

## **Sequestrectomia como tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionadas aos medicamentos (MRONJ) após instalação de implantes dentários – Relato de caso**

Sequestrectomy as a treatment for drug-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) after installation of dental implants – Case report

Secuestrectomia como tratamiento para la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con fármacos (MRONJ) después de la instalación de implantes dentales – Informe de caso

Recebido: 07/09/2021 | Revisado: 15/09/2021 | Aceito: 22/09/2021 | Publicado: 24/09/2021

### **Mirela Caroline Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-3807>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: mirela\_carol12@hotmail.com

### **Mateus Diego Pavelski**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-390X>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: mateus.pavelski@unesp.br

### **Leonardo Alan Delanora**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-4420>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: leonardoaland@gmail.com

### **Tiburtino José de Lima Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8297-4057>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: tiburtinoneto@hotmail.com

### **Anderson Maikon de Souza Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9371-9417>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: andersonmaikon@hotmail.com

### **Stefany Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4190-7931>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: stefanybarbosa61.sb@gmail.com

### **João Matheus Fonseca e Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-778X>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: joao.matheus@unesp.br

### **Jean Paulo Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7198-8381>  
Centro Universitário de Adamantina, Brasil  
E-mail: jprf2008@gmail.com

### **Claúdio Maldonado Pastori**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-5198>  
Centro Universitário de Adamantina, Brasil  
E-mail: claudiomaldonado@uol.com.br

### **Marcos Tadeu Adas Saliba**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1313-6129>  
Centro Universitário de Adamantina, Brasil  
E-mail: marcos@clnicasaliba.com.br

### **Cristiane Furuse**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1330-1983>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: Cristiane.furuse@unesp.br

### **Leonardo Perez Faverani**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2249-3048>  
Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Brasil  
E-mail: Leonardo.faverani@unesp.br

### Resumo

A osteoporose é um distúrbio esquelético que afeta a densidade do tecido ósseo e predispõe a fraturas patológicas devido ao aumento da fragilidade. O tratamento desta condição se dá através do uso de medicamentos que podem induzir a osteonecrose dos maxilares devido a sua interferência na osteoclastogênese, por vezes com exposição e sequestro desse osso necrótico. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é um relato de caso de uma paciente, de 63 anos de idade, sob tratamento de osteoporose com alendronato de sódio por aproximadamente 10 anos, que apresentou perda dos implantes dentários devido a ocorrência de osteonecrose dos maxilares, a qual foi descoberta após tentativa de reabilitação. A paciente passou por remoção dos implantes, curetagem dos sequestros ósseos e remoção dos tecidos moles friáveis. Após 60 dias, a mesma apresentou-se com a mucosa fechada e normocorada, com ausência de exposição de tecido ósseo e dor. O que evidencia que a sequestrectomia pode ser utilizada para tratamento de MRONJ de modo efetivo e mostra a importância do reconhecimento dos fatores relacionados ao desenvolvimento desta alteração do metabolismo ósseo e suas implicações para realização de terapias reabilitadoras. Entretanto, é imperativo que os profissionais estejam atentos as possíveis alterações do tecido ósseo e do tecido mole de recobrimento, tendo em vista a meia vida longa desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Osteonecrose; Implantes dentários; Reabilitação.

### Abstract

Osteoporosis is a skeletal disorder that affects bone tissue density and predisposes to pathological fractures due to increased fragility. The treatment of this condition is through the use of drugs that can induce osteonecrosis of the jaws due to their interference in osteoclastogenesis, sometimes with exposure and sequestration of this necrotic bone. Thus, the objective of this work is a case report of a 63-year-old patient, who was being treated for osteoporosis with alendronate sodium for approximately 10 years, who presented loss of dental implants due to the occurrence of osteonecrosis of the jaws, the which was discovered after attempted rehabilitation. The patient underwent removal of implants, curettage of bone sequestration and removal of friable soft tissue. After 60 days, she presented with closed and normal colored mucosa, with no exposure of bone tissue and pain. This evidences that sequestrectomy can be used to effectively treat MRONJ and shows the importance of recognizing the factors related to the development of this alteration in bone metabolism and its implications for carrying out rehabilitative therapies. However, it is imperative that professionals be aware of possible changes in the bone tissue and soft tissue covering, considering the long half-life of these drugs.

**Keywords:** Osteonecrosis; Dental implants; Rehabilitation.

### Resumen

La osteoporosis es un trastorno esquelético que afecta la densidad del tejido óseo y predispone a fracturas patológicas debido al aumento de la fragilidad. El tratamiento de esta afección es mediante el uso de medicamentos que pueden inducir osteonecrosis de los maxilares por su interferencia en la osteoclastogénesis, a veces con exposición y secuestro de este hueso necrótico. Así, el objetivo de este estudio es el reporte de un caso de un paciente de 63 años, quien estuvo en tratamiento por osteoporosis con alendronato sódico durante aproximadamente 10 años, quien presentó pérdida de implantes dentales por ocurrencia de osteonecrosis de los maxilares, el cual fue descubierto después de un intento de rehabilitación. El paciente se sometió a la extracción de implantes, legrado del secuestro óseo y extracción de tejido blando friable. A los 60 días presentó mucosa cerrada y de color normal, sin exposición de tejido óseo y dolor. Esto evidencia que la secuestrectomía se puede utilizar para tratar eficazmente la MRONJ y muestra la importancia de reconocer los factores relacionados con el desarrollo de esta alteración en el metabolismo óseo y sus implicaciones para la realización de terapias reabilitadoras. Sin embargo, es imperativo que los profesionales estén al tanto de posibles cambios en el tejido óseo y el recubrimiento de tejidos blandos, considerando la larga vida media de estos fármacos.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; Implantes dentales; Rehabilitación.

## 1. Introdução

A osteoporose é um distúrbio esquelético progressivo que afeta a densidade e causa deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que aumenta a fragilidade óssea e predispõe a fraturas patológicas. A doença representa um grande problema de saúde pública e afeta significativamente a qualidade de vida devido sua alta morbimortalidade, sendo os idosos os mais acometidos. Seu tratamento ou prevenção consiste basicamente na melhora da densidade e força óssea, prevenindo a ocorrência das fraturas (Aljohani et al., 2017; Tallarico, Canullo, Khanari, & Meloni, 2016).

Os bifosfonatos são os antirreabsortivos mais prescritos nos casos de osteoporose e são indicados também para tratamento de uma variedade de doenças menos comuns, como a doença de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo e

algumas metástases de câncer. Normalmente, essa classe de medicamentos é bem tolerada pelo paciente, entretanto, pode predispor o indivíduo a esofagite, dor musculoesquelética, hipocalcemia, inflamação ocular e osteonecrose os maxilares (Aljohani et al., 2017; de-Freitas et al., 2016; Mendes, Dos Santos, Calasans-Maia, Granjeiro, & Moraschini, 2019; Tallarico et al., 2016).

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) é caracterizada como uma exposição do tecido ósseo na região maxilofacial em pacientes que fazem uso de antitumorais e apresenta envolvimento seletivo dos maxilares devido ao ambiente úmido da cavidade oral (Aljohani et al., 2017; Dimopoulos et al., 2009). A MRONJ representa um desafio terapêutico por ter um aumento significativo nos últimos tempos em pacientes submetidos a procedimentos dentários invasivos, e ocorre concomitante a maior incidência de uso da classe de medicamentos para prevenção ou tratamento da osteoporose (Storelli, Palandrani, Dondi, Tagliatesta, & Rossi, 2019; Wehrhan et al., 2019).

A atividade osteoclástica é rigidamente regulada pelo eixo OPG/RANK-RANKL, onde um aumento em RANKL ou diminuição em OPG, em condições normais, leva a um aumento na reabsorção óssea. Os bisfosfonatos vão atuar diretamente sobre os osteoclastos nesse sistema, competindo com regiões em que eles se ligariam a hidroxiapatita, impedindo assim a formação da lacuna de Howship. Por conta dessa competição, os osteoclastos se tornam inativos ou entram em apoptose; aumentando, inicialmente, RANK disponível. Com o tempo, essa proteína começa a ficar extinta devido ao feedback negativo, diminuindo também OPG, o que leva a um desequilíbrio no eixo, impedindo a formação e reabsorção do tecido ósseo (Aghaloo, Hazboun, & Tetradis, 2015; Statkievicz et al., 2018).

O tratamento para MRONJ também representa uma variante, pois ainda não foi estabelecido um protocolo único na literatura que abranja todos os casos. De modo geral, são aplicadas abordagens clínicas baseadas no estadiamento clínico da doença, que vão desde bochechos com soluções tópicas como o gluconato de clorexidina 0,12% até antibioticoterapia intensiva e/ou debridamento cirúrgico do leito exposto com remoção de tecido ósseo necrótico (Ahrenbog et al., 2020). Além disso, terapias adjuvantes têm mostrado resultados positivos a nível celular e *in vivo*, tanto como tratamento quanto medida preventiva, a exemplo da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), a qual teve seus efeitos positivos evidenciados no estudo de Ervolino et al (2019).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho é um relato de caso de uma paciente sob tratamento com alendronato de sódio que apresentou perda dos implantes dentários da mandíbula devido a ocorrência de osteonecrose dos maxilares e discutir a importância do reconhecimento dos fatores relacionados ao desenvolvimento desta alteração do metabolismo ósseo e suas implicações nas terapias reabilitadoras.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo de caso, descritivo e observacional no formato de Relato de Caso Clínico de um paciente tratado em ambiente ambulatorial. Os dados epidemiológicos, história da doença e registros fotográficos foram coletados através do prontuário físico e eletrônico, após autorização dos responsáveis pelo paciente, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo os preceitos para publicação sem a identificação do paciente. Como meio de complemento e embasamento do estudo, foram feitas buscas na literatura utilizando PubMed e Elsevier. Com base na busca, foi feita uma breve revisão de literatura, visando obter os melhores fundamentos para o trabalho.

## 3. Relato de Caso

Paciente, 63 anos, do sexo feminino, negava alterações sistêmicas ou vícios, procurou um instituto de ensino especializado em odontologia para reabilitação bucal com queixa funcional.

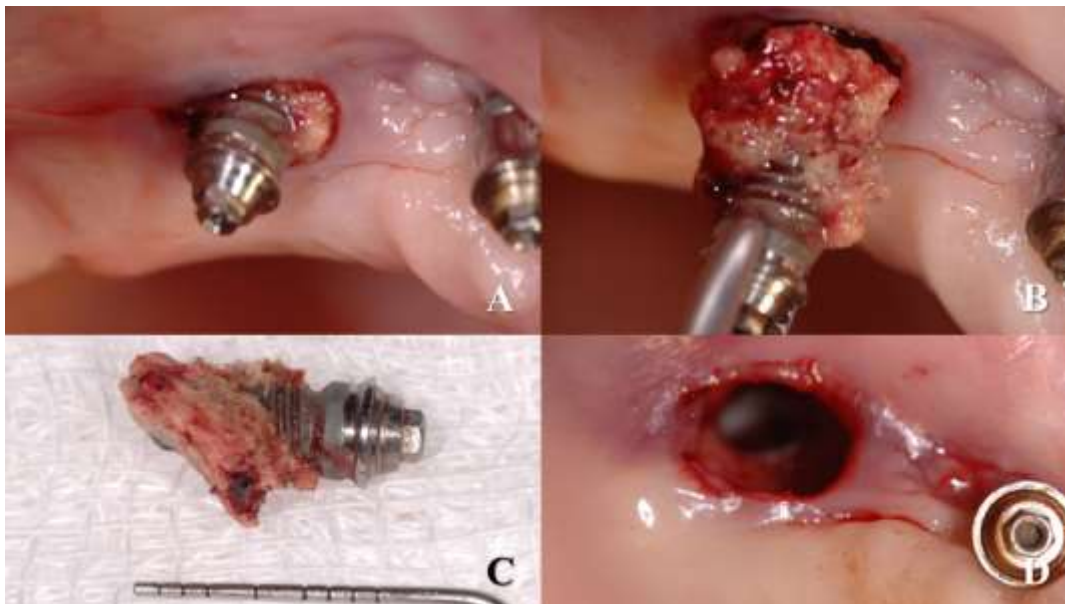
A paciente se apresentava com edentulismo parcial superior e inferior, foi proposta para a paciente uma reabilitação com exodontia dos dentes remanescentes e implantes dentários superiores para prótese do tipo protocolo. Após o período de osseointegração (5 meses após da prótese em função), foi notado uma perda óssea acentuada na radiografia panorâmica de controle e mobilidade clínica em um implante na região maxilar direita, correspondente a região de pré-molares (Figura 1). O implante foi removido com uma pinça hemostática e realizado um retalho palatino e suturas estabilizadoras para permitir o fechamento do defeito (Figura 2). O osso remanescente removido juntamente com o implante foi levado para análise histológica. Que demonstrou osso parcialmente integrado ao implante com características de vitalidade (osteócitos na matriz extracelular) e osso necrótico circundante (ausência de osteócitos na matriz, apresentando osteoclastos vazios).

**Figura 1** – Radiografia panorâmica evidenciando perda óssea na região ao redor de implante em maxila direita, correspondente a área de pré molar.



Área de perda de tecido ósseo ao redor de implante, o qual, clinicamente, se apresentava com mobilidade. Fonte: Autores.

**Figura 2** – (A) Aspecto clínico inicial do implante correspondente a região de pré molares superiores. (B) Aspecto transoperatório do implante logo após a sua remoção com auxílio de uma pinça hemostática. (C) Implante com tecido ósseo aderido logo após sua remoção. (D) Aspecto do tecido ósseo e mole final.



Extenso tecido ósseo após remoção do implante de região de maxila direita, área correspondente aos pré molares. Osso aderido ao implante foi encaminhado a exame histopatológico. Fonte: Autores.

Um novo implante foi instalado na maxila e para a reabilitação mandibular, os dentes inferiores foram extraídos e realizada a reabilitação com implantes *all-on-four* com prótese do tipo protocolo com carga imediata. Após 4 meses da prótese inferior instalada, a paciente retornou com exposição das espiras dos implantes inferiores em cavidade bucal, dor e mobilidade dos implantes. A exposição óssea iniciou, de acordo com a paciente, 2 meses após a instalação da prótese. A radiografia panorâmica demonstrou perda óssea generalizada em toda a região anterior de maxila e mandíbula. A prótese superior estava sem mobilidade e o protocolo inferior móvel (Figura 3).

**Figura 3** – Aspecto clínico inicial com exposição das espiras do implante em região anterior de mandíbula.

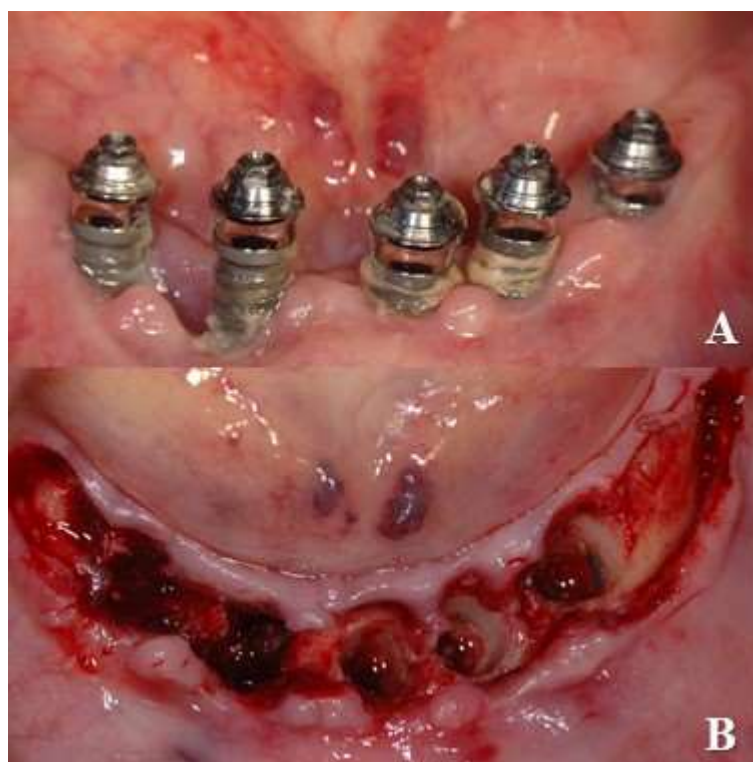


Exame panorâmico com evidência em área de perda óssea em maxila e mandíbula. Clinicamente, foi possível observar a exposição de parte dos implantes, os quais também apresentavam mobilidade. Fonte: Autores.

Nesse momento, diante dessas complicações, os profissionais questionaram a paciente sobre qualquer outra evidência que pudesse levar a essa condição. Na anamnese mais detalhada a paciente relatou estar em tratamento para osteoporose há aproximadamente 10 anos com a administração de Alendronato de Sódio 70mg, sendo um comprimido por semana pela via oral. Diante das características clínicas, histórico de uso da medicação antirreabsortiva e histopatológicas, o diagnóstico definitivo foi de osteonecrose dos maxilares relacionada por medicamentos.

A proposta de tratamento foi a remoção dos implantes inferiores, ora com pinça hemostática para os implantes com maior mobilidade, ora com o contra-ângulo de implante e chave para instalação de implante e aplicação de movimento para torque reverso/contra-torque, seguida da curetagem dos sequestros ósseos, remoção de tecidos moles circundantes friáveis e osteotomia para remoção dos demais tecidos ósseos necróticos até a obtenção de osso “sangrante”, o que clinicamente sugere a característica de uma região de osso vital (Figura 4).

**Figura 4** – (A) Aspecto clínico intraoral com exposição das espirras dos implantes em região anterior de mandíbula. (B) Aspecto clínico intraoral trans cirúrgico após a remoção dos implantes e curetagem da região.



Regiões de espiras dos implantes expostas em região anterior de mandíbula com tecido ósseo aderido durante a remoção. Aspecto do tecido ósseo após remoção dos implantes e curetagem da região. Fonte: Autores.

O material coletado foi enviado para análise histopatológica que mostrou áreas com osso não vital, representadas por lacunas de osteócitos vazios na matriz extracelular, entremeadas com poucas regiões de osso vital, por meio de osteócitos distribuídos na matriz, o que caracteriza a necrose óssea. Os tecidos moles adjacentes apresentavam degeneração epitelial, perda das camadas estratificadas, com processo inflamatório crônico linfocitário (Figuras 5, 6 e 7).

**Figura 5** – Corte histológico evidenciando hifas de bactérias na periferia, lacunas de osteócitos vazias, extensa área de tecido necrótico caracterizado pela ausência de osteoblastos na matriz óssea; presença de osteoclastos, caracterizando tecido ósseo vital residual subjacente, em menor extensão, além de áreas hemorrágicas.

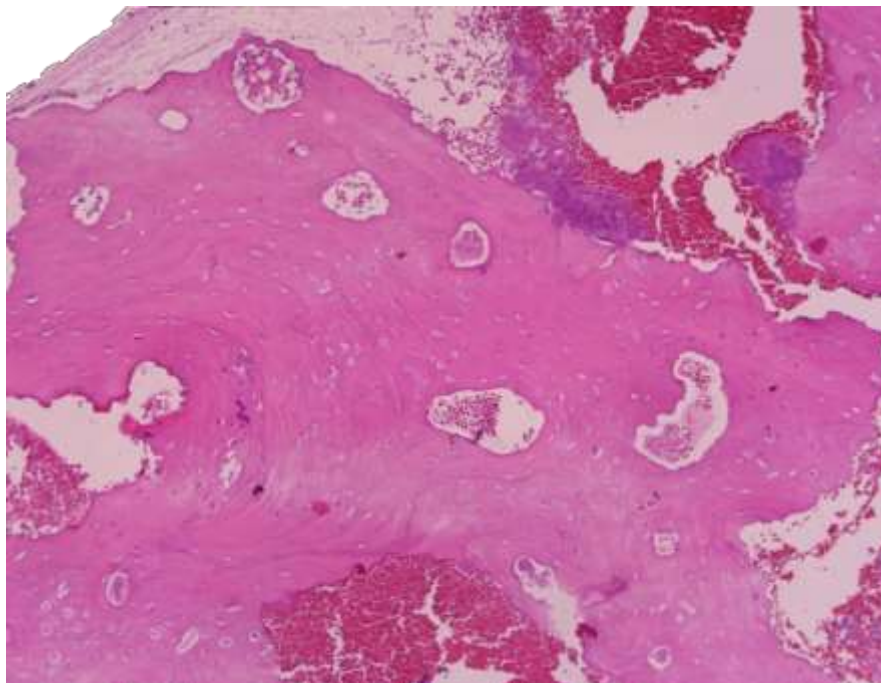


Imagem histológica cedida pela Professora Dra Cristiane Furuse. Presença de extensa área de tecido necrótico caracterizada por lacunas de osteócitos vazios e ausências de osteoblastos. Aumento em 40x. Fonte: Autores.

**Figura 6** – Corte histológico correspondente à área de tecido ósseo ao redor do implante, após a descalcificação. Presença de lacunas de osteoclastos vazias na matriz óssea.

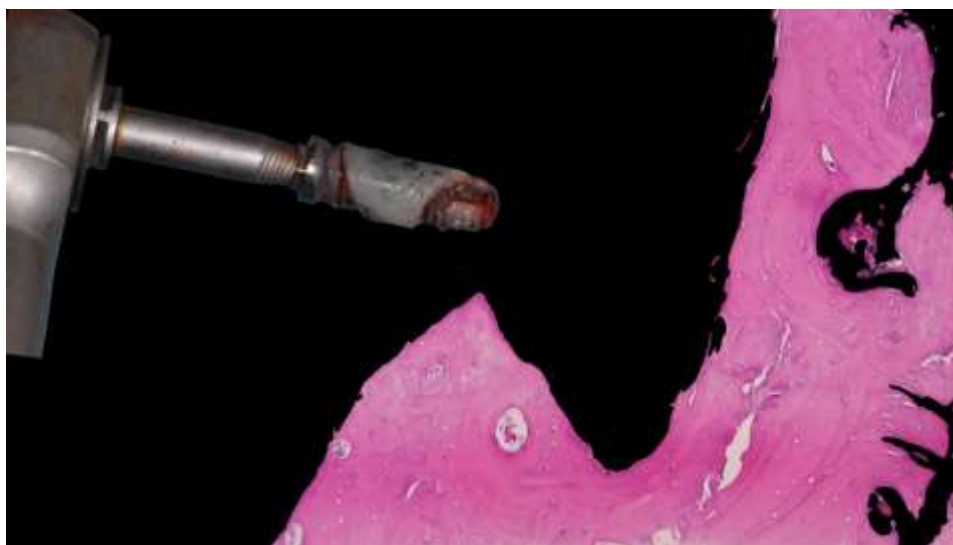


Imagem histológica cedida pela Professora Dra Cristiane Furuse. Aumento em 100x. Fonte: Autores.

**Figura 7** – Corte histológico evidenciando área de tecido mole com intenso infiltrado inflamatório crônico e perda das camadas epiteliais estratificadas.

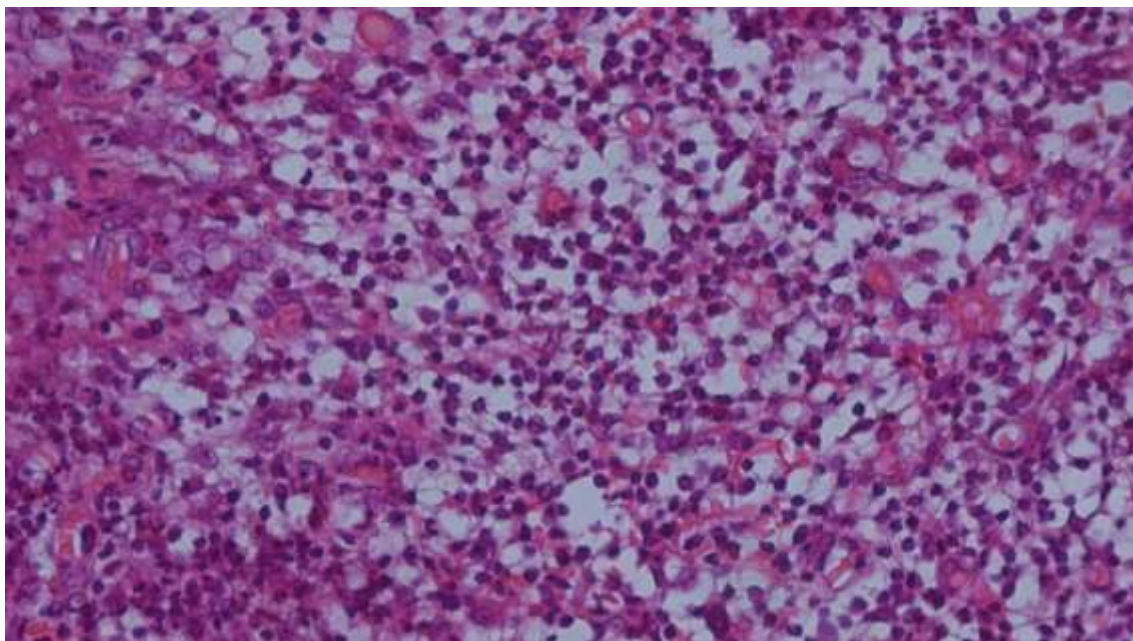


Imagem histológica cedida pela Professora Dra Cristiane Furuse. Intenso infiltrado inflamatório crônico e fibroblastos maduros indicando a atuação de medicamentos relacionados a osteonecrose dos maxilares em tecido mole, incluindo na maturidade de fibroblastos. Aumento em 1000x. Fonte: Autores.

Após 60 dias desse pós-operatório, a paciente encontrava-se com a mucosa mandibular normocorada e completamente fechada (Figura 8). E a maxila mantém-se com a prótese estável. Atualmente, encontra-se com aproximadamente 12 meses da remoção dos implantes sem recidiva e em acompanhamento clínico-imagiológico em relação as possíveis oscilações metabólicas do tecido ósseo que podem ocorrer, tendo em vista a meia vida prolongada da medicação no organismo.

**Figura 8** – Aspecto intraoral pós operatório de 60 dias.



Aspecto intraoral pós 60 dias, a mucosa encontra-se normocorada e a incisão operatória completamente fechada. Fonte: Autores.



#### 4. Discussão

Ainda se faz necessário, alguns esclarecimentos na literatura no tocante a taxa de risco para desenvolver a MRONJ, entretanto independentemente da via de administração, oral ou endovenosa, os bifosfonatos interferem no processo de renovação óssea e, portanto, há um impacto negativo na osseointegração dos implantes dentários. Nesse sentido, a avaliação dos fatores de risco associados a um paciente que vai ser submetido a essa terapia reabilitadora, se estende não somente ao uso dos antirreabsortivos em si, mas abrange condições locais e sistêmicas do paciente, como a presença de comorbidades sistêmicas, idade, sexo, tratamento concomitante com corticosteroides, quimioterápicos; além de doença periodontal pré-existente, má higiene oral, entre outros fatores (de-Freitas et al., 2016). Isso destaca a importância de compreensão dos fatores de risco associados a MRONJ a fim de diminuir sua incidência em pacientes osteoporóticos (Aljohani et al., 2017; Ervolino et al., 2019).

Dentre os bifosfonatos, Aljohani et al. (2017) constataram que o Alendronato, comparado com os demais bifosfonatos orais, foi o mais associado a ocorrência de MRONJ, tendo uma prevalência maior em mulheres idosas o que também é reflexo da maior incidência de osteoporose em mulheres pós menopausa. Mesmo que Ervolino et al. (2019) e Ruggiero et al. (2015), apontam que Zolendronato mostra ser o medicamento mais associado a MRONJ, por ser um bisfosfonato de alta potência, a paciente em questão fazia uso de Alendronato de sódio (por via oral) há 10 anos. Este é um antirreabsortivo de 2ª geração, que possui potência maior quando comparado a um de 1ª geração, porém 100 vezes menos potência quando comparado ao Zolendronato. Isso porque, mesmo em se tratando de um medicamento de menor potência, os bifosfonatos orais também possuem meia vida de 8 a 10 anos, o que terá o efeito antirreabsortivo no tecido ósseo, independentemente da interrupção do uso. E cada organismo pode responder de uma maneira diante da alteração metabólica do osso causada por esses medicamentos. Assim, a osteonecrose pode desenvolver e merece muita atenção para os cuidados relacionados à saúde bucal a partir do momento que os pacientes iniciam a terapia.

Não está relacionado com o presente relato de caso, mas outros fatores constituem importantes fatores predisponentes para a MRONJ, com ênfase para diabetes mellitus, que em descontrole auxilia na atrofia óssea e reduz o metabolismo. A presença de alterações sistêmicas juntamente com o uso de antirreabsortivos mais potentes leva a efeitos mais lesivos e com maior dificuldade de recuperação após instituída a terapia (Aljohani et al., 2017; Ruggiero et al., 2014).

Além de atuarem sobre o eixo OPG/RANK-RANKL, os bisfosfonatos apresentam alta toxicidade nos tecidos moles, especialmente os aminobisfosfonatos, como é o caso do Alendronato. Sua ação antiangiogênica leva a uma aceleração da apoptose de queratinócitos e fibroblastos, prejudicando o reparo alveolar. O que faz a terapia com implantes osseointegrados ser contraindicados temporariamente para esses pacientes ou indicados quando associado a um acompanhamento por longos períodos e uso de terapias adjuvantes, como o aPDT (Aghaloo et al., 2015; de-Freitas et al., 2016). Devido a queixa funcional da paciente, optou-se pela terapia por implantes, porém apenas após a segunda anamnese, com a perda dos implantes, obteve-se conhecimento sobre o uso do Alendronato, o que evidencia a importância da realização de um detalhado exame clínico, dado o uso crescente dessa classe de medicamentos pela população idosa (de-Freitas et al., 2016).

A reabilitação com implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, segundo de-Freitas et al. (2016), devem ter seus riscos avaliados. Incluindo fatores locais como a higiene oral e doença periodontal, visto que esses fatores apresentam influência direta no sucesso da terapia. E, se instalada MRONJ, o tratamento de escolha deve ser baseado também nesses fatores, juntamente ao estadiamento clínico da doença (Ervolino et al., 2019; Papadakis, Spanou, & Kalyvas, 2021; Qamheya, Yenyol, & Arisan, 2016). Nesse caso, optou-se por remover os implantes e realizar a curetagem dos sequestros ósseos associado a osteotomia do tecido necrótico e remoção de tecido mole comprometido. No pós operatório, após investigação e diagnóstico do caso de MRONJ, foi instaurado o tratamento associado com terapias adjuvantes e a paciente foi tratada.

Considerando o que já foi exposto, a taxa de recuperação da paciente pode se dar devido à ausência de comorbidades sistêmicas concomitantemente a osteoporose e ao uso do Alendronato em si, que é um medicamento de menor potencial de desenvolvimento de MRONJ quando comparado ao Zolendronato e Denosumab, por exemplo (Aljohani et al., 2017; Wehrhan et al., 2019).

Por fim, a avaliação desses fatores se mostra mais uma vez imprescindível para indicações de terapias com implantes osseointegráveis em pacientes sob terapia antirreabsorvitiva. E quando já instalada a doença, a remoção ou controle dos fatores de risco e tratamento com terapias adjuvantes permitem um maior índice de sucesso na recuperação dos tecidos e devem ser escolhidos conforme a individualidade de cada caso.

## 5. Conclusão

Devido ao progressivo aumento na prescrição de antirreabsorvivos para tratamento de diversas condições e até mesmo prevenção de osteoporose, é de extrema importância o conhecimento das condições que podem ser desencadeadas pelo seu uso. Entre elas, a MRONJ que é afetada tanto pelo medicamento e sua via de administração como pelos fatores de risco locais e sistêmicos que influenciam diretamente no desenvolvimento de MRONJ. O tratamento adequado para cada caso, deve ser avaliado criteriosamente, visto que não há ainda um protocolo totalmente eficaz no tratamento desta patologia.

## Referências

- Aghaloo, T., Hazboun, R., & Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(4), 489-496.
- Ahrenbog, G., Gottsauner, M., Meier, J. K., Ettl, T., Reichert, T. E., & Klingelhöffer, C. (2020). Surgical treatment of advanced medication-related osteonecrosis of the jaws: Comparison of soft tissue closure techniques and evaluation of side effects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 48(9), 896-901.
- Aljohani, S., Fliefel, R., Ihbe, J., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2017). What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(9), 1493-1502.
- de-Freitas, N.-R., Lima, L.-B., de-Moura, M.-B., Veloso-Guedes, C.-d.-C.-F., Simamoto-Júnior, P.-C., & de-Magalhães, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 21(5), e644.
- Dimopoulos, M., Kastiritis, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., & Terpos, E. (2009). Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 20(1), 117-120.
- Ervolino, E., Statkiewicz, C., Toro, L. F., de Mello-Neto, J. M., Cavazana, T. P., Issa, J. P. M., & Okamoto, R. (2019). Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone*, 120, 101-113.
- Mendes, V., Dos Santos, G., Calasans-Maia, M., Granjeiro, J., & Moraschini, V. (2019). Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(3), 373-381.
- Papadakis, I., Spanou, A., & Kalyvas, D. (2021). Success Rate and Safety of Dental Implantology in Patients Treated With Antiresorptive Medication: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology*, 47(2), 169-180.
- Qamheya, A. H. A., Yenyol, S., & Arisan, V. (2016). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and dental implants. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 50(1), 59.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 72(10), 1938-1956.
- Statkiewicz, C., Toro, L. F., de Mello-Neto, J. M., de Sá, D. P., Casatti, C. A., Issa, J. P. M., & Garcia, V. G. (2018). Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 184, 7-17.
- Storelli, S., Palandrani, G., Dondi, C., Tagliatesta, L., & Rossi, A. (2019). Severe case of osteonecrosis following implant placement in a patient in therapy with bisphosphonates: A case report. *Journal of Oral Implantology*, 45(2), 139-144.
- Tallarico, M., Canullo, L., Xhanari, E., & Meloni, S. M. (2016). Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clinical oral implants research*, 27(8), 943-949.
- Wehrhan, F., Weber, M., Neukam, F. W., Geppert, C.-I., Kesting, M., & Preidl, R. H. (2019). Fluorescence-guided bone resection: a histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(10), 1600-1607.