Relato de Caso Clínico

ABORDAGEM CIRÚRGICA ODONTOLÓGICA EM PACIENTES USUÁRIOS DE MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS: RELATO DE CASO

Dental surgical approach in patients under antiresorptive therapy: Case Report

FELIPE ALVES MESQUITA
Cirurgião Dentista - Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo Faciais (Odontoclínica Central da Marinha - OCM)

FABIANO MENEGAT
Capitão de Corveta (CD) - Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Odontoclínica Central da Marinha - OCM
Mestre em Clínica Odontológica (Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais)
pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade Estadual de Campinas - FOP/UNICAMP

Resumo: Os bisfosfonatos são drogas antirreabsortivas capazes de inibir a reabsorção óssea. Algumas patologias osteometabólicas como a osteogênese imperfeita, osteoporose, doença óssea de Paget e, principalmente, as metástases ósseas provenientes de complicações de neoplasias malignas têm indicação de uso destes medicamentos. Uma condição conhecida como osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma complicação subsequente ao uso destas drogas. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico no qual foi executada uma exodontia em uma paciente que havia utilizado medicamento à base de bisfosfonato previamente e que havia sido tratada de osteonecrose induzida por medicamentos (OMIM) e cujo evento precipitante foi uma exodontia executada cerca de 4 anos antes. O acompanhamento longitudinal mostrou que a abordagem utilizando profilaxia antibiótica prévia por 2 dias, o uso de um retalho mucoperiosteal, seguido da exodontia, curetagem do alvéolo, remoção das espículas ósseas e sutura do retalho por primeira intenção, bem como a prescrição de enxaguatórios orais a base de clorexidina 0,12%, no pré e pós-operatório, para esta paciente, mostrou-se eficaz.

Palavras-chave: Osteonecrose. Cirurgia bucal. Alendronato.

Como citar este artigo: Mesquita FA, Menegat, F. Abordagem cirúrgica odontológica em pacientes usuários de medicamentos antirreabsortivos: Relato de Caso. Rev Nav Odontol. 2017, 44(1):16-22.
Submetido: 13 de maio de 2016
Revisado e aceito: 16 de maio de 2017
Endereço de contato: Praça Barão de Ladário – s/nº - Odontoclínica Central da Marinha – Centro – Rio de Janeiro – RJ – CEP – 21910-000
E-mail: felipeamsqta@gmail.com
Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo.

Abordagem cirúrgica odontológica em pacientes usuários de medicamentos antirreabsortivos: Relato de Caso

Dental surgical approach in patients under antiresorptive therapy: Case Report

INTRODUÇÃO

Compostos conhecidos como bisfosfonatos, vêm sendo utilizados a partir da década de 60 e têm sido estudados para aplicação clínica. Estas drogas são indicadas no tratamento de doenças como a hipercalcemia maligna, complicações ósseas associadas a metástases ósseas no contexto de tumores sólidos como câncer de mama, próstata e pulmão, mieloma múltiplo e osteoporose. Esses medicamentos têm sido usados de forma off-label (uso não aprovado pela Food and Drug Administration – FDA) em pacientes com osteopenia e em condições menos comuns como a doença óssea de Paget e a osteogênese imperfeita. Sua eficácia é inegável, sobretudo no controle da dor e aumento da sobrevida dos pacientes portadores de doenças malignas (1).

Embora a complicação subsequente ao uso destas drogas, conhecida como ostenecrose dos maxilares induzida por medicamentos possa se desenvolver de forma espontânea, 80% dos casos estão relacionados com procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como a exodontia, em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos ou outras drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas (1-8).

A avaliação odontológica prévia ao início do tratamento com esta classe de medicamentos é de extrema importância. Porém, conforme parte dos pacientes se encontra em condição clínica grave, muitos são instruídos sob indicação médica a iniciarem o uso destas drogas o quanto antes, adiando o tratamento odontológico.

É sabido que a odontologia preventiva é o único método de minimizar a possibilidade do desenvolvimento da OMIM, porém, devido à elevada meia vida destas drogas, alguns procedimentos odontológicos mais invasivos como exodontias e instalações de implantes realizados inadvertidamente nestes pacientes, podem acarretar um atraso na cicatrização local, exposição óssea e dor, sendo considerados os principais fatores locais para o desenvolvimento da OMIM (1).

O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico no qual foi executada uma exodontia em uma paciente que havia utilizado medicamento a base de bisfosfonato previamente e que havia sido tratada de osteonecrose induzida por medicamentos (OMIM) e cujo evento precipitante foi uma exodontia executada cerca de 4 anos antes.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, 68 anos, leucoderma, compareceu à clínica de Cirurgia da Odontoclínica Central da Marinha (OCM), relatando "queda da coroa de um dente" (sic), com indicação de exodontia de raízes residuais do elemento 46 (Figs. 1 e 2).

À anamnese, relatou ser portadora de diabete mellitus tipo II e osteopenia, fazendo uso regular de gliclazida, metformina e que há aproximadamente 3 anos não faz uso de alendronato de sódio (Fosamax®), porém tendo feito uso deste medicamento por cerca de 7 anos. Tabagista há mais de 50 anos, negou etilismo e alergia medicamentosa.

Foi solicitado exame de dosagem do CTX plasmático, obtendo-se o resultado de 76 pg/mL, o que, de acordo com MARX (10) a colocou na faixa de alto risco para o desenvolvimento da OMIM após a intervenção cirúrgica. Foram dadas orientações e esclarecimentos sobre o procedimento de exodontia de raízes residuais do elemento 46, prescrito amoxicilina 1 g com clavulanato de potássio 250 mg a ser tomado 1 hora antes da cirurgia, bem como bochechos com digluconato de clorexidina 0,12%, a cada 12 horas, iniciando nas 24 horas anteriores, e o procedimento cirúrgico foi agendado.

A paciente compareceu para a realização da exodontia das raízes residuais do elemento 46 à retalho com alveoloplastia limitada e fechamento primário (Figs. 3,4,5, 6 e 7). Foi prescrito amoxicilina 500 mg com clavulanato de potássio 125 mg, a cada 8 horas, pelos 7 dias seguintes, ibuprofeno 400 mg, a cada 6 horas, por 3 dias, e bochechos com digluconato de clorexidina 0,12%, a cada 12 horas, por 7 dias.

Após 72 horas da exodontia de raízes residuais do elemento 46, foi observada cicatrização compatível com o procedimento cirúrgico e completo selamento alveolar pelo coágulo, ausência de sinais flogísticos e suturas íntegras. A paciente foi orientada a retornar após 7 dias para reavaliação.

Após 10 dias da exodontia das raízes residuais do elemento 46, a paciente compareceu para controle (Fig. 8). Não relatou queixas álgicas e não foram observados sinais flogísticos associados ao local operado. Referiu desconforto (parestesia) relacionada ao lado esquerdo da mandíbula, onde havia sido executada sequestrectomia em sítio de osteonecrose ocorrida após exodontia do 36 há dois anos, tendo sido orientada a observar a sintomatologia. Foi realizada a remoção das suturas e orientada retornar em 30 dias para a realização de uma nova radiografia panorâmica.

Com aproximadamente 1 mês de pós-operatório de exodontia das raízes residuais do elemento 46, a paciente compareceu para o controle e não relatou queixas álgicas na área operada, apenas disestesia e parestesia no território do nervo alveolar inferior esquerdo. Ao exame intraoral, observou-se a mucosa na área do elemento extraído completamente cicatrizada e sem sinais flogísticos. Não relatou febre e não foi observada linfadenopatia. Foi solicitada radiografia panorâmica de controle (Fig. 9) e encaminhada para a Clínica de Odontogeriatria para a confecção de novas próteses parciais removíveis.

DISCUSSÃO

Embora a OMIM possa se desenvolver de forma espontânea, 80% dos casos estão relacionados com procedimentos cirúrgicos mais invasivos como a instalação de implantes, cirurgia periodontal e principalmente exodontias em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos ou outras drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas. No presente caso clínico, a paciente relatou que foi submetida à exodontia de dois elementos há 4 anos desde sua primeira apresentação, corroborando o fato de que a OMIM pode estar relacionada após a realização de procedimentos cirúrgicos orais como a exodontia (1-9).

MARX (10) nomeou a complicação subsequente do uso dos bisfosfonatos como osteonecrose dos maxilares induzidas por bisfosfonatos (OMIB). Condição descrita como uma exposição óssea na mandíbula ou maxila, persistente por mais de 8 semanas, em pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos e sem histórico de tratamento radioterápico em região maxilofacial. AGHALOO et al. (2014) relataram que outros medicamentos antirreabsortivos, além dos bisfosfonatos, poderiam ser desencadeadores para a OMIM e que a exposição óssea não seria necessariamente um achado para caracterizar tal condição, fazendo com que a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2014, renomeasse a condição para osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMIM) (1, 5, 10, 11).

Embora a OMIM tenha sido observada apenas em ossos maxilares e mandibulares devido ao constante processo de remodelação/ reabsorção e renovação óssea, pelo menos um caso de osteonecrose foi descrito após um procedimento cirúrgico na orelha (Pizolatto, 2006 apud MADRID e SANZ, 2009) (12).

O teste do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I sérico, ou CTX, é um teste comumente utilizado e determina a taxa do turnover ósseo, agindo como marcador biológico para a atividade osteoclástica (7, 11, 13, 14).

Apesar de seu uso ser bastante difundido em pacientes que fazem uso do bisfosfonato por via oral, de acordo com MARX, em 2011, o CTX é apenas um guia que deverá ser correlacionado com a história clínica do paciente, uso de drogas concomitantes e exame clínico. Resultados acima de 150 pg/ml são associados a baixo risco, valor limite em que a função dos osteoclastos retorna aos níveis razoáveis e a cicatrização óssea é mais previsível e considerado seguro para a realização de procedimentos cirúrgicos mais invasivos. No caso clínico exposto, a paciente apresentava 76 pg/mL, o que a colocava no grupo de alto risco para o desenvolvimento da OMIM (7, 10, 12).

Com relação ao drug holiday, período programado de suspensão temporária do uso do medicamento, a razão principal para a interrupção no uso dos bisfosfonatos inicialmente de acordo com

FIGURA 1 - Radiografia periapical inicial onde se observam as raízes do dente 46.

FIGURA 2 - Aspecto clínico intraoral inicial.

FIGURA 3- Exodontia minimamente traumática - incisão intrasulcular.

FIGURA 4 - Exodontia minimamente traumática - luxação das raízes.

FIGURA 5 - Aspecto do alvéolo imediatamente após a exodontia.

FIGURA 6 - Sutura e fechamento primário da ferida operatória.

FIGURA 7 - Raízes removidas.

FIGURA 8 - Aspecto clínico intraoral após 10 dias da exodontia do 46.

FIGURA 9 - Radiografia panorâmica após 30 dias da exodontia do 46.

MARX et al. (10) estava baseado na capacidade de determinar níveis séricos do CTX para avaliar o risco de desenvolver a OMIM.

RUGGIERO et al. (3) recomendaram a descontinuação dos bisfosfonatos por via oral por 3 meses antes e após o procedimento cirúrgico invasivo, caso condições sistêmicas permitam. Porém, é de fundamental importância que o médico que acompanha o paciente esteja ciente desta interrupção, e caso a condição permita, a descontinuação é bastante interessante. No entanto, não há evidências de que a interrupção do bisfosfonatos altere o risco de desenvolver a OMIM em pacientes após exodontia (1, 3).

De acordo com MARX (10), pelo fato de a absorção dos bisfosfonatos orais ser baixa, seus efeitos sobre os precursores dos osteoclastos na medula óssea são menos pronunciados, permitindo que a medula óssea mantenha um certo controle em relação à perda. Portanto, o drug holiday nestes pacientes torna-se eficaz, pois uma população residual de células-tronco da medula e células progenitoras de osteoclastos preenchem novamente os espaços de osteoclastos para retornarem à remodelação/ renovação óssea.

A suspensão do bisfosfonatos por via intravenosa por 3 meses antes da cirurgia, como indicado pela AAOMS e pela American Dental Association é controversa, pois pode não trazer benefícios com relação a modificar ou não o risco de o paciente desenvolver OMIM. Considerando ainda que a meia-vida dessas drogas antirreabortivas é de aproximadamente 10 anos e seu uso prolongado resulta em acúmulo substancial da droga no esqueleto, seria necessário um longo período de interrupção para eliminar o fármaco do organismo. Esta suspensão, muitas vezes, não é possível devido aos benefícios que a droga proporciona e a gravidade da patologia que o paciente apresenta (13).

Segundo MADRID E SANZ (12), a interrupção no uso dos bisfosfonatos por via oral ou denosumab ainda se encontra latente com relação ao benefício a curto prazo no que diz respeito à cicatrização óssea ou na diminuição do risco de desenvolver a OMIM, pois há poucos dados que apoiem as recomendações.

De acordo com HELLSTEIN et al. (4), em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos por via oral e com indicação de exodontia, a associação entre drug holiday e CTX plasmático, resulta em uma resolução espontânea em 50% dos casos. A descontinuação dos bisfosfonatos pode ter um impacto negativo no tratamento de baixa massa óssea. Portanto, os riscos significativos odontológicos precisam estar presentes para a avaliação médica ao considerar a interrupção da terapia antirreabsortiva para baixa massa óssea, pacientes oncológicos ou finalidades off-label.

MARX (10) relatou que devido à potência dos bisfosfonatos via intravenosa, com relação aos usados por via oral, há um grande acúmulo destas drogas no osso, portanto, a interrupção por um pequeno período seria ineficaz para que o paciente não desenvolvesse a OMIM após a exodontia.

Segundo BROZOSKI et al. (13) em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos por via oral, recomenda-se a suspensão da droga por um período de 4 a 6 meses caso o valor do CTX seja inferior a 150 pg/mL (alto risco). E quando os valores do CTX estiverem abaixo de 150 pg/mL e a suspensão da droga não for possível, orientações e um termo de consentimento deve ser entregue ao paciente, ressaltando que a OMIM pode-se desenvolver em função da à indicação do procedimento cirúrgico invasivo.

De acordo com HELLSTEIN et al. (4) a modificação no tratamento odontológico não deve ocorrer, pois muitos pacientes apresentam-se com indicação de exodontia durante a utilização destas drogas e deverão ser realizadas, apesar do risco de desenvolver a OMIM, porque caso não sejam feitas, os riscos e consequências superam os riscos de desenvolver a doença, podendo exigir tratamentos mais extensos e arriscados.

A realização de exodontia unitária, sob o uso de solução de clorexidina a 0,12% em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos via intravenosa para baixa densidade de massa óssea pode ajudar a diminuiros riscos. No pós-operatório, a evolução é considerada adequada pelo cirurgião quando uma cicatrização normal da ferida cirúrgica for observada. O uso de agentes antissépticos por um longo período está indicado quando for observada inflamação ou uma área eritematosa. Após estabelecida adequada cicatrização da ferida cirúrgica, a realização de exodontias múltiplas envolvendo outros quadrantes pode ser considerada (4).

Com relação ao procedimento de exodontia em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos ou outras drogas antirreabsortivas, via intravenosa, HELLSTEIN et al. (4) preconizavam previamente ao procedimento cirúrgico envolvendo tecido ósseo, a realização de bochechos regulares com clorexidina até que a ferida cirúrgica esteja adequadamente cicatrizada, podendo ser estendido seu uso por 4 a 8 semanas (duas vezes ao dia) associada à profilaxia antibiótica prévia (1 dia) ao procedimento, podendo esta ser estendida, de 3 a 7 dias após, a exodontia.

SAIA et al. (6) utilizaram a antibioticoterapia em um ciclo de 7 dias (amoxicilina com clavulanato de potássio 1g a cada 8 horas por 3 dias, e após, a cada 12 horas durante 4 dias associado com metronidazol 500 mg a cada 8 horas por 4 dias e após, 1 comprimido a cada 12 horas por 4 dias) e, em pacientes alérgicos à penicilina, lincomicina 500 mg a cada 12 horas foi prescrita e a descontinuação dos bisfosfonatos por 1 mês foi recomendada.

SCOLETTA et al. (5) preconizaram a antibioticoterapia iniciando na noite anterior à cirurgia com amoxicilina com clavulanato de potássio (1g a cada 8 horas por 6 dias) ou eritromicina 600 mg na mesma posologia em pacientes alérgicos à penicilina.

FERLITO, PUZZO e LIARDO (15) preconizaram a profilaxia antibiótica prévia com amoxicilina com clavulanato de potássio (1g a cada 12 horas por 2 dias), previamente ao procedimento cirúrgico.

HELLSTEIN et al. (4) relataram que a exodontia deve ser realizada da maneira mais atraumática possível, utilizando uma técnica cirúrgica conservadora com o fechamento primário da ferida cirúrgica e a utilização de membranas, caso não seja possível o fechamento por primeira intenção.

SAIA et al. (6) preconizaram o uso de um retalho em envelope mucoperiosteal através de incisões relaxantes bilaterais, extração de 1 ou mais dentes, biópsia do osso alveolar, alveoloplastia com instrumentos rotatórios e sutura de tecido mole sem tensão, sob anestesia local ou geral, dependendo das patologias de base dos pacientes e número de extrações.

SCOLETTA et al. (5) relataram procedimento cirúrgico realizado através da luxação e avulsão atraumáticas tanto quanto possíveis, com um aparelho ultrassônico cirúrgico para realizar mínima alveoloplastia e evitar espículas ósseas que podem retardar o processo de cicatrização. Posteriormente, os alvéolos foram preenchidos com plasma rico em fatores de crescimento, selados com fibrina autógena (as duas formulações foram obtidas do paciente) e suturados em forma de "X" com Vicryl® 4-0 para manter a estabilidade do PRGF.

A exodontia, segundo FERLITO, PUZZO e LIARDO (15), deverá ser realizada por meio de um retalho mucoperiosteal, exodontia, curetagem do alvéolo, remoção de espículas ósseas com aparelho ultrassônico cirúrgico ou alveolótomo e sutura do retalho com fio de sutura tipo seda 3-0. No presente caso clínico, a sequência de exodontia foi realizada conforme descrito.

SAIA et al. (6) observaram que no acompanhamento de aproximadamente 12 meses, em uma amostra de 60 pacientes, apenas 5 desenvolveram a OMIM.

SCOLETTA et al. (5) instruíram os pacientes no pós-operatório entregando orientações padrão com apenas a ressalva de não escovarem sobre o local operado e fazerem a higiene cuidadosamente com uma gaze com peróxido de hidrogênio 3%, a cada 8 horas durante 2 semanas. Uma dieta semilíquida no primeiro dia foi sugerida e a higiene oral seria restabelecida apenas após 3 dias.

Durante o acompanhamento pós-operatório, a cicatrização da mucosa oral em 62 pacientes foi observada. Os pacientes não apresentaram sinais de inflamação e uma TC apresentou cicatrização alveolar normal. Porém, uma paciente, com histórico de uso de ácido zoledrônico (12 administrações) para tratamento de câncer de mama, desenvolveu a OMIM em 2 sítios

após a exodontia em maxila (5).

FERLITO, PUZZO e LIARDO (15) preconizaram o uso de enxaguatórios orais antimicrobianos (clorexidina 0,2% ou iodo-povidona 10%). As suturas foram removidas após 7 dias e um acompanhamento foi realizado diariamente na primeira semana, semanalmente no próximo mês, e mensalmente nos próximos meses por 1 ano. Durante o acompanhamento de 12 meses, não foram observados sinais de tecido inflamado ou osso exposto necrótico. Não foram observados sinais radiográficos de OMIM após o procedimento cirúrgico. Nesse caso clínico, não foram observados sinais clínicos de tecido inflamado ou osso exposto necrótico e os sinais radiográficos apontaram na direção da remodelagem óssea habitual.

VESCOVI et al. (9) observaram que os pacientes apresentam uma cicatrização da ferida cirúrgica completa em aproximadamente 2 semanas e em apenas 2 casos foi observada dificuldade no fechamento da mucosa após 8 semanas do procedimento. Nestes casos, houve cicatrização da ferida cirúrgica após terapia antibiótica com amoxicilina (a cada 8 horas) associada com metronidazol 500 mg e laserterapia seguida de um tratamento minimamente invasivo com vaporização com Er:YAG laser.

CONCLUSÃO

Pela descrição do caso exposto e ao discutir as diferentes abordagens em pacientes com histórico de uso de drogas antirreabsortivas ou portadores de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos com indicação de cirurgia oral a abordagem utilizando profilaxia antibiótica prévia por 2 dias, o uso de um retalho mucoperiosteal, seguida da exodontia, curetagem do alvéolo, remoção das espículas ósseas e sutura primária do retalho associada à prescrição de enxaguatório bucal à base de clorexidina mostrou-se eficaz quando empregada no caso clínico apresentado, em que a paciente possuía histórico de uso de alendronato de sódio por via oral e foi submetida à exodontia das raízes residuais.

ABSTRACT

Bisphosphonates are anti-resorptive drugs that inhibit bone resorption. Some osteometabolic diseases such as osteogenesis imperfecta, osteoporosis, Paget's disease and especially bone metastases from complications of malignancies have indication for use of these drugs. A condition known as medication-related osteonecrosis of the jaws is a further complication to the use of these drugs. The aim of this study is to present a clinical case in wich a dental extraction was performed to a patient previously treated with bisphosphonate and treated for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) due to another dental extraction performed about 4 years earlier. Follow up showed that prophylactic antibiotic prescription 2 days before, use of mucoperiosteal flap, followed by dental extraction, socket curettage, removal of bone spurs and primary suturing of the flap, as well as clorhexidine 0,12% mouthrinses pre and postoperatively, for this patient was effective. Key words: Osteonecrosis. Oral Surgery. Alendronate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.RUGGIERO, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. J Oral Maxillofac Surg, v.72, p.1938-56, 2014.

2.SOUSA, F.R.N. de; JÚNIOR, E.G.J. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr, v.8(3), p.375–80, 2008.

3.RUGGIERO, S. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am, v.25, p.11-20, 2013.

4.HELLSTEIN, J. et al. Managing the care of patients receiving antiresoptive therapy for prevention and treatment of osteporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. JADA, v.142(11), p.1243-1251, 2011.

5.SCOLETTA, M. et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-related patients: a refined protocol. J Oral Maxillofac Surg, v.71, p.994-999, 2013.

6.SAIA, G. et al. Occurence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. J Oral Maxillofac Surg, v.68, p.797-804, 2010.

7.FRIEDLANDER, A. et al. High C-terminal cross-linking telopeptide levels are associated with a minimal risk of osteonecrosis of the jaws in patients taking oral bisphosphonates and having exodontia. J Oral Maxillofac Surg, p.1-6, 2015.

8.OTTO, S. et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? J Cranio-Maxillofacial Surg v.43, p.1-8, 2015.

9.VESCOVI, P. et al. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. J Craniofac Surg, v.26, p.696–699, 2015.

10.MARX, R.E. Oral and Intravenous Bisphosphonate – Induced osteonecrosis of the jaws. 2a ed. Ilinois: Quintessence books, 2011.

11.AGHALOO, T. et al. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. J Oral Maxillofac Surg, v.72, p.702-716, 2014.

12.MADRID, C.; SANZ, M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. Clin. Oral Impl. Res, v.20(4), p.87–95, 2009.

13.BROZOSKI, A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. Rev Bras Reumatol, v.52(2) p.260-270, 2012.

14.VOSS, P.T. et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. J Cranio-Maxillofacial Surg, v.40(8), p.719–25, 2012.

15.FERLITO, S.; PUZZO, S.; LIADO, C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. J Oral Maxillofac Surg, v.69(6), p.1-4, 2011