

INFLUÊNCIA DO USO DE BISFOSFONATOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTES DENTÁRIOS

•revisão da literatura•

*Luciano Cincurá Silva Santos**, *Renato Piai Pereira***, *João Milton Rocha Gusmão***, *Onily Duarte Silva de Almeida****

Autor correspondente: Luciano Cincurá Silva Santos - cincuraluc@uol.com.br

* Doutorado em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e Implantodontia. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

** Mestre em Odontologia. Professor Assistente da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

*** Graduada em Odontologia pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Resumo

O uso de implantes dentários como alternativa reabilitadora em pacientes com necessidade de restabelecimento do sistema estomatognático através da reposição das unidades dentárias é uma prática cada vez mais comum. Desafios sobre o manejo dos pacientes que apresentam algum fator adicional para a prática das reabilitações dentárias com implantes é uma constante, principalmente aquelas descritas na literatura acerca do insucesso envolvendo uso de fármacos à base de bisfosfonatos, sendo apontado diretamente como responsável pela presença de um quadro patológico denominado osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. Uma busca através de duas bases de dados foi realizada a fim de esclarecer dúvidas sobre a real influência dos fatores apresentados e sua verdadeira relevância na prática clínica, promovendo o conhecimento e estratégias de procedimentos mais coerentes nos casos que exijam a intervenção reabilitadora. Os resultados encontrados evidenciam que a necessidade da realização de novas pesquisas na área ainda é uma realidade.

Palavras-chave: Bisfosfonatos; Implantes dentários; Odontologia.

INFLUENCE OF BISPHOSPHONATES EXPOSURE IN PATIENTS WHO RECEIVED DENTAL IMPLANTS

Abstract

Dental implants and alternatives for patients requiring restoration of stomatognathic system through the replacement of dental units are an increasingly common practice. Treatment of patients with additional complications to dental implant restorations is a constant challenge, especially the patients described in the literature about the failure involving the use of bisphosphonates based drugs, those being touted as directly responsible for the presence of a pathological condition called bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A search through two databases was conducted to clarify doubts about the actual influence of factors presented and its true relevance to clinical practice, promoting the knowledge and more consistent strategies in cases requiring rehabilitation intervention. The results show the need for additional research on these topics.

Keywords: Bisphosphonates; Dental implants; Dentistry.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento das técnicas na área da implantodontia a fim de proporcionar as reabilitações orais tem adquirido grande avanço. A utilização de implantes osseointegráveis vem aumentando consideravelmente e junto a isso, alguns problemas relacionados à interferência por efeitos adversos oriundos do uso de alguns fármacos também começam a aparecer, podendo prejudicar a longevidade dessas reabilitações.

Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos análogos do pirofosfato, tendo como diferença a ligação dos grupos fosfato realizada por um átomo de carbono no lugar do átomo de oxigênio, permitindo assim uma gama de possíveis variações, quer alterando as duas cadeias laterais no carbono quer por esterificação dos grupos fosfato.⁽¹⁾ São indicados em diversas patologias como: enfermidade de Paget, hipercalcemia tumoral (em metástases de câncer de mama, pulmão, próstata), mieloma múltiplo, ossificação heterotrófica e estabilidade na perda óssea nos casos de osteoporose.⁽²⁾

Em 2003, com o surgimento do primeiro relato de exposição dolorosa de osso na mandíbula e maxila de pacientes que receberam o pamidronato e zoledronato,⁽³⁾ tornou-se evidente a preocupação dos cirurgiões dentistas em adquirir maiores esclarecimentos sobre a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.

A Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bisfosfonatos (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 localizada. Tal patologia afeta negativamente a qualidade de vida e produz significativa morbidade nos pacientes que apresentam a doença.⁽⁴⁾

Os ossos maxilar e mandibular têm um maior fornecimento de sangue em relação a outros ossos e uma taxa de renovação óssea mais rápida relacionada com a sua atividade diária e a presença de dentes (que determina a remodelação óssea diária em torno do ligamento periodontal), sendo por

esse motivo, grandes concentradores dos bisfosfonatos em sua estrutura³. O complexo maxilomandibular é ainda submetido a procedimentos invasivos e reabilitadores que acabam predispondo as estruturas orais à exposições ósseas, favorecendo a contaminação microbiana.⁽⁵⁾

O mecanismo da indução dos BFs no processo da ONMB parece estar associado à cessação da remodelação e renovação óssea através do efeito de inibição de osteoclastos por estes medicamentos, quer administrados para reduzir a perda de densidade óssea no tratamento da osteoporose ou para prevenir a propagação do cancro no osso. Osteoblastos e osteócitos vivem por cerca de 150 dias. Se, após a sua morte, a matriz mineral não é reabsorvida pelos osteoclastos que liberam as citocinas de proteína morfogenética óssea e fatores de crescimento para induzir novos osteoblastos a partir da população de células estaminais, os osteons tornam-se acelulares e necróticos. Os pequenos capilares dentro do osso se involuta eo osso torna-se avascular. A desagregação espontânea da mucosa, em lesões ou cirurgia invasiva aos maxilares, geralmente provoca a exposição do osso necrótico devido à falha no processo de cicatrização.⁽⁶⁾

Quanto à indicação da instalação de implantes em pacientes usuários dos bisfosfonatos, a literatura ainda apresenta controvérsias. Há relato onde se encontra taxa de sucesso em usuários de BFs, semelhante àquela observada em pacientes que não utilizam tais medicamentos, com resultados positivos em 95% dos casos com inserção de implantes.⁽⁷⁾ Em estudo retrospectivo com mulheres submetidas a implantes dentários, usuárias e não usuárias de bisfosfonatos pós menopausa, as taxas de sobrevivência dos implantes encontradas foram semelhantes, enfatizando a não influência dos medicamentos nos resultados verificados nestes grupos.⁽⁸⁾ Em outros relatos, afirma-se que pacientes usuários dos BFs não devem ser considerados como candidatos para implantes dentários, já que estes não terão ligação crevicular epitelial e, portanto, seria predispor o paciente deste grupo ao risco de exposição osséa,⁽⁶⁾ principalmente pacien-

te oncológico que faz uso de bisfosfonatos mais potentes por via intravenosa (ácido zoledrônico e pamidronato) num esquema de dosagem frequente.⁽⁴⁾

Diante das necessidades de maiores esclarecimentos de dúvidas na área odontológica no que diz respeito à prática de implantes relacionada ao surgimento de ONMB, o presente estudo busca realizar uma revisão atual do tema na literatura, a fim de proporcionar subsídios para prática reabilitadora com implantes dentários nos pacientes usuários de bisfosfonatos de forma segura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca em duas bases de dados, Pubmed e Bireme, foi realizada utilizando os termos em inglês “*bisphosphonates and implants dental*”, a fim de avaliar o conteúdo sobre a temática na literatura atual.

Num primeiro momento, foi feita a coleta dos resumos dos artigos que estavam disponíveis no momento da consulta, totalizando 241 resumos, 129 presentes na Bireme e 112 no Pubmed. Em seguida, os resumos passaram por uma avaliação da relevância dentro da temática para a busca posterior do conteúdo completo do texto do artigo, de acordo com os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

Critérios de Inclusão

- Artigos pertencentes à língua inglesa ou portuguesa.
- Artigos que apresentaram a temática sem inclusão de procedimentos odontológicos adicionais.
- Artigos que utilizaram exclusivamente pesquisa com seres humanos.
- Artigos pertencentes ao período entre 2012 e 2014.
- Artigos relevantes à temática.

- Artigos que não apresentaram resumos no momento da busca nos portais.
- Artigos que utilizaram pesquisa com animais.
- Artigos onde pacientes passaram por processo de radioterapia e quimioterapia.
- Artigos que apresentaram relatos de caso.
- Artigos irrelevantes à temática.

Após análise dos resumos encontrados, foram admitidos 07 artigos completos para o presente estudo.

3 RESULTADOS

A pesquisa realizada resultou em 07 artigos distribuídos da seguinte maneira: uma revisão de literatura, uma série de casos, um estudo de caso controle, um estudo retrospectivo, um estudo randomizado, um estudo prospectivo e uma revisão sistemática. Os estudos encontrados foram realizados em 2012 e 2013. Três estudos se referiam a influência do uso de bisfosfonatos por via oral, e outros três estudos abordavam tipos de bisfosfonatos específicos por via oral e intravenosa. A descrição do uso de bisfosfonatos em revestimentos de implantes foi encontrada em apenas um estudo.

As informações detalhadas a cerca dos estudos são apresentadas no quadro 01.

Quadro 1 - Tipo de estudo, objetivo, bisfosfonato utilizado, via de administração e principais resultados dos estudos selecionados

AUTORES ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	BISFOSFONATO UTILIZADO	VIA DE ADM.	PRINCIPAIS RESULTADOS
Jacobsen et al. 2013 (09)	Análise de casos e revisão de literatura	Esclarecer os fatores de risco para a colocação de implantes em pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos.	Ácido zoledrônico 4mg, Alendronato 70 mg, Pamidronato 30 mg, Ibandronato intravenoso 3 mg.	VO e IV	Necrose óssea foi encontrada em amostras de todos os 12 pacientes e o tratamento cirúrgico envolvendo a remoção de osso necrótico foram realizados em 10.
Abtahi et al. 2012 (17)	Um estudo randomizado	Mostrar que uma droga liberada a partir da superfície do implante pode melhorar os parâmetros que refletem a qualidade ou quantidade do osso.	Ibandronato 50 .g/ml diluído, Pamidronato 1 mg/ml diluído.	Revestido na superfície de implantes dentários	Num total de 16 pacientes que receberam pares de implantes de titânio, não houve complicações cirúrgicas e o tratamento foi clinicamente bem sucedido em todos os pacientes.
Memon et al. 2012 (18)	Um estudo retrospectivo	Comparar a taxa de sucesso inicial e as mudanças da crista óssea de implantes dentários em pacientes que tomam BFs e não usuários.	Alendronato, Risedronato, Ibandronato	VO	A taxa de sucesso dos implantes em usuáries de BF e não usuáries foram de 93,5 % e 95,5 %, respectivamente; nenhuma diferença significativa foi encontrada estatisticamente para a perda óssea média.

Quadro 1 - Tipo de estudo, objetivo, bisfosfonato utilizado, via de administração e principais resultados dos estudos selecionados

AUTORES ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	BISFOSFONATO UTILIZADO	VIA DE ADM.	PRINCIPAIS RESULTADOS
Yip et al. 2012 (19)	Estudo caso controle	Investigar a associação entre o uso de terapia de bifosfonatos orais e falha do implante.	Alendronato 70 mg e Risedronato 35 mg.	VO	Utilização de bisfosfonatos (BFs) orais e falha do implante foram mais fortes e significativos na maxila do que na mandíbula; de forma geral, os implantes que falharam foram em maior percentual implantes curtos e de diâmetro maior.
Know et al. 2012 (20)	Estudo prospectivo	Verificar a característica clínica e patológica através dos achados clínicos, radiológicos e histopatológicos de ONMB ao redor de implantes dentários.	Alendronato 70 mg, Risedronato 35 mg, Ácido zoledrônico 4 mg, Pamidronato 1 mg/ml diluído, Ibandronato 50-g/ml diluído	VO e IV	Dezenove pacientes foram diagnosticados com ONMB, mas somente 3 pacientes (15,8% do total) foram considerados como: "cirurgia de implante desencadeante" de ONMB.
López-Cedrún et al. 2013 (21)	Série de casos	Descrever características clínicas de BRONJ associado com implantes dentários em pacientes usuários de BFs.	Alendronato, Ibandronato, Risedronato	VO	Lesões foram mais comuns na mandíbula. Mais estudos são necessários para identificar grupos de risco de ONMB e para descobrir os possíveis fatores predisponentes em reabilitação com implantes dentários.
Chadha et al. 2013 (23)	Revisão sistemática	Avaliar a osseointegração de implantes dentários e risco de ONMB.	Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato, Acido Zoledrônico.	VO e IV	Existem poucas diferenças nas taxas de sucesso de implantes entre os pacientes usuários de BFs e não usuários. Há falta de protocolos consistentes na avaliação e tratamento de OMNB.

BF = bisfosfonatos; ONMB = osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos; VO = Via oral; IV = intravenoso.

4 DISCUSSÃO

Desde 2003, com o primeiro relato sobre o insucesso de implantes em usuários de bisfosfonatos,⁽³⁾ foi inaugurado um período de grande interesse sobre o desafio de realizar estudos para o esclarecimento dos profissionais.

De acordo com a AAOMS, a contra indicação dos implantes é necessariamente voltada para pacientes usuários da via IV.⁽⁴⁾ Alguns estudos presentes na literatura abordando pacientes em uso de bisfosfonatos (BFs) por via oral apresentaram resultados um tanto controversos sobre a segurança da prática reabilitadora com implantes, relatando sua

influência nas falhas^(9,10) e outros não apresentando tais influências.^(7,11-12)

A osteonecrose causada por BFs orais difere significativamente quando associada à forma intravenosa, em três formas principais: os doentes que tomam bisfosfonatos orais requerem um longo período de terapia antes de indícios de osso exposto; manifestam uma menor exposição do osso e os sintomas são menos severos e tem a chance de melhorar os sintomas ou exposição após suspensão das drogas, gerando uma cicatrização óssea.⁽¹³⁾

O teste Telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX) é recomendado para avaliar o risco de osteonecrose naqueles pacientes utilizando bisfosfonatos por mais de três anos, sendo ideais os níveis maiores do que 150 pg / mL para a realização de qualquer tipo de operação com o mínimo risco e sem a necessidade de suspender medicação e, quando estes forem inferiores a 150 pg / mL, a medicação deve parar por um período de entre quatro e seis meses ou outra opção de tratamento protético deve ser preferível.⁽¹³⁾ Nos estudos presentes na literatura, relata-se a necessidade de mais evidências científicas, a fim de validar o teste CTX como uma técnica para a prevenção da osteonecrose e, por conseguinte, a introdução ou não introdução deste teste sobre os protocolos pré-cirúrgicos;⁽¹⁴⁾ se o mesmo é válido para avaliação do risco⁽¹²⁾ e cautela sobre a capacidade preditiva da CTX e seu uso detalhado no consentimento informado.⁽¹⁵⁾

Em um estudo no Sul da Austrália foram encontradas falhas num total de sete implantes em pacientes recebendo tratamento com BFs orais com integração ideal, sendo diagnosticado ONMB após um intervalo médio de 20,9 meses. Esta descoberta indica que não só a inserção cirúrgica do implante, mas também o próprio implante é um fator de risco para o local de osteopatologia associada a bisfosfonato.⁽¹⁶⁾

Os estudos encontrados em nossa pesquisa envolviam abordagens sobre revestimentos utilizando bisfosfonatos nos implantes com resultados animadores quanto ao sucesso nos implantes utilizados.⁽¹⁷⁾ Comparações através de recursos radio-

gráficos abordando pacientes usuários e não usuários de BF com avaliação do sucesso do implante e medição das alterações nas cristas ósseas peri-implante resultando em índices de 93,5 % nos implantes colocados no grupo de bisfosfonato e 95,5 % no grupo controle, consistentes com sucesso de estudos anteriores.⁽¹⁸⁾ Um estudo avaliando a incidência de ONMB verificou a ocorrência em mandíbula de oito pacientes e em maxila de quatro pacientes. Havia nove pacientes tratados com BFs intravenosos para doenças malignas e cinco pacientes receberam terapia com BF para o tratamento da osteoporose.⁽⁹⁾ Outro estudo, de caso controle, realizado no ano de 2012 limitado ao período compreendido entre Janeiro de 1997 e Dezembro de 2004, constatou que a história da utilização de bisfosfonatos orais no momento da colocação do implante foi associada com falha do implante dental, sendo três vezes maior em relação as não usuários de BFs.⁽¹⁹⁾ Alguns estudos corroboram quanto à influência dos BFs no insucesso após integração ideal dos implantes e sugere mais avaliações quanto a contribuição das micro trincas geradas no processo de inserção para tal fenômeno.^(16,20)

Nos estudos encontrados houve relatos de falhas de implantes na maxila,⁽¹⁹⁾ com outros estudos afirmando que a predominância de implantes afetados localiza-se na região posterior da mandíbula.^(9,20,21) Alguns autores atribuem a ocorrência de falha na mandíbula em seu estudo à difícil higienização pelos pacientes desenvolvendo problemas, tais como periimplantite, seguido por osteopatologia da mandíbula.⁽⁹⁾ Um estudo utilizado em nossa pesquisa difere dos demais afirmando que a localização anatômica de um implante não tem uma influência significativa sobre a quantidade de perda óssea média dentro do teste e grupos de controle em cirurgia de dois estágios.⁽¹⁸⁾

O estudo realizado por Jacobsen et al (2012), incluiu um total de 28 artigos em sua revisão, a maioria deles eram relatos de casos ou séries, diferindo em número total de artigos selecionados para o presente trabalho (n= 07). A razão para a diferença de resultados pode estar relacionada à

eleição pela exclusão dos artigos que consistiam relatos de caso. Este mesmo critério de exclusão foi empregado no trabalho de revisão sistemática realizado por Madrid et al (2009), onde os mesmos encontraram quantidades semelhantes dos tipos de estudos retrospectivos e prospectivos aqui apresentados. Já na revisão sistemática realizada por Chadha et al (2013), optou-se por excluir revisões de literatura e apresentaram resultados também diferenciados.

As principais limitações encontradas nos artigos foram: amostras com número pequeno;⁽⁹⁾ uso do método por análise retrospectiva, que limita a capacidade de obter algumas informações;⁽¹⁸⁾ estudos onde casos tiveram mais implantes colocados do que os controles, havendo indisponibilidade de registros para alguns pacientes selecionados;⁽¹⁹⁾ limitado tamanho da amostra no grupo de pacientes em uso de medicação BF; duração da exposição ao medicamento, na colocação do implante, de curta duração;⁽²²⁾ e escassez de dados em relação ao possível risco de terapia com implantes orais no desenvolvimento da ONMB.^(21,23) Existe também evidências limitadas sobre o desenvolvimento de ONMB decorrentes da ação do efeito de outros fatores de risco, tais como a potência do fármaco utilizado, a duração da terapia, a idade avançada, estado odontogênico e periodontal, corticoterapia concomitante, doenças sistêmicas como diabetes e tabagismo.⁽²³⁾ Corroborando com alguns autores,⁽²³⁾ a eleição de duas bases de dados somente e a adição de artigos exclusivamente em língua inglesa, foram fatores limitantes dos resultados,⁽²³⁾ acredita-se também ser este um fator chave limitante na presente pesquisa. Todas estas conclusões justificam a necessidade de novas pesquisas.

Os profissionais de saúde devem ter o cuidado de saber sobre o uso e duração da utilização bisfosfonatos por seus pacientes antes de realizar a cirurgia ou colocação de implantes dentários, sendo esse um fator importante para alcançar o sucesso.⁽²⁴⁾ A definição de biomarcadores capazes de indicar o nível de risco em caso de cirurgia oral em pa-

cientes que receberam bisfosfonatos também é um recurso a ser estudado melhor posteriormente.⁽²⁵⁾

5 CONCLUSÃO

Apesar do grande período de tempo desde os primeiros relatos sobre as possíveis influências dos bisfosfonatos em implantes dentários, as evidências na literatura que sustentem um protocolo seguro ou até mesmo que esclareça a verdadeira etiologia do problema atualmente ainda não são claras. A necessidade de pesquisas mais profundas ainda é uma realidade.

REFERÊNCIAS

1. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *EndocrRev.*1998;19:80-100.
2. Gómez-Moreno G, Guardia J, Serrano J, Herrera D, Alonso B, Serrano C. Manejo odontológico en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. *Periodoncia: Revista Oficial de la Sociedad Española de Periodoncia.* 2009;19:207-11.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. oral maxillofac. surg.* 2003; 61:1115-7.
4. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. oral maxillofac. surg.* 2007;65:369-76.
5. Luz AMA. Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2007.
6. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J. oral maxillofac. surg.* 2005;63:1567-75.

7. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J. oral maxillofac. surg.* 2008; 66:1022-24.
8. Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J. prosthodont res.* 2010; 54(3):108-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434422>
9. Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, Obwegeser J, Zemmann W, Gratz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin. oral investig.* 2013;17:167-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415216>
10. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J. - Calif. Dent. Assoc.* 2009;37:39-42.
11. Jeffcoat M. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int. j. oral maxillofac. implants.* 2006;21:349-53.
12. Grant B-T, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J. oral maxillofac. surg.* 2008; 66:223-30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMID_18201600/ doi: 10.1016/j.joms.2007.09.019
13. Marx RE, Cillo JEJ, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J. oral maxillofac. surg.* 2007;65:2397-410.
14. Montoya-Carralero J-M, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, MdC M-G, Calvo-Guirado J-L. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med. oral patol. oral cir. bucal.* 2010;15:65-9.
15. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig- Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med. oral patol. oral cir. bucal.* 2010; 15:52-7.
16. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J. oral maxillofac. surg.* 2010; 68:337-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116705>
17. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012;50(5):1148-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348981>
18. Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral Bisphosphonates: Early Endosseous Dental Implant Success and Crestal Bone Changes. A Retrospective Study. *Int. j. oral maxillofac. implants.* 2012;279(5):1216-22.
19. Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J. clin. periodontol.* 2012;39:408-14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMID_22324443/ doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01854.x
20. 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.* 2012; 00:1-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMID_23278625/ doi: 10.1111/clr.12088
21. López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, Diz P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br. j. oral maxillofac. surg.* 2012;51(8):874-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866309>
22. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin. oral implants res.* 2009; 20:87-95. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x/full>
23. Chadha GK, Ahmadih A, Kumar S, Sedghizaded PP. Osseointegration of dental osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates therapy: a systematic review. *J. oral implantol.* 2013;39(4):510-20.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506684>

24. Goiato MC, Santos DM, Rondon BCS, Moreno A, Baptista GT, Verri FR et al. Care Required When Using Bisphosphonates in Dental Surgical Practice. *J. craniofac. surg.* 2010; 21(6):1966-70.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119471>

25. Serra MPM, Llorca CS, Donat FJS. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med. oral patol. oral cir. bucal.* 2008;13(12):755-60.