

Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: uma revisão narrativa da literatura

Bisphosphonates and maxillary osteonecrosis: a narrative literature review

Bisfosfonatos y osteonecrosis maxilar: una revisión de la literatura narrativa

Recebido: 23/03/2023 | Revisado: 07/04/2023 | Aceitado: 08/04/2023 | Publicado: 13/04/2023

Francisca Mariane Martins Monte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3749-0923>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: fmarianemm@gmail.com

Manuela Almeida Montenegro Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-7719>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: manuelafurtadoalmeida@gmail.com

Resumo

Os bisfosfonatos são uma classe medicamentosa utilizada no tratamento de doenças que causam reabsorção óssea, incluindo osteoporose, doença óssea de Paget, como também doenças ligadas a malignidade como mieloma múltiplo. Um de seus mecanismos de ação é a inibição da atividade dos osteoclastos. Desde o ano de 2003 estudos relatam a associação da osteonecrose avasculares dos ossos maxilares ao uso de bisfosfonato sendo um exemplo de reação adversa. Vários sinais e sintomas resultam em suas manifestações clínicas, por complicações na terapia dos bisfosfonatos, podendo ser assintomática ou em alguns casos apresentar dor e necrose quando houver exposição do osso mandibular ou maxilar. Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca da relação da osteonecrose dos maxilares e o uso de bisfosfonato. Para a realização desta revisão de literatura, foram avaliados artigos científicos pesquisados na língua inglesa e portuguesa sem limite de ano de publicação nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online, Scopus Elsevier, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico. Usando os descritores: “Bisphosphonate, Osteonecrosis, Jaws, Dentistry”. Conclui-se que a osteonecrose de maxilares é uma doença que pode ser relacionada ao uso de bisfosfonatos, e que ainda não existe um tratamento padrão para esta patologia, o ideal é que o paciente antes de iniciar o tratamento com bisfosfonato, passe por uma consulta odontológica para realizar possíveis tratamentos invasivos e alcançar uma boa saúde bucal.

Palavras-chave: Bisfosfonato; Osteonecrose; Mandíbulas; Odontologia.

Abstract

Bisphosphonates are a class of drugs used in the treatment of diseases that cause bone resorption, including osteoporosis, Paget's disease of the bone, as well as diseases linked to malignancy such as multiple myeloma. One of its mechanisms of action is the inhibition of osteoclast activity. Since 2003, studies have reported the association of avascular osteonecrosis of the maxillary bones with the use of bisphosphonates, being an example of an adverse reaction. Several signs and symptoms result in its clinical manifestations, due to complications in the therapy of bisphosphonates, and may be asymptomatic or, in some cases, present with pain and necrosis when there is exposure of the mandibular or maxillary bone. Thus, the objective of this study was to carry out a literature review about the relationship between osteonecrosis of the jaws and the use of bisphosphonates. In order to carry out this literature review, scientific articles researched in English and Portuguese with no limit of year of publication in the following databases were evaluated: PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online, Scopus Elsevier, BVS (Virtual Health Library) and Academic Google. Using the descriptors: “Bisphosphonate, Osteonecrosis, Jaws, Dentistry”. It is concluded that osteonecrosis of the jaws is a disease that may be related to the use of bisphosphonates, and that there is still no standard treatment for this pathology. Ideally, before starting treatment with bisphosphonates, the patient should undergo a dental appointment to carry out possible invasive treatments and achieve good oral health.

Keywords: Bisphosphonate; Osteonecrosis; Jaws; Dentistry.

Resumen

Los bisfosfonatos son una clase de medicamentos que se usan en el tratamiento de enfermedades que causan reabsorción ósea, incluida la osteoporosis, la enfermedad de Paget del hueso, así como enfermedades relacionadas con malignidad, como el mieloma múltiple. Uno de sus mecanismos de acción es la inhibición de la actividad de los osteoclastos. Desde 2003, estudios reportan la asociación de osteonecrosis avascular de los huesos maxilares con el uso de bisfosfonatos, siendo un ejemplo de reacción adversa. Varios signos y síntomas dan lugar a sus manifestaciones clínicas, debido a complicaciones en la terapia con bisfosfonatos, y pueden ser asintomáticos o, en algunos casos, cursar con dolor y necrosis cuando hay exposición del hueso mandibular o maxilar. Así, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica acerca de la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y el uso de

bisfosfonatos. Para realizar esta revisión bibliográfica se evaluaron artículos científicos investigados en inglés y portugués sin límite de año de publicación en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online, Scopus Elsevier, BVS (Virtual Health Library) y Academic Google Utilizando los descriptores: “Bifosfonatos, Osteonecrosis, Mandíbulas, Odontología”, se concluye que la osteonecrosis de los maxilares es una enfermedad que puede estar relacionada con el uso de bisfosfonatos, y que aún no existe un tratamiento estándar para esta patología, idealmente, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, el paciente debe acudir a una cita odontológica para realizar posibles tratamientos invasivos y conseguir una buena salud bucodental.

Palabras clave: Bisfosfonato; Osteonecrosis; Mandíbulas; Odontología.

1. Introdução

Os bisfosfonatos (BFs) são análogos sintéticos não metabólicos de pirofosfato que possuem efeitos significativos na formação óssea, causando a inibição da reabsorção do osso por suprimir a ação dos osteoclastos (Kimmel, 2007; Cosman et al., 2014). Os BFs alteram o metabolismo ósseo, fazendo com que a massa óssea aumente e diminua o risco de fratura (Izquierdo et al., 2011; Pereira et al., 2022).

Em sua estrutura química, os BFs apresentam dois grupamentos fosfato ligados a um carbono central, aumentado de duas cadeias denominadas de R1 e R2. A primeira cadeia R1, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BFs. Já a cadeia longa, R2, determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Portanto, ambas as cadeias são de grande importância para a eficácia destes medicamentos (Ferreira Jr et al., 2007).

Os BFs são escolhidos para o tratamento de condições caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea, eles são utilizados para tratar osteoporose, metástases líticas resultantes do câncer de mama, hipercalcemia secundária a malignidade, mieloma múltiplo e doença óssea de Paget (Haworth & Webb, 2014).

Reações adversas podem surgir devido ao uso dos BFs, na maioria das vezes essas reações apresentam-se no sistema digestivo seguido de vômitos, diarreia, esofagite, podendo evoluir para o aparecimento de úlceras esofágicas, como também dores ósseas, articulares, desconforto muscular e reações alérgicas (Ferreira Jr et al., 2007).

Além dessas reações, a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos (ONMB), surgiu como um importante efeito adverso e de grande interesse para a área da odontologia (Migliorati et al., 2006).

A ONMB ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, afetando principalmente a mandíbula. O fármaco de escolha, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento são importantes características que vão intervir na resposta clínica satisfatória e consequentemente contribuirá para um bom prognóstico do paciente (Santos et al., 2008).

Os BFs irão causar a inibição da atividade osteoclástica, ocorrendo assim uma diminuição na capacidade de remodelamento ósseo, proporcionando o desenvolvimento da necrose quando houver trauma na região óssea. A atividade antiangiogênica vai diminuir o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia e, consequentemente, necrose tecidual (Santos et al., 2008).

A American Association of Oral and Maxilofacial Surgery (AAOMS) afirma que para o diagnóstico clínico correto da ONMB, os pacientes precisam apresentar pelos menos três características cruciais, que são elas: o uso atual ou anterior de BFs, presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial que se apresenta por mais de oito semanas e não ter histórico de radioterapia nos maxilares (Ruggiero et al., 2009).

O aparecimento da ONMB geralmente segue como uma infecção local ou trauma no osso (geralmente trauma cirúrgico ou úlceras de pressão) ou tecido mole (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os principais sinais e sintomas associados à ONMB incluem dor, exposição de osso necrótico, eritema, edema, infecção de tecido mole, halitose, supuração, formação de sequestro ósseo, parestesia, mobilidade e/ou avulsão dentária. No entanto, alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por semanas, meses ou anos, com ausência de exposição do osso necrótico na cavidade oral (Ruggiero et al., 2014; Khan et al., 2015; Koth et al., 2016; Pan et al., 2017).

É fundamental que o cirurgião dentista identifique o paciente que faz uso de BFs, se há focos de infecção na cavidade oral que aumentem os riscos de aparecimento da ONMB, e saber também da importância de tratar possíveis infecções, se possível, antes de iniciar o uso desses medicamentos, com o objetivo de diminuir ainda mais o risco de osteonecrose (Sousa & Jardim Jr, 2008).

Em razão desses pressupostos que foram abordados em parágrafos anteriores, se faz necessário o aprofundamento em trabalhos acadêmicos relacionados a esta temática, portanto, o presente trabalho pretende revisar a literatura e responder a seguinte pergunta: Qual seria a relação entre osteonecrose dos maxilares e o uso de bisfosfonato?

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a relação de osteonecrose dos maxilares e o uso de bisfosfonato. Afim de sintetizar estudos com maior nível de evidencia a respeito da relação dos bisfosfonatos e a osteonecrose nos maxilares, identificar os fatores de risco relacionados ao uso de bisfosfonato e osteonecrose maxilar e descrever o manejo odontológico dos pacientes que fazem uso de bisfosfonato.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa, na qual a metodologia aplicada para o desenvolvimento do presente trabalho foi uma revisão narrativa da literatura, selecionando apenas as seguintes temáticas: Bisfosfonatos e Osteonecrose Maxilar. Para a realização, foram avaliados artigos científicos pesquisados na língua inglesa e portuguesa, não estabelecendo ano de publicação nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), *Scopus Elsevier*, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico. Para a elaboração deste texto foram seguidas as normas metodológicas descritas por Pereira et al. (2018).

Os critérios de inclusão foram artigos completos e gratuitos, ensaios clínicos, estudos de casos e revisões narrativas. Como critérios de exclusão, enquadraram-se artigos que apresentaram fuga temática e artigos não disponíveis na íntegra.

Portanto, para obtenção de uma busca detalhada e específica a respeito da temática abordada, foram utilizadas as palavras-chave: “Bisphosphonate”, “Osteonecrosis”, “Jaws”, “Dentistry”, nas quais estavam indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) por meio de procedimentos de controle de vocabulário. Os resultados dos termos foram cruzados entre si utilizando o operador booleano “AND” a fim de obter uma maior restrição da pesquisa aos resumos que apresentavam ao mesmo tempo cada um dos termos. Os principais cruzamentos utilizados entre as palavras-chave foram: “Bisphosphonate AND Osteonecrosis AND Jaws AND Dentistry”.

3. Revisão de Literatura

Desde meados do século XIX os BFs são conhecidos pelos químicos, e no ano de 1865 foi feita a primeira síntese, na Alemanha. O etidronato foi o primeiro dos BFs a ser usado para tratar uma doença humana. Porém, inicialmente, eles eram usados nas indústrias, principalmente como inibidores de corrosão ou como agentes complexantes nas indústrias têxteis, indústrias de fertilizantes e de petróleo. Devido a sua capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio, semelhante aos polifosfatos, os BFs foram bem utilizados na prevenção da descamação, e somente nas últimas três décadas eles foram desenvolvidos como drogas para uso em várias doenças do metabolismo ósseo, dentário e do cálcio (Brozski et al., 2012).

O primeiro relato foi feito por um grupo de autores e foi publicado em 1968. O conceito foi derivado de estudos anteriores sobre pirofosfato inorgânico. Foi descoberto que o plasma e a urina continham compostos que inibiam a precipitação de fosfato de cálcio e que parte dessa atividade inibitória se devia ao pirofosfato inorgânico, que seria um composto que não havia sido descrito anteriormente na literatura científica. O pirofosfato foi então utilizado para prejudicar *in vitro* a formação e dissolução de cristais de fosfato de cálcio (Fleisch & Bisaz, 1962; Fleisch et al., 1966).

No entanto, este efeito era semelhante ao do carbonato de cálcio e, por isso, tinha sido utilizado em detergentes em pó. Por conta do pirofosfato ter sido capaz de inibir a calcificação ectópica *in vivo*, foi proposto que ele poderia atuar como um regulador fisiológico da calcificação e com isso poderia também, provavelmente, atuar na descalcificação *in vivo*, sendo sua concentração local determinada pela atividade das pirofosfatases locais (Fleisch et al., 1968).

Por conta da sua incapacidade de agir na administração via oral e por sua rápida hidrólise quando administrado em via parenteral, o pirofosfato foi utilizado terapêuticamente apenas na cintilografia e contra o cálculo dentário. Isso levou a uma busca por análogos que apresentassem atividade físico-química semelhante, mas que resistissem à hidrólise enzimática e que não fossem degradados metabolicamente, e então, os BFs preencheram esses requisitos (Fleisch, 1998).

Os BFs são análogos de pirofosfato sintéticos que são utilizados para tratar hipercalcemia secundária a condições de reabsorção óssea, como por exemplo, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, displasia fibrosa e osteosclerose (Gupta & Gupta, 2021).

Os BFs comumente usados nas terapias são compostos de um átomo de carbono central ligado a um grupo hidroxila, o que dá a capacidade de se ligarem ao cálcio. Em ambos os lados do átomo de carbono há um grupo fosfonato que é responsável pela afinidade da droga pela hidroxiapatita. Se um grupo de nitrogênio ou amino estiver presente, o medicamento é denominado como “contém nitrogênio”. Os BFs contendo nitrogênio são bem mais potentes em suas capacidades antirreabsortivas do que os BFs não contendo nitrogênio em 10 a 10.000 vezes (Drake et al., 2008; George et al., 2018).

Os BFs de primeira geração, que não contêm nitrogênio, são metabolizados em um análogo citotóxico não funcional do trifosfato de adenosina e causam a morte dos osteoclastos por inanição (Shannon et al., 2011).

Eles atuam nos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea, previnem a formação de osteoclastos, alterando o fenótipo, proibindo a função e promovendo a apoptose (Gong et al., 2011; Sharma et al., 2013; Bagan et al., 2013).

Os BFs formam quelatos com íons de cálcio que fazem com que eles se liguem à hidroxiapatita no exterior do osso, causando a liberação de um fator solúvel que vai impedir que as células precursoras se fundam para formar osteoclastos (Zara et al., 2015).

Esses medicamentos podem ser divididos em dois subgrupos dependendo da presença ou não de nitrogênio, e são denominados de aminados e não aminados (Gridelli, 2007).

Os BFs do grupo não aminados, ou não nitrogenados, são aqueles cuja formulação não apresenta amina, sendo o etidronato representante desta categoria. Já os BFs aminados ou nitrogenados, são aqueles que contêm grupo amina em sua formulação, são altamente potentes, sendo exemplo deles o alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoleidrônico e ibandronato (Fernandes et al., 2005; Woo et al., 2006; Barni et al., 2006).

Os não nitrogenados quando metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos trifosfato, que provocam a morte da célula (apoptose). Os nitrogenados após serem reabsorvidos pelos osteoclastos parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, substância responsável por guiar a síntese do colesterol, sendo que a interrupção deste mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido provocando com isso a apoptose, afetando diretamente a reabsorção óssea (Ferreira et al., 2007; Merigo et al., 2006).

Em relação à geração, os BFs possuem três gerações, a primeira geração compreende os não-aminobisfosfonatos e inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o clodronato, o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração compreende os aminobisfosfonatos que possuem uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o ácido zoleidrônico ou zoledronato. As propriedades anti-reabsortivas dos BFs aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga (Gegler et al., 2006).

No geral, os BFs vêm para completar a terapia básica, como por exemplo, a radioterapia e a quimioterapia, sendo a administração intravenosa a principal via. Essa via é preferível para o tratamento de metástases ósseas especialmente. Devido à

administração intravenosa, os BFs atingem o nível celular rapidamente, reduzindo a população de osteoclastos antes de responderem ao sinal ativador que é transmitido pelas células tumorais (Drake et al., 2008; IKIBE, 2013).

Dentre os BFs, destaca-se o alendronato, que é um dos BFs aminados de uso oral e o mais usado no tratamento da osteoporose, com finalidade de aumentar a densidade óssea e diminuir fraturas patológicas. Dentre os BFs venosos destacam-se o pamidronato (90mg), de segunda geração, e zolendronato (4mg) de terceira geração, os quais podem e veem sendo associados com frequência, entretanto protocolos de uso não são bem definidos (Sousa & Jardim Jr, 2008).

O alendronato, residronato e o ibandronato são os BFs nitrogenados mais utilizados via oral, sendo o pamidronato e o zolendronato utilizados via intravenosa (Migliorati et al., 2005).

Os BFs intravenosos têm demonstrado uma biodisponibilidade satisfatória, induzindo menores efeitos adversos gastrointestinais, resultando assim em uma melhor aderência do paciente ao tratamento (Woo et al., 2006).

O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo esta afetada pela alimentação, particularmente pelo leite, ainda pode se relatar maiores efeitos adversos gastrointestinais. Por isso é recomendado que o paciente tome o fármaco com ¼ de litro de água, em jejum e em pé, 30 minutos antes da primeira refeição do dia (Gegler et al., 2006; Woo et al., 2006; Ruggiero, 2006).

De acordo com Singh e Gonegandla (2020), por conta dos BFs serem incorporados ao esqueleto e por não serem degradados, os mesmos são drogas notavelmente persistentes, por exemplo, o tempo de meia-vida estimada do alendronato é de até 12 anos. Os principais BFs estudados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Bisfosfonatos e suas respectivas potências anti-reabsortivas.

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH ₃	~1
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100
Alendronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	>100-<1000
Neridronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	~100
Olpadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	>100-<1000
Ibandronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	>1000-<10000
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000-<10000
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000

Fonte: Fernandes et al. (2005).

Sintomas gastrointestinais como náuseas, seguido de vômitos, dor epigástrica e dispepsia, podem surgir com as ingestões orais de BFs. Estes sintomas devem-se à irritação da mucosa e podem ser evitados quando o paciente segue a posologia recomendada do medicamento. Alguns BFs administrados por via intravenosa têm sido associados a insuficiência renal, principalmente em doentes com disfunção renal prévia, com isso, o uso desse medicamento nesses pacientes deve ser utilizado com precauções. Na primeira administração do fármaco intravenoso, podem ocorrer efeitos caracterizados por febre, arrepios e sintomas típicos de gripe, que raramente ocorrem nas doses seguintes (Mehrotra & Ruggiero, 2006).

O potente efeito inibidor da atividade osteoclástica produzido pelos mais eficazes BFs intravenosos, pode, ao fim de seis semanas de tratamento, induzir uma queda dos níveis séricos de cálcio e magnésio e conseqüentemente resultar num hiperparatiroidismo secundário à hipocalcemia. A administração de suplementos de cálcio e vitamina D a partir da segunda semana de terapia pode evitar ou atenuar este efeito adverso (Papapetrou, 2009).

Green, et al. (2010) sugere um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer esofágico com o uso dos BFs orais, não variando com o tipo de BFs prescritos, mas alterando o risco de acordo com o tempo de administração.

Já de acordo com Woo, et al. (2006), os BFs orais podem causar lesões em mucosa oral, provavelmente devido a seu contato com a mucosa durante a ingestão do medicamento.

Apesar dos grandes benefícios em relação ao tratamento de doenças ósseas metastáticas, os BFs vão vir acompanhados de vários efeitos adversos, como os citados a cima, o que também inclui o mais recente, a ONMB (Gupta & Gupta, 2021).

Os primeiros casos de osteonecrose maxilar foram registrados no ano de 2003, em pacientes que fizeram uso de BFs ácido pamidrônico ou ácido zoledrônico, Marx relatou um total de 36 casos sobre exposição óssea dolorosa na mandíbula e/ou maxila (Di Fede et al., 2018).

Desde então, vários relatos de casos e revisões de literatura a respeito dessa temática estão sendo publicados e os profissionais da saúde vem sendo alertados da necessidade de cuidado redobrado com esses fármacos e a precaução quanto ao risco do desenvolvimento deste quadro (Reis, 2010).

A ONMB é considerada uma condição debilitante rara e grave, cuja causa exata ainda não foi definida. Ela é caracterizada pelo osso exposto que não cicatriza por mais de oito semanas em pacientes com histórico ou que fazem uso contínuo de um agente antiangiogênico ou antirreabsortivo e que não tenha sido exposto à radiação na região da cabeça e pescoço (Peer & Khamaisi, 2015; Di Fede et al., 2018; Akashi et al., 2018).

Apesar disso, alguns autores alegam que a osteonecrose dos maxilares deve ser relacionada com a combinação de fatores que alteram o metabolismo ósseo, que, quando combinados com BFs, vão aumentar o risco de necrose. Em um estudo para identificar casos de pacientes com osteonecrose maxilar que fazem uso de BFs por causas diversas, os autores puderam observar que a maioria dos pacientes com necrose apresentava alguma condição sistêmica alterada e faziam uso de outras medicações, não só de BFs (Hess et al., 2008).

Por mais que a ONMB seja uma condição rara, ela pode ter um impacto de grande potencial na qualidade de vida dos pacientes acometidos, em particular, aqueles indivíduos que estão em estágios mais avançados de sua doença, apresentando manifestações clínicas como, por exemplo, lesões ósseas expostas e não expostas, infecção, dor, fístulas intraorais ou extraorais, hipoestesia e fratura patológica (Dunphy et al., 2020).

Ruggiero, S. L. et al. (2014) relataram o aparecimento de alvéolos de extração não cicatrizados ou maxilares expostos em 63 pacientes que faziam uso crônico de BFs. Inúmeros relatórios se seguiram após isso, inclusive a adição de um rótulo de advertência pela empresa fabricante (Novartis) em 2004 de uma “possível relação de Aredia (pamidronato dissódico) e/ou Zometa (ácido zoledrônico) com osteonecrose da mandíbula”.

De acordo com a literatura, a ocorrência de necrose óssea por BFs é muito maior com a administração intravenosa quando comparada com a via oral. A incidência desta doença óssea entre os usuários de antirreabsortivos varia entre 0,7% a 18% (Ruggiero, 2009; Peer & Khamaisi, 2015).

Singh e Gonegandla (2020) afirmam que a ONMB é mais comumente encontrada na mandíbula com taxa de incidência total de 68% e menos frequente na região de maxila, sendo em torno de 28%. Tanto mandíbula como maxila estão envolvidas 4% das vezes.

Após estudarem a remodelação óssea em muitas áreas, Williams e O’Ryan (2015) descobriram que a crista alveolar remodela dez vezes a taxa da tíbia e cinco vezes a taxa da mandíbula na borda inferior. Sendo assim, o osso alveolar dos maxilares tem maior captação de BFs e o fármaco se acumula em maior concentração.

Segundo a AAOMS, a ONMB pode ser classificada em quatro estágios de acordo com sinais e sintomas manifestados, conforme a Tabela 2 (Ruggiero, 2009).

Tabela 2 - A tabela apresenta o estadiamento e as correspondentes estratégias de tratamento propostas pela AAOMS, em 2009.

Estágio e estratégias de tratamento	
Estágio	Estratégia de Tratamento
Categoria de risco Paciente em uso de BFT oral ou EV, sem osso necrótico aparente	<ul style="list-style-type: none"> Sem tratamento indicado Orientação ao paciente
Estágio 0 Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos
Estágio 1 Osso exposto necrótico em paciente assintomático e sem evidência de infecção	<ul style="list-style-type: none"> Bochechos antibacterianos Acompanhamento clínico trimestral Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFT
Estágio 2 Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento sintomático com antibiótico VO Bochechos antibacterianos Controle da dor Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa
Estágio 3 Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: osso exposto necrótico além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucosinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao assoalho do seio maxilar	<ul style="list-style-type: none"> Bochechos antibacterianos Terapia antibiótica e controle da dor Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção

Fonte: Ruggiero (2009).

Na histopatologia foi detectado osso trabecular necrótico com áreas de tecido vascular circundantes, coberto com tecido de granulação, mostrando também um misto de infiltrado inflamatório e colonização fúngica/bacteriana. Após o exame de cultura, foi observado organismos similares a leveduras, além de bactérias filamentosas semelhantes a *Actinomyces Streptococcus intermedius* (Lau & Adachi, 2009; Pautke et al., 2011).

A maioria dos casos de aparecimento da ONMB ocorre devido algum procedimento odontológico que vai traumatizar o osso, mas a osteonecrose pode também se apresentar espontaneamente, sem nenhum tipo de injúria (RUGGIERO et al., 2014).

No entanto, vários outros fatores também foram associados a um risco aumentado de aparecimento da ONMB, incluindo o uso de outras terapias contra o câncer e/ou corticosteróides, hábitos de tabagismo, má higiene bucal e comorbidades como anemia, diabetes mellitus e insuficiência renal (Disel et al., 2012; Allegra et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Rosella et al., 2016; Viviano et al., 2017).

Foi realizado um estudo em 2008 onde pesquisadores avaliaram 82 pacientes fazendo uso de BFs, dos quais 78 desenvolveram osteonecrose. Foi observado que 94,9% dos pacientes tinham recebido a medicação endovenosa para tratamento de condições malignas, 3,8% por osteoporose e 1,3% para tratamento da doença de Paget. Desses pacientes, 46,2% desenvolveram osteonecrose de maxilares espontaneamente, enquanto que os demais (53,8%) tiveram osteonecrose após algum procedimento cirúrgico. Dos pacientes com câncer que estavam realizando quimioterapia, 10% deles eram diabéticos e 11%, fumantes regulares. Com isso, os autores concluíram que pacientes com desordens malignas recebendo BFs endovenosos, e/ou com história de quimioterapia, radioterapia ou uso contínuo de esteroides, são pacientes de alto risco para desenvolver a necrose maxilar (Abu-Id et al., 2008).

Os dentistas devem ter conhecimento dos riscos de ONMB ao levar em consideração procedimentos invasivos como, por exemplo, colocação de implantes ou extração dentária e no caso de úlceras de pressão devido a próteses mal adaptadas ou inflamação/infecção significativa (Otto et al., 2015; Fleisher et al., 2016; Troeltzsch et al., 2016). Dados recentes divulgaram que a doença periodontal ou dental localizada também pode causar o aparecimento da ONMB (Nicolatou-Galitis et al., 2015).

Allen e Ruggiero (2009) afirmam que o osso necrótico pode permanecer sem nenhum sintoma por um período de tempo longo, mas poderá também desenvolver sintomatologia, principalmente por conta da inflamação localizada em tecidos moles.

Os profissionais devem considerar a ONMB se os pacientes com histórico de uso de drogas antirreabsortivas apresentarem cicatrização tardia após cirurgia oral, infecção e inchaço nos tecidos moles circundantes, dormência, parestesia ou exposição óssea (Gupta & Gupta, 2021).

Um estudo qualitativo recente no Reino Unido relatou que a ONMB tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes por conta da dor frequente, necessidade do uso de analgésicos e antibióticos, ansiedade social relacionada a desafios como comer e beber, implicações psicológicas e necessidade de ter que se deslocar a um hospital odontológico de atenção secundária consideravelmente distante para comparecer as consultas diariamente (Sturrock et al., 2019).

Por mais que o exame clínico seja preferencial para o diagnóstico de ONMB, exames de imagens são essenciais para determinar a extensão da lesão, diagnosticar estágios iniciais e excluir possibilidades de fraturas. Radiografias e tomografias convencionais têm sido bastante utilizadas, mostrando alterações ósseas como lesões escleróticas, reação periosteal, lucência e formações sequestrantes (Krishnan et al., 2009; Dore et al., 2009; Guggenberger et al., 2013).

Por conta da ONMB ser uma doença óssea que afeta com frequência os tecidos moles, se faz necessário o uso de métodos de imagem direcionados para a definição diagnóstica como exames de primeiro e segundo nível (Reid et al., 2007; Schiodt et al., 2019).

Nas imagens radiológicas obtidas durante um estudo por Baba, et al. (2018), o osso pode se apresentar normal em casos de estágios iniciais. No entanto, em casos mais avançados, ocorre uma mistura de esclerose óssea e rarefação. O sequestro ósseo é detectado mais comumente na área da mandíbula e muitas das vezes o sequestro vai aparecer como ilhas radiopacas de osso em regiões radiolúcidas. Quando se apresenta um grande sequestro ósseo, pode acontecer o enfraquecimento do osso e promover fratura patológica.

Campisi, et al. (2020) diz que apenas em casos de diagnóstico duvidoso será útil recorrer a investigações adicionais, como por exemplo, ferramentas de Ressonância Magnética e Medicina Nuclear que são exames de terceiro nível.

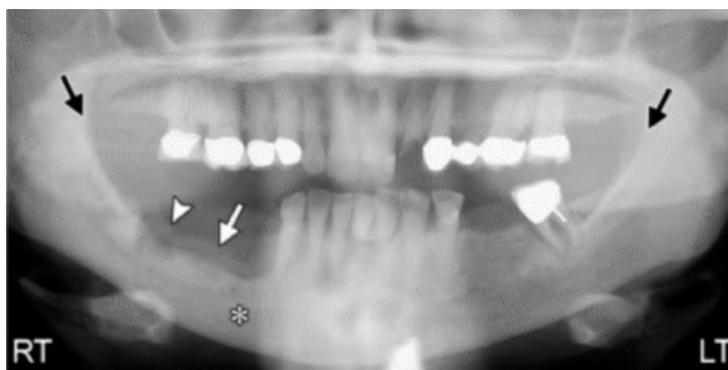
As radiografias intraorais (Figura 1) e panorâmicas (Figura 2) são fáceis de adquirir, tem baixo custo, expõem baixa radiação e proporcionam uma imagem relativamente boa quando se quer avaliar características como densidade trabecular aumentada, espessamento da lâmina dura, alvéolo de extração sem sua cicatrização completa, osso periosteal e formação de sequestro (Gupta & Gupta, 2021).

Figura 1 - Radiografia intraoral mostrando espessamento da lâmina dura induzido por bisfosfonatos do segundo pré-molar superior.



Fonte: Kim et al., (2020).

Figura 2 - A radiografia panorâmica da ONMB mostra reação óssea alveolar na área do alvéolo vazio de dentes previamente extraídos (cabeça de seta e seta branca) e perda de corticação no lado direito em comparação com o esquerdo (setas pretas).



*Esclerose. Fonte: Aldhalaan et al., (2020).

A tomografia computadorizada de feixe cônico (Figura 7) permite a reprodução de imagens tridimensionais do osso esponjoso e cortical envolvidos e identifica regiões osteoescleróticas e osteolíticas, podendo também avaliar sequestro, reação do osso periosteal e a integridade das estruturas vitais adjacentes (Bianchi et al., 2007; Stockmann et al., 2010).

Figura 3 - Tomografia computadorizada de mandíbula com corte axial demonstrando área com sequestro ósseo.



Fonte: Brozoski et al. (2012).

No momento atual, a ressonância magnética (Figura 8) é um método de escolha para detectar as alterações precoces da medula óssea e dos tecidos moles ao redor da área osteonecrótica. A avaliação das alterações ósseas desse método é semelhante à tomografia computadorizada (Chiandussi et al., 2006; Stockmann et al., 2010).

A cintilografia com radioisótopos com tecnécio-99 possui alta sensibilidade para o diagnóstico de doença precoce e osteonecrose isquêmica. Sua sensibilidade depende de qual estágio está a lesão osteonecrótica e da alteração da vascularização, mostrando também um aumento da captação de radionuclídeos nas áreas vizinhas com aumento da perfusão e do acúmulo de sangue, fazendo assim com que as regiões osteonecróticas sejam localizadas com maior precisão (Gupta & Gupta, 2021).

Tendo em vista que 75% dos casos de ONMB são desencadeados por trauma cirúrgico, trauma oclusal não controlado ou doença inflamatória dentária ativa, a melhor e mais eficaz estratégia de prevenção seria evitar qualquer cirurgia odontológica invasiva após o início da terapia com BFs (Hellstein, 2012).

Antes de tudo, o histórico médico adequado deverá ser obtido, incluindo o nome do medicamento utilizado pelo paciente, qual sua indicação, a via administrada, dose, frequência de administração e qualquer medicação concomitante. No histórico odontológico, é recomendado verificar a presença de osso exposto, mobilidade dos dentes, dor profunda constante,

edema intermitente e recessão gengival. Qualquer inflamação do dente ou periodonto deve ser observada (Singh & Gonegandla, 2020).

Marx, (2008) diz que em pacientes que ainda vão iniciar o tratamento com BFs, a terapia com o mesmo deve ser adiada por 2 a 3 meses, se possível, para proporcionar tempo adequado para a equipe odontológica remover todos os iniciadores da osteonecrose dos maxilares e alcançar a saúde bucal ideal.

A prevenção primária para ONMB enfatiza principalmente a eliminação/redução dos fatores de risco bucais e odontológicos, visando restaurar e/ou manter uma boa saúde bucal para reduzir o risco de aparecimento de condições patológicas ou qualquer outro tipo de evento negativo (Campisi et al., 2020).

Todos os dentes não restauráveis e periodontais não recuperáveis devem ser removidos primeiro para dar o máximo de tempo para a cicatrização da ferida, após isso, a prioridade deve ser dada ao controle da cárie, restauração dentária, tratamento do canal radicular e cuidados periodontais, incluindo cirurgia periodontal, só depois se inicia os procedimentos protéticos de próteses fixas ou removíveis (Singh & Gonegandla, 2020).

O dentista é o principal responsável para avaliar com precisão os fatores de risco que podem levar o desenvolvimento da ONMB e montar uma estratégia para remover ou minimizar os fatores de risco. O dentista também deve informar ao paciente sobre a importância de manter uma higiene dental satisfatória, incluindo check-ups regulares (Campisi et al., 2020).

Contudo, Regev, et al. (2008) apresentaram uma técnica de extração dentária com menor trauma possível ao tecido ósseo. Trata-se de um procedimento que causa destruição do ligamento periodontal e extrusão dentária. Essa técnica é realizada através do uso de uma banda adaptada na porção cervical do dente, a qual é deslocada em direção apical progressivamente. Os autores relataram que, das 21 raízes extraídas com essa técnica, apenas 3 não tiveram sucesso, o que torna esse procedimento ideal para ser usado em pacientes que realizam uso de BFs.

Várias abordagens de tratamento foram introduzidas para controlar a ONMB, como por exemplo, tratamento conservador, desbridamento cirúrgico e ressecção das lesões, como também o uso de outros tratamentos adjuvantes, como oxigenoterapia ou, recentemente, o uso de células mesenquimais para regenerar o osso danificado (Lombard et al., 2016; Kuroshima et al., 2019).

A abordagem conservadora é destinada a pacientes em estágios iniciais assintomáticos de risco. Além do mais, o tratamento conservador pode ser aplicado também em pacientes que não podem realizar o tratamento cirúrgico, no entanto, essa abordagem pode oferecer apenas alívio temporário dos sintomas em 70% dos casos e não pode ser considerado um sucesso (Rosella et al., 2016).

Para um tratamento conservador o paciente irá ter que manter uma boa higiene oral, visitar o dentista com mais frequência, realizar bochechos com clorexidina e antibioticoterapia. Fazendo isso, o caso dele poderá estabilizar ou melhorar minimamente. Em casos mais avançados, uma abordagem cirúrgica para qualquer osso necrótico exposto pode ser uma opção sempre que o tratamento conservador não funcionar (Agrillo et al., 2012).

Estudos tem demonstrado que a penicilina continua sendo o antibiótico de escolha e que nos pacientes que são alérgicos à penicilina, a azitromicina ou a quinolona são os fármacos de escolha. A duração da terapia ainda não foi claramente definida. Nos casos de infecções refratárias ou em estágios avançados pode ser necessária a combinação de antibióticos, como a associação de uma penicilina com o metronidazol, antibioticoterapia oral a longo prazo ou um ciclo intra-venoso de terapia antibiótica (Ruggiero, 2009).

A abordagem cirúrgica conservadora é feita através do desbridamento do osso necrótico superficial, além de antibióticos e bochechos antissépticos. A cirurgia conservadora também pode ser conciliada com outros tratamentos, como terapia com ozônio e fibrina rica em plaquetas de leucócitos (Aldhalaan et al., 2020).

Além das opções de tratamento conservador e cirúrgico estabelecidas, foram investigados também vários tratamentos adjuvantes para ONMB, incluindo desbridamento cirúrgico assistido por laserterapia com laser de baixa intensidade e a aplicação de óleo de ozônio ou plasma rico em plaquetas (Agrillo et al., 2012).

Vescovi, P. et al. (2008) realizaram um estudo para verificar a influência da laserterapia de baixa intensidade no tratamento de osteonecrose em maxilares com ou sem tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso associados. Em seus resultados clínicos, foram evidenciados uma grande melhora naqueles pacientes que foram tratados com a laserterapia.

Porém, notou-se que essas técnicas geraram resultados conflitantes, dividindo opiniões entre profissionais e ainda não foram avaliadas em ensaios clínicos prospectivos controlados (Agrillo et al., 2012).

Robert Marx afirma em seu artigo que esse tipo de osteonecrose é um osso morto devido aos efeitos tóxicos dos BFs, com isso, deve ser evitado quaisquer tentativas de desbridamento ósseo antes da ressecção, caso contrário, produzirá osso exposto adicional, piora dos sintomas e aumento do risco de fratura patológica ao paciente. Marx diz que próprio osso exposto não pode ser doloroso, pois é desnervado, a não ser que esteja infectado secundariamente. Portanto, a prevenção e/ou controle da infecção secundária e da dor e a aceitação da presença de osso exposto são os pilares da terapia (Singh & Gonedla, 2020).

Autores relatam que em casos de ONMB grave ou quando é necessária uma cirurgia oral, pode ser considerada a possibilidade de interrupção da terapia com BFs, no entanto, não existem dados prospectivos que apoiem a manutenção ou a interrupção temporária ou definitiva dessa terapêutica. Nos doentes medicados com BFs orais para a doença óssea metabólica sem alto risco de fraturas patológicas, a interrupção pode ser considerada uma opção (Gebara & Moubayed, 2009).

Para Marx et al., (2007), se o estado clínico do paciente permitir, a interrupção dos BFs está associada a uma melhoria gradual das lesões de osteonecrose que, ao fim de 6 a 12 meses, podem resultar na formação de um sequestro ósseo espontâneo ou na resolução da lesão após cirurgia de desbridamento.

Com a interrupção do fármaco, irá haver um grande benefício no quesito estabilização das lesões de necrose dos maxilares, da redução do risco de novas lesões e da diminuição dos sintomas relacionados com a osteonecrose dos maxilares (Dimopoulos et al., 2009).

Todavia, uma vez que os BFs se ligam ao osso sem serem metabolizados, os níveis ósseos do fármaco mantêm-se altos durante anos, assim, seria pouco provável que a interrupção dos BFs iria alterar o curso clínico da osteonecrose dos maxilares, podendo, no entanto, resultar na recorrência da dor óssea, da progressão das lesões líticas e das metástases ósseas (Ruggiero et al., 2006).

Não há evidências suficientes para apoiar ou ir contra a interrupção da terapia com BFs, uma vez desenvolvido a osteonecrose, pois ainda não se está claro quais serão os efeitos desta, se acarretará em alteração da morbidade e/ou mortalidade desses pacientes (Almazroa & Woo, 2009).

Estudos vem sendo mostrados que a interrupção do uso dos BFs não tem um grande impacto na progressão do processo. Em alguns pacientes, a necrose óssea não apenas persistiu, como também se desenvolveu em outros sítios, mostrando uma piora do quadro (Woo et al., 2006; Gegler et al., 2006).

Com isso, podemos ressaltar a extrema importância da atuação e do conhecimento do cirurgião dentista na prevenção, diagnóstico e tratamento da osteonecrose nos maxilares, tendo em vista que se faz necessário à compreensão das limitações a pacientes que fazem uso dessa terapêutica (Sales & Conceição, 2020).

A causa concreta da osteonecrose dos maxilares continua incerta, porem a sua relação entre o uso de BFs e o desenvolvimento de necrose maxilar em tecidos bucais após um trauma ou a manipulação está cada vez mais evidente. Estudos mostram que a doença de base do paciente não parece ter tanta influência quando comparada com o tipo, a dose e o tempo de administração do fármaco (Santos et al., 2008).

Decorrente disso, a via de administração dos BFs pode ser associada à ocorrência da ONMB. Pacientes que utilizam a via endovenosa apresentam prevalência entre 1% a 10%, enquanto os que utilizam a via oral apresentam prevalência entre 0,00007% a 0,04%. Não há dúvidas de que pacientes usuários de BFs por via endovenosa correm mais risco de desenvolver ONMB quando comparados a pacientes que utilizam a via oral, no entanto, esse fato é baseado apenas nas observações clínicas dos autores (Mariotti, 2008).

Migliorati, et al. (2005), declarou que a grande maioria dos casos que foram diagnosticados com osteonecrose ocorreu em pacientes tratados com o ácido zoleidrônico ou pamidronato de forma endovenosa.

Recentemente, Mello, et al. (2005), vem mostrando que os BFs têm tido bastante ligação quanto ao aparecimento de osteonecrose em maxilares. Em 2005 foi feito um acompanhamento com uma paciente de 46 anos diagnosticada com mieloma múltiplo há sete anos. Após cinco anos de terapia mensal com BFs (Pamidronato – Aredia – 90 mg), a paciente relatou dor de dente na região mandibular à direita, acompanhada de trismo, disestesia e halitose.

Após passar por uma avaliação odontológica, a paciente foi submetida a exodontia e tratamento com antibióticos, porém seguiu sem melhoras consideráveis. Os autores relataram que ao exame clínico foi verificada ulceração e necrose da mucosa bucal, além de uma fistulação odontofacial. O exame radiográfico da mandíbula propôs necrose óssea. Após o presente diagnóstico, o tratamento com BFs foi suspenso (Mello et al., 2005).

Apesar da associação entre os dois permanecer uma incógnita, há uma hipótese de que os BFs afetam a distribuição do suprimento sanguíneo do osso por inibir o crescimento do endotélio vascular. Teorias recentes sugerem que a osteonecrose é provocada em decorrência do desenvolvimento de osteomielite crônica. Bactérias dos gêneros *Actinomyces* e *Staphylococcus* contaminam e acabam lesionando o osso que, por conta do uso de BFs, e, conseqüente diminuição da capacidade de reabsorção óssea, não consegue remover o tecido infectado com a rapidez necessária (Lau & Adachi, 2009).

4. Discussão

Os BFs são classificados como uma classe de medicamentos utilizado para tratar doenças como, osteoporose e osteopenia. Dentre os fármacos existentes o Alendronato de sódio é o fármaco mais prescrito e o mais eficaz, destacando-se a osteonecrose dos maxilares como um dos efeitos adversos desses medicamentos (Mallmann, 2015).

Em relação ao uso de BFs, Ferreira et al. (2017) destacam que em cerca de três milhões de pacientes com câncer no mundo, foram introduzidos os BFs intravenosos como opção de tratamento. Conforme Santos et al. (2020) relataram em seu estudo, o fato de ocorrer a ONMB estão relacionados com a dose, via de administração e com a duração do tratamento, tornando-se mais comum em pacientes que fazem tratamento por via intravenosa, por um determinado tempo e com aplicações mensais.

Segundo Lau e Adachi (2009) a osteonecrose dos maxilares precisa ser melhor esclarecida. Alguns autores apontam que a infecção se relaciona com o desenvolvimento da lesão, levando em consideração que a presença de infecção na cavidade bucal é fator de risco para tal condição. Essa patologia está relacionada com alguns procedimentos odontológicos invasivos, traumas locais, o uso de corticoides, drogas antigênicas, e o uso dos BFs para o tratamento de complicações de metabolismo ósseo e oncológico.

Galvão e Moura (2019) declaram que a maior probabilidade de manifestações da osteonecrose está em procedimentos orais invasivos, como por exemplo, cirurgias.

De acordo com Oliveira e Neto (2016) são apontados como fatores de risco para que aconteça o desenvolvimento de osteonecrose, cirurgias dento-alveolares, imunossupressão, diabetes Mellitus, infecções periodontais, pericoronais e periapicais, corticoides e agentes quimioterápicos.

Como a osteonecrose dos maxilares é uma doença pouco conhecida, ainda não possui tratamento baseado em referências padronizadas. Portanto, para cada caso é direcionado um protocolo, dependendo do estágio da doença tem sido descrito ressecções ósseas, antibioticoterapia, desbridamento, irrigação local com solução antimicrobiana, oxigenação hiperbárica, sequestrectomia, laserterapia, utilização de plasma rico em plaquetas e ozonioterapia (Zanata et al., 2014).

O grupo de medicamentos antirreabsortivos como os BFs, atuam na diminuição da perda óssea mineral, e são utilizados para tratamentos de doenças como osteoporose pós-menopausa, doença de Paget e neoplasias. Embora tragam bons resultados no tratamento destas patologias, os autores são unânimes em afirmar que a necrose é o principal efeito adverso dos BFs.

De acordo com a literatura, diversos autores afirmam que a estrutura química dos BFs é definida como uma cadeia orgânica de fosforo-carbono-fosforo (P-C-P). Esses autores também sugerem que essa cadeia é ligada covalentemente a dois grupos, o substituinte R1, responsável pelo aumento da quimisorção e afinidade aos cristais ósseos, e o substituinte R2, relacionado a potência antirreabsortiva e sua interação com a hidroxiapatita (Izquierdo et al., 2011).

É importante ressaltar que o pirofosfato é uma molécula inorgânica, análoga natural dos BFs, que possui alta afinidade com a hidroxiapatita óssea. Em razão a sua alta afinidade ao mineral ósseo, é previsível que os BFs atinjam alta concentração local no mineral ósseo, por conta disso, os BFs são medicamentos utilizados para tratamento de distúrbios ósseos (Drake et al., 2015).

É interessante compreender que os BFs não nitrogenados (Etidronato, Clodronato e Tiludronato) em comparação aos BFs nitrogenados (Alendronato, Ibandronato, Risendronato E Zoledronato) possuem uma potência relativa menor. Além disso, é importante salientar que a potência antirreabsortiva dos BFs nitrogenados é maior, devido a presença do grupo amino (Russel, 2006).

Alguns autores afirmam que os BFs em geral apresentam as seguintes propriedades farmacocinéticas: baixa absorção intestinal, alta afinidade ao mineral ósseo, efeitos inibitórios nos osteoclastos, retenção óssea prolongada e eliminação na urina. A administração dos BFs pode ser por via oral ou intravenosa. O Etidronato, Clodronato, Tiludronato, Alendronato, Ibandronato e Risendronato são BFs administrados por via oral. Já o Ibandronato e o Zoledronato são administrados por via intravenosa. É essencial evidenciar que esses fármacos apresentam diferenças nos níveis de potência, onde é necessária uma dose menor do fármaco quando administrado por via intravenosa (Migliorati, 2018).

A osteonecrose é caracterizada por uma área de osso exposto de difícil reparo. O tratamento terapêutico com BFs previamente ao tratamento odontológico, principalmente em procedimentos cirúrgicos intrabucais onde há a manipulação de tecido, pode causar como efeito colateral a osteonecrose. Observa-se que a osteonecrose tanto ocorre em maxila, quanto em mandíbula, porém há indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico que são submetidos os ossos gnáticos durante a sua função, apresentam uma predileção pela mandíbula (Nicolatou-Galitis & Migliorati, 2018).

A ONMB foi classificada pela AAOMS em três estágios, onde cada estágio possui seu protocolo de recomendações terapêuticas e estratégia de tratamento, baseando-se na aparência clínica, variando em relação à presença de osso exposto, sintomatologia dolorosa e relação ao dano sofrido pelos tecidos envolvidos (Lacerda et al., 2017).

Um protocolo de atendimento para tratamento dentário de pacientes que fazem o uso de medicamentos com potencial de inibição da reabsorção foi desenvolvido pela AAOMS, em pacientes em tratamento para neoplasias, havendo a possibilidade, o início do tratamento com o medicamento deve ser adiado por 14 a 21 dias, decisão essa que deve ser tomada em conjunto entre o cirurgião dentista e o oncologista responsável pelo tratamento. Procedimentos que envolvam lesão óssea direta devem ser evitados em paciente recebendo terapia antirreabsortiva e somente tratamentos eletivos devem ser realizados (Ruggiero et al., 2014).

Na literatura pesquisada, afirma-se que já houve o consenso da suspensão dos BFs por um período determinado de tempo para pacientes em tratamento de osteonecrose que necessitavam de extrações dentárias ou outros procedimentos invasivos. No entanto, a falta de evidências a respeito da alteração do risco de incidência de osteonecrose invalidou este protocolo. Sendo assim, pacientes que receberam a medicação por um período menor que 4 anos, não necessitam descontinuar a medicação durante a realização de tratamentos odontológicos. A recomendação da suspensão temporária da terapia com BFs deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco do tratamento, o tipo de droga usada e o tempo de uso. Pacientes em uso do BFs há mais de quatro anos tem indicação de pausa, orienta-se a pausa de 2 meses antes e 3 meses após a intervenção (Sousa et al., 2018).

É fundamental para os pacientes que já desenvolveram a ONMB, ter como foco principal no plano de tratamento da doença a preservação da qualidade de vida, a diminuição dos quadros de dor e infecções e a prevenção do surgimento de novas áreas necróticas (Brozowski et al., 2012).

Por fim, podemos observar que é crescente a conscientização sobre a osteonecrose e a correlação direta ao uso dos BFs, porém ainda é necessário mais estudo para esclarecer a sua atuação, o que poderá favorecer a criação de um protocolo eficiente para o tratamento da mesma. E isso reforça que a parceria entre o médico e o cirurgião dentista na busca de medidas preventivas é essencial antes e durante o tratamento com BFs, para que haja a redução de risco de ONMB. Autores afirmam que uma avaliação minuciosa e um tratamento odontológico prévio evitariam casos de osteonecrose maxilar (Giribone & Catagnetto, 2013).

5. Considerações Finais

A osteonecrose de maxilares é uma doença que pode estar relacionada ao uso de BFs, um medicamento muito utilizado no tratamento de doenças ósseas como osteoporose, mieloma múltiplo e neoplasias com metástases ósseas muito comuns em câncer de mama, próstata e pulmão. Tem uma predileção pelo sexo feminino, doenças ósseas e são desencadeados, na grande maioria, por extrações ou traumas na região de mandíbula, que é a área mais afetada.

Ainda não existe um tratamento padrão para esta patologia, o ideal é que o paciente, antes de iniciar o tratamento com os BFs, passe por uma consulta odontológica para realizar possíveis tratamentos invasivos e alcançar uma boa saúde bucal.

Em estágios iniciais, alguns pacientes podem permanecer assintomáticos, mas há casos também que a doença se manifesta com alguns sintomas. Quando em estágios mais avançados apresenta dor intensa, com áreas de exposição óssea necrosada, levando a uma queda na qualidade de vida do paciente.

À vista disso e levando-se em conta o que foi observado, tem-se que o referido trabalho foi capaz de responder os objetivos propostos, encontrando diversos estudos científicos que abordam a relação do uso dos BFs e a osteonecrose maxilar.

Referências

- Abu-Id, M. H. et al. (2008). "Bis-phossy jaws" – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*, 36, 95-103.
- Agrillo, A. et al. (2012). Osteonecrose da mandíbula por bisfosfonatos (BRONJ): 5 anos de experiência no tratamento de 131 casos com terapia de ozônio. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16, 1741-1747.
- Akashi, M. et al. (2018). A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(4), 369–378.
- Aldhalaan, N. A., Baqais, A. & Al-Omar, A. (2020). Osteonecrose relacionada à medicação da mandíbula: uma revisão. *O Cureus*. 2(12), 10.
- Allegra, A. et al. (2014). Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42(4), 279–282.
- Allen, M. R. & Ruggiero, S. L. (2009). Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(7), 1373–1377.

- Almazrooa, S. A. & Woo, S. B. (2009) Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *The Journal of the American Dental Association*, 140(7), 864-875.
- Baba, A. C. T. (2018). Imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofac Radiol*, 47(4).
- Bagan, J. et al. (2013). Bisphosphonates-related osteonecrosis das mandíbulas: um estudo preliminar de interleucinas salivares. *Journal of Oral Pathology Medicine*, 42, 405-408.
- Barni, S. et al. (2006). Bisphosphonates and metastatic bone disease. *Annals of Oncology*, 17(2), 91–95.
- Bianchi, S. D. et al. (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 104(2), 249–258.
- Brozoski, M. A. et al. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265-270.
- Campisi, G. et al. (2020). Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5998.
- Chiandussi, S. et al. (2006). Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 35(4), 236–243.
- Cosman, F. et al. (2014). National Osteoporosis Foundation. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos International*, 25(10), 2359-2381.
- Di Fede, O. et al. (2018). O tratamento odontológico de pacientes em risco de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: novo paradigma de prevenção primária. *Biomed Research International*, 2018, 2684924.
- Dimopoulos, M. A. et al. (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.
- Dişel, U. et al. (2012). A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncology*, 48(2), 2-3.
- Dore, F. et al. (2009). Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(1), 30–35.
- Drake, M. T., Clarke, B. L. & Khosla, S. (2008). Bisfosfonatos: mecanismo de ação e papel na prática clínica. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032-1045.
- Drake, M. T., Clarke, B. L. & Lewiecki, E. M. (2015). The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clinical Therapeutics*.
- Fernandes, C., Leite, R. S. & Lanças, F. M. (2005). Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Química Nova*, 28(2), 274-280.
- Ferreira, J. C. D., Casado, P. L. & Barboza, E. S. P. (2007). Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *Revista Periodontia*, 17(4), 24-30.
- Fleisch, H. et al. (1968). A influência de análogos de pirofosfato (difosfonatos) na precipitação e dissolução de fosfato de cálcio in vitro e in vivo. *Revista de tecido calcário*, 2, 10.
- Fleisch, H., Russel, R.G.G. & Straumann, F. (1966). Efeito do pirofosfato na hidroxiapatita e suas implicações na homeostase do cálcio. *Natureza*, 212, 901–903.
- Fleisch, H. & Bisaz, S. (1962). Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *American Physiological Society Publications*, 203, 671-675.
- Fleisher, K. E., Kontio, R. & Otto, S. (2016). *Antiresorptive drug-related Osteonecrosis of the jaw (ARONJ) - a guide to research*. Davos Platz: AO Foundation.
- Gebara, S. N. & Moubayed, H. (2009). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates *American Physiological Society Publications*, 66 (17), 1541-1547.
- Gegler, A. et al. (2006). Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 52(1), 25-31.
- George, E. L., Lin, Y. L. & Saunders, M. M. (2018). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports*, 8(2018), 104-109.
- Giribone, J. & Catagnetto. (2013). Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomato*.
- Gong, L. et al. (2012). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 21(11), 820-827.
- Green, J, Czanner, G & Reeves, G. (2010). Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*, 1(341).
- Gridelli, C. (2007). The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients. *The Oncologist*, 12(1), 62–71.
- Guggenberger, R. et al. (2013). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 34(6), 1242–1247.
- Gupta, M. & Gupta, N. (2021). Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. Treasure Island. *StatPearls Publishing*.

- Haworth, A. E. & Webb, J. (2014). Complicações esqueléticas do uso de bisfosfonatos: o que o radiologista deve saber. *Jornal Britânico de Radiologia*, 85(1018), 1333-1342.
- Hess, L. M., Jeter, J. M., Benham-Hutchins, M. & Alberts, D. S. (2008). Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The American Journal of Medicine*, 121, 475-483.
- Ikebe, T. (2013). Fisiologia do BRONJ: doença osteoclástica relacionada com drogas da mandíbula. *Oral Science Internacional*, 10(1), 01-08.
- Izquierdo, C. M., De Oliveira, M. G. & Weber, J. B. B. (2011). Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. *RFO*, 16(3), 347-352.
- Khan, A. A. et al. (2015). International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal Bone Miner Research*, 30(1), 03-23.
- Kim, J. E., Yoo, S. & Choi, S.C. (2020). Várias questões relacionadas ao diagnóstico por imagem da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos. *Imaging Science in Dentistry*, 50(4), 273-279.
- Kimmel, D. B. (2007). Mecanismo de ação, perfil farmacocinético e farmacodinâmico, e aplicações clínicas de bisfosfonatos contendo nitrogênio. *Journal of Dental Research*, 86(11), 1022-1033.
- Koth, V. S. et al. (2016). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dento maxillo facial radiology*, 45(7), 01-12.
- Krishnan, A. et al. (2009). Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 33(2), 298-304.
- Kuroshima, S. et al. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Gerodontology*, 36(4), 313-324.
- Lacerda, J. C. T., Junior, A. A. C. P., Macedo, L. M., Moreira, L. I. R. & Alves, J. F. C. S. (2017). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*.
- Lau, A. N. & Adachi, J. D. (2009). Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide[recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *Journal Rheumatolog*, 36(8), 1835-1837.
- Lombard, T. et al. (2016). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells International*, 2016, 8768162.
- Mariotti, A. (2008). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ*, 72(8), 919-929.
- Marx, R. E. (2008). Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: um desafio, uma responsabilidade e uma oportunidade. *Int J Periodontia Restor Dent*. 28(1), 5-6.
- Marx, R. E., Cillo, J. E. & Ulloa, J. J. (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using sérum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal Oral Maxillofac Surge*, 65(12), 2397-2410.
- Mehrotra, B. & Ruggiero, S. (2006). Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 515, 356-360.
- Melo, A. C. (2005). Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo: patologia secundária ao uso do pamidronato. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 27(3), 221-222.
- Merigo, E. et al. (2006). Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed*, 77(2), 109-117.
- Migliorati, C. A. et al. (2006). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *The Journal American Dental Association*, 136(12), 1658-1668.
- Nicolatou-Galitis, O. et al. (2019). Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: definição e melhores práticas para prevenção, diagnóstico e tratamento. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 117-135.
- Nicolatou-Galitis, O. (2012). Osteonecrosis of the jaw (onj) in patients who receive bone targeting agents (btas): the power of e-learning. *Ecancermedicalscience*. 130(3), 122.
- Nicolatou-Galitis, O. et al. (2015). Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(6), 699-706.
- Omami, G. (2021). Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos. *Diário de ouvido, nariz e garganta*, 100(8), 366-367.
- Otto, S. et al. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43(6), 847-854.
- Pan, W. L. (2017). Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. *Clinical interventions in aging*, 12, 1089-1093.
- Pancholi, M. (2007). Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment. *British Dental Journal*, 203(1), 56-57.

- Papapetrou, P. D. (2009). Eventos adversos associados a bisfosfonatos. *Hormones*, 96-110.
- Pautke, C. et al. (2011). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw--manifestation in a microvascular iliac bone flap. *Oral Oncology*, 47(5), 425-429.
- Peer, A. & Khamaisi, M. (2015). Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, 94(2), 252-260.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Pereira, F. T., Holanda, L. A. L., Medeiros, N. M., Tavares, C. L., Silva, E. D. O. & Vida, A. K. L. (2022). Mandibular osteonecrosis and the use of bisphosphonate in an oncologic patient: case report. *Research, Society and Development*, 11 (13)
- Regev, E., Lustmann, J. & Nashef, R. (2008). Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *Journal Oral Maxillofac Surgery*, 66(11), 57-61.
- Reis, P. M. C. (2010). *Osteonecrose dos maxilares por bisfosfonato*. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*.
- Rodriguez-Lozano, F. J. & Oñate-Sanchez, R. E. (2016). Tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos e outros agentes antiirreorvotivos. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(5), 595-600.
- Rosella, D. et al. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97-104.
- Ruggiero, S. L. et al. (2009). A associação americana de cirurgiões bucomaxilofaciais posiciona papel sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos. *Revista Endodôntica Australiana*, 35(3), 119-130.
- Ruggiero, S. L. et al. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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.
- Ruggiero, S. L. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(5), 13-18.
- Ruggiero, S. L. et al. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 67(50), 2-12.
- Ruggiero, S. L., Fantasia, J. & Carlson, E. (2006). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 102(4), 433-441.
- Russell R. G. (2006). Bisphosphonates: from bench to bedside. *Annals of the New York Academy Sciences*.
- Sales, K. O. & Conceição, L. S. (2020). A Atuação do Cirurgião-Dentista Frente À Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Uma Revisão de Literatura. *Facit Business and Technology Journal*, 1(14), 01-12.
- Santos, P. S. S. et al. (2008). Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(6), 501-504.
- Schiodt, M. et al. (2019). Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw--Current challenges. *Oral Diseases*, 25(7), 1815-1821.
- Shannon, J. et al. (2011). Bisfosfonatos e Osteonecrose da mandíbula. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59, 2350-2355.
- Sharma, D. (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): critérios diagnósticos e possíveis mecanismos patogênicos de um efeito colateral anti-angiogênico inesperado. *Vasc. Célula*, 5, 01-08.
- Singh, M. G. S. (2020). Osteonecrose induzida por bisfosfonato das mandíbulas (BIONJ). *Journal Maxillofacial Oral Surgery*, 19(2), 162-167.
- Sousa, F. R. N. & Jardim, J. E. G. (2008). Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 3(8), 375-380.
- Sousa, A. et al. (2018). Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. *Revista Saúde*.
- Sousa, S. R. C. et al. (2021). Avaliação do grau de conhecimento dos Cirurgiões Dentistas sobre a utilização dos bisfosfonatos e seus efeitos adversos: Estudo descritivo. *Research, Society and Development*, 10(6), 01-08.
- Stockmann, P. et al. (2010). Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 14(3), 311-317.
- Sturrock, A. et al. (2019). Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ*, 9(3), 24376.
- Troeltzsch, M. et al. (2016). Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 44(12), 1945-1951.
- Vescovi, P. et al. (2008). Nd-Yag laser bioestimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surgery*, 26(1), 37-46.

Viviano, M., Rossi, M. & Cocca, S. (2017). A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(2), 120–124.

Williams, W. B. & O'ryan, F. (2015). Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Management of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw*, 27(4), 517–525.

Woo, S. B., Hellstein, J. & Kalmar, J. R. (2006). Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Annals of international medicine*, 144(10), 753- 761.

Zara, S. et al. (2015). Zoledronic acid at subtoxic sutica extensão do estágio osteoblástico de osteoblastos humanos primários. *Clinical Oral Investigations*, 19, 601-611.