

Etiopatogenia da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos

Etiopathogenesis of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws

Danielle Pereira Velaski¹, Mileny Bezerra Hochmuller¹, Valesca Sander Koth², Silene Barbieri¹

¹Curso de Odontologia, Faculdade CNEC Santo Ângelo, Santo Ângelo, RS, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Valesca Sander Koth
Serviço de Estomatologia – Hospital São Lucas, PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 Sala 231
Porto Alegre, RS, Brasil
CEP: 90610-000

E-mail: valesca.koth@acad.pucrs.br

Resumo

Os bisfosfonatos são fármacos indicados para doenças em que a atividade antirreabsortiva está aumentada como osteoporose, mieloma múltiplo e metástases ósseas. Estes fármacos podem ser classificados de acordo com a presença de nitrogênio (nitrogenados e não nitrogenados), por gerações (primeira, segunda e terceira) ou ainda conforme a via administração (orais e intravenosos). Essas características somadas ao tempo de uso do fármaco determinam a dose cumulativa da droga sobre os ossos, e representa um fator importante para o desenvolvimento da osteonecrose maxilar relacionada aos bisfosfonatos (*bisphosphonate related osteonecrosis of jaws*, BRONJ). A BRONJ representa um efeito adverso desta terapia e alguns fatores de risco locais (cirurgias dento alveolares, infecções odontogênicas) e sistêmicos (tabagismo, diabetes, uso de corticosteroides) são considerados importantes no seu desenvolvimento. É considerada uma doença multifatorial, onde o comprometimento do remodelamento ósseo (determinado pela droga) permite o acúmulo de microdanos no osso alveolar, aumentando a susceptibilidade à infecção bacteriana. Além disso, efeitos da droga sobre a vascularização e a resposta imunológica devem se somar à esse processo. Quanto maior a dose cumulativa de bisfosfonatos, mais intensas serão essas alterações no osso alveolar, favorecendo o processo de necrose. É papel do Cirurgião-Dentista educar e monitorar seus pacientes, visando a redução dos fatores modificáveis. Sendo assim, a adequação bucal que torna possível a eliminação de focos infecciosos e elimina futuros tratamentos invasivos deve se tornar prioritário no cuidado bucal de todos os usuários de bisfosfonatos.

Palavras-chave: Difosfonatos, Patogênese, Osteonecrose, Fatores de risco.

Abstract

Bisphosphonates are drugs prescribed to treat diseases with increased resorptive turnover like osteoporosis, multiple myeloma and bone metastasis. These drugs are classified according to nitrogen presence (nitrogenated and non-nitrogenated), generation (first, second and third) or administration route (oral and intravenous). These features in addition with the time of therapy

stats the drug cumulative dose on bone and represent an important aspect to bisphosphonate related osteonecrosis of jaws (BRONJ) development. BRONJ is an adverse effect of this therapy and some local (dental surgeries, dental infections) and systemic risk factors (smoking, diabetes, corticosteroid use) are recognized in its development. BRONJ is considered a multifactorial disorder where impaired bone remodeling turnover (caused by the drug) allows microdamage accumulation in alveolar bone increasing susceptibility to bacterial infection. Moreover, drug effects on vascularization and immunological response must be added to this process. The higher the cumulative dose of bisphosphonates, the more intense changes in alveolar bone favoring necrosis process. The dentist must educate and monitor his patients aiming the reduction of modifiable factors. In this way, oral and dental treatment which supports removal of infectious focus and future invasive procedures is demanded in oral care of all bisphosphonate users.

Keywords: Diphosphonates, Pathogenesis, Osteonecrosis, Risk factors.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose maxilar representa um grave efeito adverso da terapia antirreabsortiva. Atualmente essa condição é denominada *osteonecrose maxilar associada a medicamentos* por se admitir que qualquer medicamento antirreabsortivo ou antiangiogênico tenha potencial para predispor à sua ocorrência ^(1,2), no entanto, ainda se observa uma maior prevalência da osteonecrose associada aos bisfosfonatos, por representarem a classe de fármacos antirreabsortivos mais amplamente empregados no tratamento de doenças ósseas ^(1,3,4).

A osteonecrose maxilar se caracteriza pela presença de osso necrótico na cavidade bucal que apresenta baixa resposta ao tratamento, resultando em grande impacto na qualidade de vida do indivíduo, por causar dor, parestesia, halitose e muitas vezes dificultar fala e mastigação ⁽⁵⁻⁷⁾. Dessa maneira, a prevenção e o diagnóstico precoce representam os principais objetivos dos profissionais da saúde bucal durante o atendimento de usuários de bisfosfonatos ⁽⁸⁾.

Embora os mecanismos de desenvolvimento da osteonecrose não estejam completamente esclarecidos, a literatura apresenta uma série de hipóteses que amparam uma origem multifatorial, baseada tanto no mecanismo de ação dos bisfosfonatos como em particularidades dos ossos maxilares ⁽⁹⁻¹¹⁾.

O presente estudo teve por objetivo explorar a literatura existente em relação à etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato, esclarecendo aspectos pertinentes à essa classe medicamentosa, com intuito de fornecer ao clínico uma base científica para melhor compreensão da doença e seus fatores de risco.

Definição, classificação e mecanismo de ação dos bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são análogos estruturais do pirofosfato, um subproduto do metabolismo ósseo, onde o oxigênio localizado no centro da estrutura P-O-P do ácido pirofosfórico é substituído por carbono, o que torna a estrutura resistente à hidrólise. Os bisfosfonatos apresentam uma capacidade de se depositar na matriz óssea por meio da ligação aos cristais de hidroxiapatita. Quando depositados no osso, são incorporados por osteoclastos, promovendo a apoptose e a inibição da reabsorção óssea ^(3,6,12,13). Assim, são potentes supressores da atividade osteoclástica, retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade mineral óssea, diminuindo o risco de fratura ⁽¹⁾.

Esses fármacos podem ser divididos em duas classes, de acordo com a presença de nitrogênio na sua composição química: bisfosfonatos não nitrogenados (clodronato e etidronato) e nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e

pamidronato). Os bisfosfonatos não nitrogenados apresentam menor potência e seu mecanismo de ação ocorre por meio da formação de metabólitos citotóxicos não hidrolisáveis análogos de ATP dentro da célula, o que leva à apoptose do osteoclasto. Já os nitrogenados, exibem maior potência, pois apresentam seu mecanismo de ação por meio da inibição da via do mevalonato, inibindo a síntese de colesterol e levando a perda da borda em escova dos osteoclastos. Esse processo leva à perda de função celular e posterior apoptose, com consequente redução da reabsorção óssea⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Outra classificação desses fármacos se baseia nas cadeias laterais que se ligam aos átomos de carbono e determina diferentes gerações do fármaco. Atualmente existem três gerações de bisfosfonatos: (1) primeira geração, representada pelo etidronato e clodronato, (2) segunda geração, que contém grupos amino ligado às cadeias laterais de carbono, é representada por alendronato e pamidronato; (3) terceira geração que contém grupos amino nas cadeias laterais e exibe uma estrutura cíclica, representada pelo zoledronato e o ibandronato. As propriedades antirreabsorptivas dos bisfosfonatos aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações, portanto os de terceira geração são mais potentes que os de segunda, que são mais potentes que os de primeira^(16,17).

Esses medicamentos podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A administração oral determina menor deposição do fármaco nos ossos porque a absorção intestinal é baixa (entre 0.5% e 2%). Já a administração intravenosa permite maior deposição óssea uma vez que 50% dos bisfosfonatos presentes na corrente sanguínea são rapidamente depositados no osso, e o restante é eliminado pela urina⁽¹⁸⁾. Essa capacidade de deposição óssea, determina um efeito dose-dependente e meia-vida prolongada, e permite que o fármaco permaneça depositado no tecido ósseo por até 10 anos mesmo após a suspensão do tratamento^(19,20).

Embora ocorra deposição em todo tecido ósseo, os bisfosfonatos possuem maior predisposição a se depositarem em áreas de tecido ósseo com inflamação devido ao pH ácido local, que aumenta a disponibilidade do fármaco aos osteoclastos⁽¹⁸⁾. Após a incorporação ao osso, os bisfosfonatos permanecem inertes até que sejam incorporados pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea, desempenhando então seu efeito sobre essas células, que consiste na redução da atividade e posterior apoptose^(6,12). Esse efeito leva à redução do número de unidades de remodelação ativa e do tamanho dos novos sítios de reabsorção⁽²¹⁾.

Indicação clínica dos bisfosfonatos

Devido a propriedade de modulação do metabolismo ósseo, esses fármacos são utilizados para tratar doenças em que a atividade antirreabsorptiva está aumentada como osteoporose e doença de Paget (geralmente administrados por via oral) ou neoplasias ósseas, como mieloma múltiplo e metástases ósseas (administrados por via intravenosa)^(17,20,22,23). Dessa forma, essas drogas diminuem os sintomas e complicações das doenças citadas por suprimirem a reabsorção óssea, aumentando a resistência óssea e reduzindo o risco de fraturas^(6,24). As características e indicações dos bisfosfonatos comercializados no Brasil está disponível na tabela 1.

O alendronato, risedronato e ibandronato são indicados para o tratamento de osteoporose por possibilitarem aumento da densidade mineral óssea (DMO) e redução do risco à fraturas⁽⁴⁾. O tratamento pode ser realizado por meio de administração diária, semanal ou mensal, a depender da droga e dose escolhida. A osteoporose também pode ser tratada por terapia intravenosa com ácido zoledrônico administrado anualmente ou uma vez a cada três anos^(25,26). Em virtude da cronicidade da doença, é comum que pacientes portadores de osteoporose permaneçam em tratamento com bisfosfonatos

orais por muitos anos, além disso, existem relatos que o tratamento só se torna efetivo após períodos superiores a 10 anos⁽⁴⁾. No entanto, com o objetivo de redução de efeitos adversos como osteonecrose maxilar e fratura atípica do fêmur, recomenda-se que a terapia com bisfosfonatos seja interrompida a cada 5 anos de administração oral ou a cada 3 anos de administração intravenosa^(19,27).

Tabela 1. Indicação terapêutica dos principais tipos de bisfosfonatos atualmente comercializados no Brasil.

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO	INDICAÇÃO	DOSE	VIA	POTÊNCIA
Fosamax, Osteofom, Alendil, Fosamax D,	Alendronato	Osteoporose	70mg / semana	Oral	1000
Risedross, Actonel, Osteotrat, Actonel chronos	Risedronato	Osteoporose	150mg / mês 35mg / semana	Oral	3300
Bonviva, Osteoban	Ibandronato	Osteoporose	150mg / mês 3mg / 3 meses	Oral IV	10000
Aredia	Pamidronato	Mieloma múltiplo Metástase óssea, doença Paget	90mg / mês	IV	33
Zometa	Ácido Zoledrônico	Metástase óssea	4mg / mês	IV	10000
Aclasta	Ácido Zoledrônico	Osteoporose	5mg / ano	IV	10000

IV = Intravenosa

Os bisfosfonatos intravenosas como o ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico são empregados no tratamento oncológico onde a administração da droga é normalmente realizada uma vez ao mês. Sua eficácia é comprovada no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas secundárias a tumores sólidos da mama, próstata, bexiga, pulmão e rim, na redução ou atraso do início de eventos esqueléticos como fraturas, compressão medular ou hipercalemia^(25,28).

Osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos (BRONJ)

Bisfosfonatos podem causar uma grave condição exclusiva dos ossos maxilares que foi inicialmente denominada *osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos* (BRONJ) (29). Os fármacos da classe dos bisfosfonatos nitrogenados como o zoledronato, pamidronato, ibandronato, risedronato e alendronato são comprovadamente associados à osteonecrose mandibular, principalmente após procedimentos cirúrgico-odontológicos^(1,30,31). No entanto, com o aparecimento na literatura de casos de

osteonecrose maxilar associada a outros medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, a condição passou a ser denominada de *osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos* (MRONJ), também conhecida como *osteonecrose da mandíbula* (ONJ), ou *osteonecrose mandibular relacionada a agentes antirreabsortivos* (ARONJ) ^(1,15,16). Atualmente existem vários medicamentos associados à esta condição, mas a grande maioria dos casos ainda é causada pelo uso de bisfosfonatos. Isso provavelmente se dá porque essa classe de medicamentos é mais amplamente prescrita que as demais ^(1,32), já que representa a primeira linha no tratamento da osteoporose ⁽⁴⁾ e o tratamento padrão do mieloma múltiplo e metástases ósseas ⁽³⁾. Como o presente artigo aborda em particular os bisfosfonatos, o termo BRONJ será empregado para se referir a essa enfermidade.

Há evidências que determinam a relação de causa-efeito, e associação com o tempo de uso e potência do fármaco ^(30,33) uma vez que tais características estão diretamente ligadas à dose cumulativa da droga nos ossos. O tempo de uso do fármaco tem tamanha importância, que Kwon *et al.*, ⁽³³⁾ descrevem que o risco de osteonecrose quadruplica em usuários de bisfosfonatos orais que estão sob terapia por períodos superiores a 5 anos (OR, 38.6; 95% CI, 9.1 a 163.6) quando comparados a usuários de períodos inferiores a 2 anos (OR, 9.9; 95% CI, 2.2 a 45.6).

Embora o mecanismo exato da BRONJ ainda não esteja definido, uma série de mecanismos endógenos e exógenos tem sido estudado para compreender melhor o desenvolvimento dessa condição ⁽³⁴⁾ e várias hipóteses foram propostas para explicar sua etiopatogenia. A mais popular delas se baseia no defeito do remodelamento fisiológico do osso maxilar e na cicatrização de feridas que a terapia antirreabsortiva determina. A redução da reabsorção óssea implica em uma alteração do metabolismo ósseo normal, interferindo na sua cicatrização, a ponto de não serem reparados microfraturas locais causadas por carga mecânica normal decorrente de fala e mastigação ou trauma decorrente de procedimentos odontológicos e/ou uso de próteses removíveis. Dessa forma, começa a ocorrer um acúmulo de microdanos sobre o osso alveolar que o torna mais suscetível à infecção e necrose dos osteócitos ^(10,11,18,27,30,34-36).

Estima-se também que ocorra uma maior deposição de bisfosfonatos em maxila e mandíbula, em virtude da alta taxa metabólica desses ossos, o que ajudaria a explicar porque a BRONJ é uma condição exclusiva dos ossos maxilares ⁽²⁷⁾. Essa alta taxa metabólica se dá pelo estado de remodelação contínua desses ossos, devido aos esforços mecânicos a que estão submetidos (fala e mastigação), e constante reparação de microfraturas, que é aumentado por processos patológicos dentários e periodontais como abscessos e iatrogenias ^(18,36), uma vez que as citocinas pró-inflamatórias presentes no tecido inflamado estimulam a atividade e diferenciação dos osteoclastos, aumentando a incorporação da droga pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea ⁽¹⁸⁾.

Outra importante hipótese se baseia no crescimento de biofilme bacteriano sobre o osso alveolar. O osso alveolar pode ser infectado a partir de patologias dentárias, uma vez que o canal radicular ou ligamento periodontal permitem o acesso bacteriano ao tecido ósseo ^(1,9,15), ou a partir de solução de continuidade da fina mucosa que recobre esses ossos, decorrente do trauma a que é constantemente submetida ^(1,9). Somado a isso, os bisfosfonatos determinam aumento da adesão bacteriana à hidroxiapatita, o que também pode contribuir para a formação do biofilme ⁽⁹⁾. Vários estudos clínicos e pré-clínicos já mostraram que o crescimento de biofilme sobre o osso alveolar é importante no desenvolvimento da BRONJ, uma vez que a organização em biofilme fornece proteção às bactérias, inclusive contra a ação de antibióticos ^(34,37,38), e o *Actinomyces* spp. parece representar um papel fundamental nesse processo ^(37,38). O que não está

estabelecido é se a infecção por si só seria suficiente para predispor ao evento ou se ocorre secundariamente à necrose⁽¹⁰⁾.

Um possível efeito tóxico direto sobre a mucosa oral também é citado, já que os bisfosfonatos podem inibir a proliferação e viabilidade dos queratinócitos, danificando a integridade da mucosa oral e permitindo a infecção do osso^(10,11). Esse fármaco exerce também ação direta sobre outras células, como os fibroblastos, importante célula envolvida no processo de reparo tecidual⁽¹²⁾ e células que participam da resposta imunológica do hospedeiro⁽³⁹⁾. Esses fármacos poderiam reduzir a capacidade de resposta à microbiota local aumentando a susceptibilidade à infecções da cavidade oral, uma vez que o fármaco pode afetar a migração de linfócitos T citotóxicos, regulatórios e auxiliares além de células dendríticas e macrófagos, que são fundamentais na função protetora do tecido ósseo e das membranas de mucosa^(3,15,40). Acredita-se que os bisfosfonatos possam alterar a viabilidade e morfologia dessas células⁽¹⁵⁾ além de alterarem a razão de macrófagos M1 / M2 nos sítios de inflamação⁽³⁹⁾.

As propriedades antiangiogênicas dos bisfosfonatos também podem favorecer o desenvolvimento da BRONJ, visto que a redução da formação vascular poderia contribuir negativamente na cicatrização após procedimentos cirúrgicos^(11,15,27,39). Além da redução na neoformação de vasos sanguíneos, também já foi descrito que lesões de MRONJ apresentam menor formação de vasos linfáticos, o que comprometeria a resposta imune do indivíduo⁽³⁹⁾. Contudo, ainda existem divergências em relação à essa hipótese visto que nem sempre a diminuição do suprimento vascular é observada durante a terapia antirreabsortiva⁽¹⁰⁾. Como existe uma maior predisposição para o desenvolvimento da BRONJ em mandíbula, o tipo de osso também já foi citado como uma característica importante para seu desenvolvimento, já que a maxila apresenta uma maior proporção de osso trabecular enquanto mandíbula apresenta maior proporção de osso cortical⁽⁴¹⁾, o que se soma à hipótese de que o suprimento sanguíneo seja um fator relevante.

Por fim, a origem embriogênica dos maxilares também já foi citada como um fator a ser considerado nesse processo, já que maxila e mandíbula derivam da crista neural, enquanto o esqueleto axial e apendicular é derivado do ectomesênquima. Embora ainda sejam escassos os estudos que investiguem os mecanismos moleculares particulares de cada tipo de osso, se especula que existem algumas diferenças nesses processos⁽⁴²⁾.

Visto que todas as hipóteses citadas podem ocorrer concomitante (figura 1), sugere-se uma etiologia multifatorial para a BRONJ, e uma série de fatores de risco são descritos pela literatura⁽¹⁵⁾.

Fatores de risco para a BRONJ

Uma série de fatores de risco locais e sistêmicos são reconhecidos como capazes de aumentar a ocorrência de osteonecrose maxilar em usuários de bisfosfonato. Entre os fatores de risco sistêmicos podemos citar idade avançada, tabagismo, diabetes, doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas, anemia e hipertireoidismo. O uso combinado de terapia antirreabsortiva com terapia antiangiogênica aumenta a predisposição para a ocorrência de osteonecrose, bem como a associação com quimioterápicos ou uso prolongado de corticosteróides^(5,7,10,15,20,23,43).

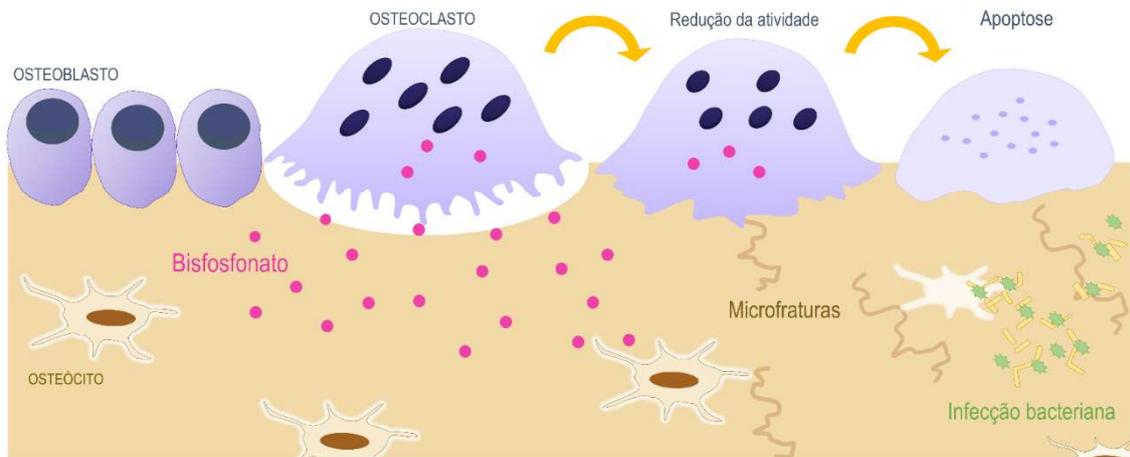


Figura 1. Bisfosfonatos depositados no osso alveolar são internalizados pelos osteoclastos, levando à redução da atividade celular e posterior apoptose, culminando na redução do remodelamento ósseo. Dessa forma, microfraturas deixam de ser reparadas e começam a se acumular no tecido ósseo, que fica mais susceptível à infecção bacteriana e necrose dos osteócitos.

Os fatores de risco locais ou odontológicos são citados como desencadeadores da imensa maioria dos casos de BRONJ relatados na literatura. Uma revisão sistemática que incluiu 4103 pacientes com osteonecrose, mostrou que casos de osteonecrose espontânea, ou seja, sem fator de risco local identificado, foram descritos em pouco mais de 400 pacientes⁽⁴³⁾, mostrando que a grande maioria dos casos (em torno de 90%) apresenta alguma relação com a condição bucal. Entre os fatores de risco locais podemos citar: cirurgia dentoalveolar (extrações e implantes), trauma por próteses removíveis desadaptadas, doença periodontal e/ou periapical e higiene bucal precária^(7,8,10,11,20,43).

Extrações dentárias podem aumentar em até 53 vezes a chance de ocorrência de BRONJ⁽¹⁰⁾ e são há muito tempo estabelecidas como o principal fator de risco para o seu desenvolvimento, devendo portanto ser evitadas sempre que procedimentos conservadores puderem ser realizados nesses pacientes^(1,2,43). No entanto, como a presença de infecção no osso alveolar também é um fator predisponente, é fundamental que doença periodontal e periapical sejam adequadamente tratadas, e a doença periodontal tem ganhado destaque nos últimos anos como fator de risco importante para o desenvolvimento de BRONJ^(11,43). Alguns autores acreditam que em muitos casos de osteonecrose descritos na literatura após extrações dentárias tenham se desenvolvido a partir de doença periodontal previamente à cirurgia^(44,45) e provavelmente a microbiota da doença periodontal seja um fator importante para isso. Implantes dentários são associados ao desenvolvimento da BRONJ tanto em situações onde a cirurgia é realizada em usuários de bisfosfonatos orais, como também em casos onde os implantes

já estavam osseointegrados antes do início da terapia ⁽¹¹⁾. A qualidade da saúde bucal tem sido associada ao aumento do risco de desenvolvimento de osteonecrose, ficando estabelecido que pacientes que se encontrem sob acompanhamento odontológico sob orientação de saúde bucal apresentam menor risco para a osteonecrose, mais uma vez mostrando que a qualidade da microbiota bucal está envolvida no processo de desenvolvimento da osteonecrose ^(10,30).

Como existe uma maior prevalência de BRONJ em mandíbula (63% - 80% dos casos), admite-se que esse sítio anatômico poderia também ser considerado fator de risco, tanto para o desenvolvimento de osteonecrose decorrente de intervenções cirúrgicas como espontânea, já que a literatura cita um grande número de casos em áreas de proeminências ósseas como toros, exostoses e linha milo-hioidea ^(6,10,35,43).

A dose cumulativa do fármaco é um determinante importante para o risco de ocorrência da BRONJ. Assim, fármacos de administração intravenosa que apresentam maior potência como ácido zoledrônico causam maior dose cumulativa e consequentemente maior risco de osteonecrose ^(5,10,11,20,30,34,43,46). Da mesma forma, fármacos administrados por via oral e com menor potência determinam menor dose cumulativa e menor risco de osteonecrose. Isso explica, em parte, por que a BRONJ é mais observada no cenário oncológico em comparação com a osteoporose ⁽¹⁵⁾. A incidência de BRONJ é maior na população de pacientes oncológicos (1% a 15%), onde altas doses desses medicamentos são usadas, principalmente por via intravenosa, já nos pacientes com osteoporose, a incidência é estimada em 0,001% a 0,01%, onde geralmente a terapia com bisfosfonatos se dá por via oral ⁽¹⁰⁾.

Como a dose cumulativa também é definida pelo tempo de uso do fármaco, quanto mais longo o tratamento, maior a dose cumulativa. Assim, embora a incidência de BRONJ seja baixa entre portadores de osteoporose, preocupa o grande número de usuários de bisfosfonatos orais, resultante do aumento da população idosa ^(23,27). Segundo o estudo de Kwon *et al.*, ⁽³³⁾ após 2 anos de terapia com bisfosfonatos o risco para desenvolvimento de BRONJ é cinco vezes maior comparado ao primeiro semestre de tratamento. E esse risco cresce conforme o tempo de uso do fármaco. De maneira geral se admite um risco muito baixo de BRONJ em usuários de bisfosfonato que estejam em terapia por menos de 4 anos e um risco maior após esse período ^(1,47). No entanto deve-se ressaltar que a associação a outros fatores de risco aumenta a predisposição à osteonecrose. E a presença de anemia, idade avançada, doença periodontal e uso de corticosteroides, são fatores de risco comumente visto em portadores de osteoporose. Sendo assim, é fundamental destacar que existe um risco real de desenvolvimento de osteonecrose nestes pacientes ^(1,47,48) além de ser uma doença crônica, o que torna comum que a terapia antirreabsortiva seja implementada por períodos prolongados nestes pacientes.

Segundo a literatura, entre usuários de bisfosfonato existe um risco levemente maior de desenvolvimento da BRONJ em homens ^(8,10). No entanto, quando se avalia a frequência de ocorrência de osteonecrose, observa-se um maior número de mulheres, o que pode estar relacionado a indicação clínica das drogas, frequentemente prescrita a mulheres portadoras de câncer de mama e osteoporose pós-menopáusia ^(11,27,31,33,35,43). Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de BRONJ estão ilustrados na figura 2.



Figura 2. Características do fármaco e fatores de risco locais e sistêmicos associados ao desenvolvimento da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos (BRONJ).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos que a literatura apresenta até o momento, podemos dizer que o processo que leva à ocorrência de osteonecrose em usuários de bisfosfonato decorre do comprometimento do remodelamento ósseo que permite um acúmulo de microdanos e aumenta a susceptibilidade à infecção. Somam-se a isso efeitos da droga sobre a vascularização e a resposta imunológica, o que contribui negativamente no processo de reparo. Procedimentos cirúrgicos e presença de infecção em maxila e mandíbula são considerados importantes fatores de risco por demandarem uma maior atividade óssea para reparo, o que não ocorre uma vez que a reabsorção está suprimida, culminando na necrose. Dessa forma, fica claro que a adequação bucal que torna possível a eliminação de focos infecciosos e elimina futuros tratamentos invasivos deve se tornar prioritário no cuidado bucal de todos usuários de bisfosfonatos.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F.

American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10):1938–1956, 2014.

2.Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 37:2270–2290, 2019.

3.Kalyan S, Wang J, Quabius ES, Huck J, Wiltfang J, Baines JF, Kabelitz D. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Transl Med*, 13:1–13, 2015.

4. Iba K, Takada J, Sonoda T, Yamashita T. Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab*, 38:240–247, 2020.

5.Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: From the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol*, 45:20160049, 2016.

6.Pan WL, Chen PL, Lin CY, Pan YC, Ju YR, Chan CP, Hsu RW. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: A case report. *Clin Interv Aging*, 12:1089–1093, 2017.

7.Caminha RDG, Chicrala GM, Júnior LAVS, Santos PS da S. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. *Einstein*, 17(3):eRW4628, 2019.

8.Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol*, 46(4): 20160260, 2017.

9.Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg*, 71:1010–1016, 2013.

10.Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 30:3–23, 2015.

11.Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*, 69:177–187, 2018.

12. Taniguchi N, Osaki M, Onuma K, Ishikawa M, Ryoke K, Kodani I, Okada F. Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol*, 91:947–955, 2020.
13. Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, Sugawara S, Takano-Yamamoto T, Sasaki K, Takahashi T. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Biol Pharm Bull*, 40:739–750, 2017.
14. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*, 80:1652–1660, 1997.
15. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From osteoclast differentiation to osteonecrosis of the jaw: Molecular and clinical insights. *Int J Mol Sci*, 20:4925, 2019.
16. Moraes SLC de, Afonso AM de P, Santos RG dos, Mattos RP, Oliveira MTF, Zanetta-Barbosa D, et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Rev bras odontol*, 70:114–119, 2013.
17. Gavaldá C, Bagan J V. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*, 21:e260–270, 2016.
18. Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19:3309–3317, 2015.
19. Friesen KJ, Bugden S, Falk J. Time to benefit and the long-term persistence of new users of oral bisphosphonates. *J Bone Miner Metab*, 38:371–377, 2020.
20. Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*, 25:e71–83, 2020.
21. Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology*, 99:8–17, 2011.
22. Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, García JJ. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with plasma rich in growth factors after dental implant surgery: A case report. *J Oral Implantol*, 45:289–296, 2019.
23. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg*, 45:1493–1502, 2017.
24. Rollason V, Laverrière A, Macdonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

Cochrane Database Syst Rev, 26: CD008455, 2016.

25.Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*, 59:2350–2355, 2011.

26.Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: A medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc*, 139:23–30, 2008.

27.Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab*, 4:37–42, 2007.

28.Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 23:826–836, 2008.

29.AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 65:369–376, 2007.

30.López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: A preliminary study. *J Eval Clin Pract*, 16:878–882, 2010.

31.Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY, et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res*, 31:336–340, 2016.

32.Giger E V., Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Release*, 167:175–188, 2013.

33.Kwon JW, Park EJ, Jung SY, Sohn HS, Ryu H, Suh HS. A Large National Cohort Study of the Association between Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis: A Nested Case-control Study. *J Dent Res*, 94:212S-219S, 2015.

34.Stockmann P, Ebker T, Bergauer J, Wehrhan F. Saliva diagnostics in patients suffering from bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Results of an observational study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*, 48:176–180, 2020.

35.Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*, 45:406–413, 2009.

36.Anguita C T, Agurto P J, Roa E I, Laissle C G. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Med Chil*, 134(9):1161–1165, 2006.

37.Panya S, Fliefel R, Probst F, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg*,

45:357–363, 2017.

38.Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol*, 59:790–799, 2014.

39.Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci*, 61:99–104, 2019.

40.Elsayed R, Kurago Z, Cutler CW, Arce RM, Gerber J, Celis E, Sultan H, Elashiry M, Meghil M, Sun C, Auersvald CM, Awad ME, Zeitoun R, Elsayed R, Eldin M Elshikh M, Isales C, Elsalanty ME. Role of dendritic cell-mediated immune response in oral homeostasis: A new mechanism of osteonecrosis of the jaw. *FASEB J*, 34:2595–2608, 2020.

41.Temmerman A, Rasmusson L, Kübler A, Thor A, Merheb J, Quirynen M. A Prospective, Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Clinical Outcome of Implant Treatment in Women with Osteoporosis/Osteopenia: 5-Year Results. *J Dent Res*, 98:84–90, 2019.

42.Jiang N, Chen M, Yang G, Xiang L, He L, Hei TK, Chotkowski G, Tarnow DP, Finkel M, Ding L, Zhou Y, Mao JJ. Hematopoietic Stem Cells in Neural-crest Derived Bone Marrow. *Sci Rep*, 6:1–11, 2016.

43.McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*, 24:527–536, 2018.

44.Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int*, 28:2465–2473, 2017.

45.Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 126:477–485, 2018.

46.Marlière DAA, Costa TE, Junqueira RB, Barbosa S de M, Asprino L, Chaves Netto HD de M. Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study. *RGO - Rev Gaúcha Odontol*, 67:1–13, 2019.

47.Otomo-Corgel J. Osteoporosis and osteopenia: Implications for periodontal and implant therapy. *Periodontol 2000*, 59:111–139, 2012.

48.Lin TC, Yang CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Incidence and risk of osteonecrosis of the jaw among the Taiwan osteoporosis population. *Osteoporos Int*, 25:1503–1511, 2014.