmica foi utilizada inicialmente.
Caso Clínico 2	Mandíbula	Remoção do sequestro ósseo, tratamento conservador sem efeito, ressecção em bloco e controle ambulatorial

4.CONCLUSÃO

Apesar da OMIB não ser uma complicação tão frequente quando relacionada a instalação de implantes dentários, conforme relatado por Grant et al. (2008) e Martin et al. (2010), o cirurgião-dentista deve ter especial cautela ao tratar pacientes que relatam ter feito uso de medicamentos deste grupo ou que dizem fazer “tratamento para os ossos”, pois ainda são necessários desenvolvimentos de mais estudos para avaliação precisa de protocolos de tratamento e prognóstico. Além disso, muitas vezes os pacientes não tem ciência do tipo de droga que fazem ou fizeram uso; como no caso apresentado acima, onde a paciente acreditava ter feito uso de “vitaminas para fortalecer os ossos”.

Os efeitos na redução da remodelação óssea parecem ser maiores e mais prolongados em alguns BFs (por exemplo, Alendronato e Zoledronato) em comparação com outros como o Etidronato e Residronato. Estas diferenças de retenção e persistência do efeito podem ser relacionadas com as diferenças observadas entre BFs em ligação com hidroxiapatita presente na estrutura óssea. Ao explicar a ação de longa duração, tem sido proposto que existe uma contínua reciclagem de BFs sobre as superfícies ósseas. Esta noção é

suportada pela observação de que os BFs podem ser encontrados no plasma e urina muitos meses após a dosagem (RUSSEL, 2011). Portanto, mesmo em pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos há muitos meses, todas as medidas devem ser tomadas a fim de se evitar o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.

O uso de laserterapia de baixa potência e aplicação tópica de antibióticos podem ter contribuído para melhora da sintomatologia do quadro em um dos casos apresentados, porém o segundo caso não obteve melhora com a terapia conservadora.

Uma anamnese dirigida é essencial para detectar se o paciente fez ou faz uso de BFs e, portanto, prevenir as sequelas relacionadas ao uso destes. Cabe também ao médico que prescreve tratamento com BFs alertar ao paciente sobre os riscos e/ou solicitar avaliação com cirurgião-dentista previamente ao tratamento.

5. Bibliografia

Charalampakis, G.; Jansåker, E.; Roos-Jansåker, E.; **Definition and Prevalence of Peri-Implantitis**. . Current Oral Health Reports v.1, p.239-250, 2014.

Giger, E.V.; Castagner, B.; Leroux, J. **Biomedical applications of bisphosphonates** Journal of Controlled Release ,v. 167, n.2, p.175–188 , 2013.

Grant, B.; Amenedo, C.; Freeman, K.; Kraut, R.A. **Implants and Oral Bisphosphonates: 115 Cases**. J Oral Maxillofac Surg. V.66, p.223-230, 2008.

Hellstein, J.W.; Adler, R.A.; Edwards, B.; Jacobsen, P.L.; Kalmar, J.R.; Koka S.; Migliorati, C.A.; Ristic, H.; **Managing the Care of Patients Receiving Antiresorptive Therapy for Prevention and Treatment of Osteoporosis - Recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs**. J Am Dent Assoc V. 142, n.11, p.1243–1251, 2011.

Khan, A. A.; Morrison, A.; Hanley, D.A.; Felsenberg, D.; McCauley, L.K.; O’Ryan, F.; Reid, I.R.; Ruggiero, S.L.; Taguchi, A.; Tetradis, A.; Watts N.B.; Brandi M.L.; Peters, E.; Guise, T.; Eastell, R.; Cheung, A.M.; Morin, S.N.; Masri, B.; Cooper, C.; Morgan, S.L.; Obermayer-Pietsch, B.; Langdahl, B.L.; Dabagh, R.A.; Davison, K.S.; Kendler, D.L.; Sándor, G.K.; Josse, R.G.; Bhandari, M.; Rabanny, M.E.; Pierroz, D.D.; Sulimani, R.; Saunders, D.P.; Brown, J.P.; Compston J. on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw **Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International** American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. J Am Dent Assoc n.37, p.1144, 2006.

Kos, M.; Kuebler, J.F.; Luczak, K.; Engelke, W. **Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk**. J Craniomaxillofac Surg, v.38, n.4, p. 25, 2010.

Liu, X.; Bao, C.; Hu, J.; Yin, G.; Luo, E. **Effects of clodronate combined with hydroxyapatite on multi-directional differentiation of mesenchymal stromal cells** Archives of Medical Science : AMS, v.6,n.5, p. 670–677, 2010.

Manfredi, M.; Merigo,E.; Guidotti,R.; Meleti,M.; Vescovi,P. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis.** Int. J.Oral Maxillofac. Surg, v40, n3, p. 277–284, 2011.

Martin D.C.; O’Ryan, F.S.; Indresano, A.T.; Bogadnos, P.; Wang, B.; Hui, R.L.; Pharm, D.; Lo, J.C. **Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy.** J Oral Maxillofac Surg v.68, n.3, p.508–514, 2010.

Marx, R. E. **Oral and Intravenous Bisphosphonate - Induced Osteonecrosis of the Jaws History, Etiology, Prevention and Treatment.** 2 ed, Quintessence: Illinois, 2010.

Narongroeknawin,P.; Danila,M.I.; Humphreys Jr.,L.G.; Barasch,A.; Curtis,J.R. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report .** Spec Care Dentist. v.30, n.2, p.77–82. 2010.

Rosen H. N.; Moses A. C.;Garber,J.; Iloputaife, I.D.; Ross,D.S.; Lee,S.L.; Greenspan,S.L. **Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy.** Calcif Tissue Int V.66, n.2, p.100-103, 2000.

Russel, R.G.G. **Bisphosphonates: The first 40 years.** Bone, v.49, n.1, p.2-19. 2011.

Ruggiero, S. L; Dodson, T. B.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O’Ryan, F. **Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v.72 , n.10 , p.1938-1956, 2014.

Scoletta M.; Arduino P.G.; Reggio L.; Dalmaso P.; Mozzati M. **Effect of low-level laser irradiation on biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study.** Lasers Med Sci.v.25, n.1, p.101-13, 2010.

Silverman, S. L.**Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis.** Annals of the New York Academy of Sciences. v.1218, p. 33-37, 2011.

Vescovi, P.; Merigo,E.; Meleti,M.; Manfredi,M.; Fornaini,C.;Nammour,S. **Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients .**Journal of Osteoporosis, v.2012, Article ID 585434, 2012.