

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Paula Strauch Ferreira Lessa Santos¹ 
Antônio Lucindo Pinto de Campos Sobrinho² 

¹Autora para correspondência. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. paulastrauchfls@gmail.com

²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. antoniolucindo1@gmail.com

RESUMO | O pirofosfato endógeno é uma substância responsável por inibir a reabsorção óssea no organismo, mas não pode ser utilizado como agente terapêutico no tratamento de doenças, já que sofre rapidamente hidrólise enzimática. Os bifosfonatos, análogos sintéticos dessa substância, apresentam-se como potentes inibidores da atividade osteoclástica, sendo escolhidos como primeira opção de tratamento para diversas doenças que se relacionam com a perda de massa óssea como osteoporose, Doença de Paget, Metástases Esqueléticas e Mieloma Múltiplo. O primeiro caso de Osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos (OAB) foi apresentado em 2003, e desde então diversos estudos foram realizados com o objetivo de entender o mecanismo que leva esses compostos a induzirem uma necrose dos ossos maxilares. Recentemente, novos casos de OAB associados à outra classe de antirreabsortivos, como Desonumabe, vêm chamando atenção. O objetivo desse trabalho é discutir, por meio de uma revisão da literatura, os conhecimentos acerca do mecanismo de ação desses fármacos e sua relação no atendimento dos pacientes odontológicos, buscando novas atualizações que possam auxiliar no melhor entendimento da etiopatogenia da OAB. Para realização desse estudo foi feito um levantamento bibliográfico a respeito da ocorrência de OAB, usando como bases de busca Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e Medline de 2001 até 2018. Através desse estudo, pode-se concluir que embora diversas descobertas tenham sido feitas desde o aparecimento da patologia até o momento presente, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas para que se consiga chegar a um protocolo de tratamento adequado.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose. Difosfonatos. Mandíbula.

ABSTRACT | Endogenous pyrophosphate is a substance responsible for inhibiting bone resorption in the body, but can not be used as a therapeutic agent in the treatment of diseases, as it rapidly undergoes enzymatic hydrolysis. Biphosphonates, the synthetic analogues of this substance, are potent inhibitors of osteoclastic activity and are chosen as the first treatment option for several diseases that relate to loss of bone mass such as osteoporosis, Paget's Disease, Skeletal Metastases and Multiple Myeloma. The first case of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was presented in 2003, and since then several studies have been carried out with the objective of understanding the mechanism that leads these compounds to induce a maxillary bone necrosis. Recently, new cases of BRONJ associated with another class of antiresorptive drugs, such as Desonumab, have been drawing attention. This paper aims to discuss, through a literature review, the knowledge about the action mechanism of these drugs and their relationship in the care of dental patients, seeking new updates that may help in the better understanding of their etiopathogeny. To do this study, a bibliographic survey was made regarding the occurrence of BRONJ, using Pubmed, Scielo, Google Scholar and Medline as search bases from 2001 to 2018. Through this study, it can be concluded that although several discoveries have been made since the appearance of the pathology until the present moment, a lot of research still has to be done to arrive at a adequate treatment protocol.

KEYWORDS: Osteonecrosis. Diphosphonates. Mandible.

Introdução

Os Bifosfonatos (BF's) são medicamentos usados no tratamento de diversas desordens relacionadas à extensiva reabsorção óssea e consequente perda de densidade óssea, como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástases ósseas. Estes são análogos sintéticos do Pirofosfato, uma substância endógena responsável por inibir o processo de reabsorção óssea¹⁻⁶. Existem vários tipos de bifosfonatos aprovados para uso clínico atualmente, sendo eles os endovenosos (pamidronato e ácido zoledrônico), e os de uso oral (alendronato, etidronato, risedronato e tiludronato). Esses medicamentos são responsáveis por alterar o metabolismo ósseo, aumentar a massa óssea e diminuir o risco de fraturas, já que são capazes de se depositarem no osso e inibirem a função dos osteoclastos, reduzindo consequentemente o processo de reabsorção e remodelação óssea^{1,5-10}.

Apesar da grande utilização dos bifosfonatos, desde 2003, a osteonecrose dos maxilares vem sendo relatada como um efeito adverso significativo relacionado ao uso prolongado do fármaco. Tal condição pode ser definida como a exposição de osso necrótico na região de mandíbula ou maxila, ou osso que pode ser sondado através de fístula intra ou extra-oral, com duração mínima de oito semanas, encontradas em pacientes que fazem ou fizeram uso de bifosfonatos, desde que não apresentem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço^{4,5,11-13}.

Mais recentemente, casos de osteonecrose vêm sendo relatados não somente associados aos Bifosfonatos, como também outros Antirreabsortivos, como o Desonumabe¹³⁻¹⁷. Embora causadas por medicamentos com diferentes mecanismos de ação, referem-se à mesma lesão, sendo relatada nesse artigo como uma única alteração óssea (Osteonecrose associada à Bifosfonatos – OAB)¹⁶.

As causas da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos ainda são pouco conhecidas. Segundo Migliorati et al., tal lesão é o resultado de uma interação entre a alteração do metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o aumento de demanda por reparo ósseo. Fatores sistêmicos como o Diabetes Mellitus parecem influenciar no desenvolvimento de tal condição, bem como a forma de administração do fármaco, a dose e o tempo de tratamento^{1,2,4,6}.

O risco da terapia com bifosfonatos requer do cirurgião-dentista uma atenção especial, já que cada vez mais casos de osteonecrose associada ao seu uso vêm surgindo. O objetivo desse trabalho é discutir, através de uma revisão de literatura, os conhecimentos acerca do mecanismo de ação desses fármacos e sua relação no atendimento dos pacientes odontológicos, buscando atualizações que possam auxiliar no melhor entendimento da sua etiopatogenia.

Método

Para este estudo de Revisão de Literatura foi realizado um levantamento bibliográfico a respeito da ocorrência de Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos. As bases de busca utilizadas para esse levantamento foram o Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e Medline, utilizando como palavras chaves “Osteonecrose”, “Bifosfonatos”, “Mandíbula” e “Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos”. Essa pesquisa englobou publicações nacionais e internacionais, selecionando os artigos pela sua relevância e objetividade com o tema apresentado. Foram selecionados trinta artigos do ano de 2001 até 2018. Pesquisas mais antigas, como a realizada por Marx, em 2001, foram incluídas nesse estudo já que mostraram dados nunca obtidos antes sobre o tema. Os artigos reuniram informações acerca do mecanismo de ação dos Bifosfonatos e a sua influência na etiologia da Osteonecrose, bem como as formas de tratamento. Foram excluídos os artigos que se apresentaram irrelevantes, impertinentes, ou que não traziam informações diferentes daquelas descritas em pesquisas anteriores. Os descritores utilizados seguiram o padrão DECS.

Revisão de literatura

Os Bifosfonatos são análogos sintéticos do Pirofosfato, uma substância endógena capaz de inibir a reabsorção óssea. Devido à rápida hidrólise enzimática sofrida pelo Pirofosfato, essas substâncias não podem ser utilizadas como agentes terapêuticos. Isso estimulou a troca do átomo central de oxigênio presente na estrutura química dos Pirofosfatos por um átomo de carbono, transformando assim a substância em Bifosfonatos, conferindo maior resistência

à degradação enzimática e maior meia-vida biológica, permitindo assim que esses possam interferir no metabolismo ósseo^{3,6,8,18}.

Cadeias laterais ligadas à estrutura química da molécula do bifosfonato são denominadas R1 e R2, e são susceptíveis a variações. A cadeia denominada R1 está relacionada à afinidade dos BF's pelos cristais ósseos e as suas propriedades químicas e farmacocinéticas, enquanto R2 determina a potência anti-reabsortiva^{1,2,7,18,19}. Existem quatro gerações da classe medicamentosa disponíveis, aumentando a sua potência de uma geração para outra¹⁷. Estes podem ser nitrogenados ou não nitrogenados, atribuindo maior propriedade anti-reabsortiva aos compostos nitrogenados^{1,7,14,17,18,20}.

O tecido ósseo adulto tem como principal componente mineral cristais de hidroxiapatita. Devido à alta afinidade dos BF's por tecidos mineralizados, os medicamentos dessa classe farmacológica acumulam-se na matriz óssea, e atuam em áreas de grande formação e reabsorção óssea, tendo como células-alvo os osteoclastos, alterando sua função de diversas formas^{2,3,6}.

Os osteoclastos são células multinucleadas que compõem a matriz óssea, responsáveis por sua reabsorção. Nela encontra-se uma região denominada Borda Ondulada, onde se encontram enzimas responsáveis pela degradação do osso; Vesículas citoplasmáticas, que transportam os produtos da degradação óssea dentro da célula, e uma região chamada de Zonas de Adesão (ou Zona Clara), estruturas ricas em filamentos de actina e ausência de organelas, responsáveis por ajudar na adesão do osteoclasto à matriz óssea. Os bifosfonatos desestruturam a Borda Ondulada da célula, impedem a formação das vesículas citoplasmáticas e promovem o desprendimento das zonas de adesão, inativando os osteoclastos e suprimindo o processo de reabsorção^{6,18,20}. Essa droga anti-reabsortiva também promove a apoptose da célula osteoclástica por impedirem o desenvolvimento e recrutamento das suas células progenitoras^{18,20}.

Além das ações citadas anteriormente, os bifosfonatos nitrogenados são apontados como inibidores de duas importantes enzimas da via do Mevalonato

(tipo de via metabólica responsável por guiar a síntese do colesterol): Farnesil- Pirofosfato sintase e a Geranyl- Pirofosfato sintase. Como consequência desse processo, o transporte vesicular intracelular fica comprometido e proteínas importantes na morfologia e sobrevivência dos osteoclastos deixam de ser ativadas, inviabilizando sua função^{2,6,7,18,20}.

Em 2003, uma série de trinta e seis casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula que não respondiam a tratamento clínico ou cirúrgico foi pela primeira vez relatada por Marx. Todos os pacientes tinham em comum o fato de estarem fazendo uso de bifosfonatos intravenosos. A partir desse estudo descobriu-se que apesar da maioria das reações adversas dessa classe de medicamento estarem focadas no sistema digestório, como náuseas e vômitos, uma nova complicação de interesse odontológico precisava ser melhor estudada, a Osteonecrose dos maxilares associada à Bifosfonatos (OAB)^{6,8,11}.

Por definição, a OAB é a exposição de osso necrótico na maxila ou mandíbula que na maioria dos casos surge após uma lesão tecidual, seja ela uma infecção, trauma induzido por prótese ou principalmente extração dentária, associada ao uso crônico de bifosfonatos, perdurando por mais de oito semanas, em pacientes que não foram submetidos à terapia de radiação em cabeça e pescoço (o que diferencia essa condição da osteorradionecrose)¹³. A característica clínica mais comum encontrada nesses casos é a ausência ou atraso na cicatrização tecidual após uma injúria^{1,6,13}.

O maior desafio a respeito dessa condição é entender a sua etiologia. A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) publicou um relatório que trouxe como principal hipótese que explica o aparecimento da OAB a inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica, podendo também a ocorrência de inflamações e infecções e a inibição do processo de angiogênese aparecerem como influenciadores deste processo¹³.

A remodelação óssea é uma função fisiológica responsável por remover microdanos e reparar osso danificado com novo tecido ósseo sadio. Esse processo acontece no interior de pequenos compartimentos compostos por osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos, as Unidades Ósseas Multicelulares^{1,13,21,22}.

Durante a remodelação óssea, os bifosfonatos penetram no citoplasma dos osteoclastos, inibindo sua função. Como resultado, o turnover ósseo é altamente suprimido, apresentando menor remodelação óssea, tornando o osso mais sensível e incapaz de reparar as microfraturas que ocorrem diariamente na cavidade oral devido ao estresse das forças mastigatórias. Quando existe uma infecção nos ossos maxilares, ou quando alguma extração dentária é realizada, a necessidade de reparo e remodelação óssea é aumentada. Em alguns pacientes usando bifosfonatos, o osso é incapaz de atender essa necessidade, seja pelo turnover diminuído ou pela hipovascularização, resultando em necrose^{1,5,14}.

Além dessa hipótese, fatores de risco como potência da droga; duração do tratamento; uso simultâneo de bifosfonatos e outros fármacos como corticoides e antiangiogênicos; fatores de risco locais, como a realização de cirurgia, presença de doença oral e presença de implantes podem também aparecer como fatores influenciadores no aparecimento de doença^{1-6,13,14,17,18,23}.

Em 2014, a AAOMS ajustou a nomenclatura de tal condição no intuito de englobar novos casos de necrose maxilar que estavam aparecendo, relacionadas a outros medicamentos que não os bifosfonatos. Sugeriu-se então a nomenclatura "Osteonecrose dos Maxilares Relacionadas ao uso de Medicamentos" (*MRONJ-Medication-related osteonecrosis of the jaw*)¹³.

O Desonumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano, usado também como agente terapêutico no tratamento de distúrbios ósseos relacionados à perda de densidade óssea^{13,14,16,17}. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição de uma proteína denominada RANK-L (responsáveis pela ativação dos osteoclastos), impedindo a sua ligação com seu receptor nuclear^{13,14,18}.

Diferente dos BF's, o Desonumabe possui meia-vida de aproximadamente um mês. Devido a sua curta meia-vida, os efeitos colaterais do fármaco são reversíveis, levando a acreditar que uma osteonecrose seria improvável^{13,16,17}. Embora as duas classes farmacológicas tenham diferentes mecanismos de ação intracelulares, clinicamente a lesão causada pelos dois antirreabsortivos são indistinguíveis¹⁶.

A OAB é normalmente progressiva, iniciando-se sem evidências radiográficas e assintomáticas. Parestesia do lábio inferior ou do queixo geralmente aparece como primeiro sintoma, antes mesmo do osso ser exposto em meio oral. Com o seu desenvolvimento, os pacientes podem queixar-se de dor severa, que está associada à supuração e formação de fístulas. À medida que o tecido ósseo começa a ser afetado pode acarretar em mobilidade dentária e fraturas. No exame extraoral, a região aparece endurecida^{1,16,24}.

Como características radiográficas, podem revelar grandes áreas radiolúcidas (geralmente maiores do que aparecem ao exame clínico), lâmina dura esclerótica ao redor de um dente e aumento do ligamento periodontal¹⁵. A tomografia computadorizada e a tomografia do tipo cone beam são bastante úteis no diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de OAB, já que detectam mudanças iniciais no osso trabecular e cortical, incluindo o sequestro ósseo, formação de fístula, respostas periosteais e dentes envolvidos, complementando a avaliação radiográfica panorâmica. Um dispositivo atual permite distinguir a margem entre osso necrótico e saudável através da Fluorescência óssea (sistema VELscope), aparecendo como uma estratégia alternativa promissora para detecção de áreas patológicas^{17,25}.

Como principal achado patológico da OAB, pode-se observar a presença de osteomielite crônica associada à necrose^{1,5,16,18}.

A Osteonecrose associada à bifosfonatos pode ser classificada por estágios, como pode ser visualizado na tabela 1¹³. Seu tratamento ainda divide opiniões. O manejo terapêutico focado no alívio dos sintomas e manutenção de saúde oral é o mais utilizado, podendo esse ser cirúrgico ou não cirúrgico, a depender do estágio^{13,16,26}. Além da terapia com antibióticos locais e/ou sistêmicos, o uso de colutórios orais antibacterianos e o debridamento cirúrgico, diversas terapias alternativas não cirúrgicas têm ganhado força no tratamento dessa patologia, como por exemplo, a Oxigenoterapia Hiperbárica (HBO); Terapia a Laser de baixa intensidade (TLBI); Ozonioterapia e o Plasma Rico em Plaquetas (PRP)^{1,13,13,26}.

Tabela 1. Caracterização da OAB por estágios

| Estágios: | Características clínicas: |
|-------------------|--|
| Paciente de risco | Assintomáticos, porém tratamento com BF's orais ou intravenosos. |
| Estágio 0 | Não apresentam osso necrótico, mas apresentam um ou mais sintomas não específicos, como por exemplo: Dor de dente sem causa odontogênica; Osso dolorido na região da mandíbula que irradia para a ATM; Perda dentária não associada à Doença Periodontal crônica; Fístula periodontal ou periapical não associada à necrose pulpar causada por cáries, traumas ou restaurações; Reabsorção óssea não atribuída à doença periodontal. |
| Estágio 1 | Osso necrótico exposto em pacientes que não apresentam evidências clínicas de infecção. |
| Estágio 2 | Osso necrótico exposto em pacientes com dor e evidências clínicas de infecção. |
| Estágio 3 | Osso necrótico exposto em pacientes com dor, infecção e presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: Osso necrótico exposto que se estende além da região alveolar resultando em fratura patológica; Fístula extraoral; Comunicação oroantral ou oronasal; Osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio. |

BF's: Bifosfonatos; ATM: Articulação Temperomandibular; OAB: Osteonecrose associada à bifosfonatos. (Dados obtidos da AAOMS, 2014).

Discussão

Embora a etiologia da OAB ainda não esteja totalmente elucidada, a presença de inflamação ou Infecção parece estar ligada ao seu desenvolvimento^{13,16,27}. Análises histopatológicas relatadas por Hansen, Abuid, Lopes e Zanata identificaram diversas colônias de *Actinomyces* em amostras retiradas de ossos necróticos de pacientes com OAB^{5,19,27,28}. Alguns experimentos in vitro demonstraram que os bifosfonatos, em especial o Ácido Zoledrônico, têm a capacidade de diminuir a formação do Fator de Crescimento Endotelial (importante para o desenvolvimento vascular fisiológico) reduzindo a angiogênese. Tal processo reduz a oxigenação tecidual, o que para a AAOMS favoreceria o aparecimento de infecções oportunistas causadas por bactérias anaeróbias presentes no biofilme dental, além de ter efeitos sobre a diferenciação celular e função óssea, acarretando em falha no reparo de traumas fisiológicos e lesões ósseas, propiciando o aparecimento da OAB^{1,3,17,28}.

Em contrapartida, Tardast et al. e Rasmusson et al., acreditam que a OAB não se inicia pela inibição do Fator de Crescimento Endotelial e consequente hipovascularização, como seria uma osteonecrose comum, e sim por uma osteomielite causada inicialmente por uma contaminação bacteriana. Para eles, o osso contendo bifosfonatos seria reabsorvido de forma lenta, e uma infecção bacteriana presente nesse

tecido não poderia ser retirada a tempo de prevenir uma osteomielite crônica^{18,29}. Embora a Infecção venha sendo amplamente estudada, outra hipótese parece ter grande importância no aparecimento da condição. Alguns pacientes submetidos à terapia com o Desonumabe também desenvolveram OAB, mesmo com a curta meia-vida desse fármaco, o que reforça a hipótese de que a supressão da Remodelação óssea é um fator crucial para o seu aparecimento^{6,14,16,17}.

Em 2017, o Comitê Japonês de Osteonecrose dos Maxilares publicou um documento que mostrava as principais características encontradas na região mandibular que acreditavam ser responsáveis pela ocorrência de OAB. Tais características estavam relacionadas à susceptibilidade à infecção, e não estavam presentes em nenhum osso do corpo além dos maxilares. No momento em que um dente irrompe, agentes infecciosos presentes na cavidade oral e na placa bacteriana podem penetrar pelo canal radicular ou pelo espaço formado pelo dente e epitélio, favorecendo uma contaminação bacteriana. Além disso, a possibilidade de cárie, pulpite, lesões periapicais ou periodontais se estenderem ao osso maxilar, bem como a presença de fina camada de mucosa oral recobrindo o maxilar e a possibilidade de exposição desse osso na cavidade oral após tratamento invasivo, faz dos ossos maxilares sítios susceptíveis a infecções¹⁶.

A localização exclusiva da patologia nos ossos maxilares, para Rugiero et al., inclui “alteração da remodelação óssea ou excesso de supressão da reabsorção óssea, inibição da angiogênese, microtrauma constante, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade dos bifosfonatos aos tecidos moles e inflamação ou infecção”¹³.

Outro ponto que divide a opinião dos autores é a eficácia da descontinuação da terapia com antirreabsortivos frente à necessidade de realização de procedimentos invasivos (*Drug Holiday*). A AAOMS sugere, em casos de pacientes submetidos à terapia com Bifosfonatos para tratar osteoporose por mais de quatro anos (BF's orais), avaliar com o médico a possibilidade de interromper o tratamento dois meses antes e no mínimo três meses após realizar procedimentos invasivos, caso o risco de fratura óssea seja menor do que o risco de desenvolver OAB¹³. Segundo Khan, a interrupção desse tratamento deve ser feita vários meses antes da realização de procedimentos invasivos, e só deverá ser retomada após a completa cicatrização tecidual⁴.

Em contrapartida, a Associação Americana Dental (ADA) é contra a pausa terapêutica dos BF's orais, pois acredita que os riscos sejam maiores que os benefícios, aumentando as chances de fraturas ósseas¹⁴. Kawakita et al., traz como resultado do seu estudo que a pausa terapêutica é desnecessária por também aumentar os riscos de doenças orais, prolongando a realização do seu tratamento odontológico necessário³⁰. Além disso, para Ribeiro, et al., devido ao fato dos BF's acumularem-se na matriz óssea e possuírem uma alta meia-vida (em média dez anos) o uso desses fármacos apresenta risco para o desenvolvimento da condição mesmo após a interrupção do tratamento¹⁷.

Com relação aos pacientes oncológicos sob terapia com BF's intravenosos, estes apresentam um maior risco de desenvolver OAB. Portanto, quando possível, procedimentos invasivos devem ser evitados¹³. Caso não seja factível, o tratamento dental deve ser feito sem a descontinuação da terapia, com um rigoroso controle de infecção¹⁶. Uma vez que a doença se inicie, o oncologista deve considerar a pausa terapêutica, já que esse tipo de fármaco atua também na diminuição da angiogênese, prejudicando o processo de cicatrização tecidual^{1,13,19}. Vale ressaltar que qualquer decisão frente à alterações na terapia medicamentosa do paciente deve ser tomada em conjunto com o médico assistente.

O tratamento de escolha frente a casos de Osteonecrose ainda se apresenta controverso. Segundo a AAOMS, pacientes classificados no estágio zero e um da doença devem ser tratados somente com analgésicos para controle de dor, antibióticos para controle de infecção e colutórios antimicrobianos (clorexidina 0,12%). Além disso, é muito importante a orientação de higiene bucal do paciente e acompanhamento profissional periódico¹³. Pacientes diagnosticados em estágio dois da doença podem necessitar de tratamentos mais invasivos, como o debridamento cirúrgico, além dos citados anteriormente. Pacientes diagnosticados em estágio três necessitam de procedimentos cirúrgicos invasivos como a ressecção e debridamento cirúrgico, associados à terapia proposta para os estágios anteriores da doença^{13,15}.

A partir da revisão de literatura publicada no Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia no ano de 2018, concluiu-se que a antibioticoterapia aparece como boa opção terapêutica em 95% dos estudos revisados, sendo mais eficaz quando associada à procedimentos cirúrgicos, como o Debridamento e Ressecção óssea. O Plasma Rico em Plaquetas também apareceu como boa opção de tratamento, obtendo sucesso em 80% dos casos. A terapia com laser de baixa intensidade apresentou-se como uma boa terapia quando associada com antibióticos e debridamento ósseo, enquanto a oxigenação hiperbárica apresentou taxas de sucessos que variaram entre 25 e 90%¹⁷.

Considerações finais

Antes de iniciar o tratamento com bifosfonatos ou outro antirreabsortivo, o paciente deve ser informado acerca dos riscos e benefícios. Embora incomum, a Osteonecrose associada ao uso desses fármacos é uma complicação de difícil manejo, que exige o envolvimento de uma equipe multidisciplinar. Infecções, traumas, hipovascularização e supressão da reabsorção e remodelação óssea são fatores predisponentes para o desenvolvimento desta patologia. A prevenção ainda é a melhor opção para conduzi-la, sendo obtida através do esclarecimento conjunto de profissionais e pacientes submetidos à terapia, principalmente no que se refere à importância da manutenção de uma boa higiene oral. Embora descobertas significativas tenham aparecido desde o aparecimento da condição, em 2003, a etiopatogenia da doença deve ser

profunda e exaustivamente estudada, para a completa compreensão dos mecanismos envolvidos. Isso permitirá a adoção e/ou desenvolvimento de agentes terapêuticos de alta seletividade e especificidade, e seleção de protocolos mais adequados.

Contribuições dos autores

Santos PSFL foi responsável por escrever o manuscrito e coletar artigos. Sobrinho ALPC foi responsável pela correção da revisão de literatura.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Referências

1. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, WOO S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1658-68. doi: [10.14219/jada.archive.2005.0108](https://doi.org/10.14219/jada.archive.2005.0108)
2. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza EdSP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *Periodontia.* 2007;17(4):24-30.
3. Sousa FRN, Jardim Júnior EG. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada.* 2008;8(3):375-380. doi: [10.4034/1519.0501.2008.0083.0020](https://doi.org/10.4034/1519.0501.2008.0083.0020)
4. Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Canadian family physician.* 2008;54(7):1019-21.
5. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Yahya A et al. "Bis-phosphy jaws"—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36(2):95-103. doi: [10.1016/j.jcms.2007.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2007.06.008)
6. Sampaio FC, Veloso HHP, Barbosa DN. Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre.* 2010;51(1):31-8. doi: [10.22456/2177-0018.18536](https://doi.org/10.22456/2177-0018.18536)

7. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39(4):668-77. doi: [10.1345/aph.1E357](https://doi.org/10.1345/aph.1E357)
8. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova.* 2005;28(2):274-80. doi: [10.1590/S0100-40422005000200019](https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019)
9. Martins MAT, Del Giglio A, Martins MD, Pavesi VC, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(1):41-6. doi: [10.1590/S1516-84842009005000008](https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000008)
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):2-12. doi: [10.1016/j.joms.2009.01.009](https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009)
11. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2003;61(9):1115-7. doi: [10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1)
12. Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico-revisão de literatura. *RFO UPF.* 2011;16(3):347-52.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56. doi: [10.1016/j.joms.2014.04.031](https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031)
14. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(11):1243-51. doi: [10.14219/jada.archive.2011.0108](https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108)
15. Spanou A, Lyritis G, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral diseases.* 2015;21(8):927-36. doi: [10.1111/odi.12333](https://doi.org/10.1111/odi.12333)
16. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):6-19. doi: [10.1007/s00774-016-0810-7](https://doi.org/10.1007/s00774-016-0810-7)
17. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grandio LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J otorhinolaryngol.* 2018;84(1):102-8. doi: [10.1016/j.bjorl.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008)

18. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent*. 2014;2014. doi: [10.1155/2014/471035](https://doi.org/10.1155/2014/471035)
19. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: uma patologia secundária grave. *Arquivos de Medicina*. 2009;23(5):181-5.
20. George EL, Lin Y-L, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A mechanobiology perspective. *Bone reports*. 2018;8:104-9. doi: [10.1016/j.bonr.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003)
21. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone and Miner Res*. 2001;16(9):1575-82. doi: [10.1359/jbmr.2001.16.9.1575](https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.9.1575)
22. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1897-9. doi: [10.1210/jc.2005-0057](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0057)
23. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral, Patol Oral Cir bucal*. 2017;22(5):e582. doi: [10.4317/medoral.22133](https://doi.org/10.4317/medoral.22133)
24. Almazrooa SA, Woo S-B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J AM Dent Assoc*. 2009;140(7):864-75. doi: [10.14219/jada.archive.2009.0280](https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0280)
25. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)-a guide to research. Thieme; 2016.
26. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J AM Dent Assoc*. 2017;148(8):584-94. doi: [10.1016/j.adaj.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.04.002)
27. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(3):155-60. doi: [10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x)
28. Zanata A, Felin GC, Bona MC, Sawazaki R, Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2014;55(2):115-20. doi: [10.1016/j.rpemd.2014.04.002](https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.04.002)
29. Tardast A, Sjöman R, Løes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):310-4. doi: [10.1590/1678-775720140506](https://doi.org/10.1590/1678-775720140506)
30. Kawakita A, Yanamoto S, Morishita K, Naruse T, Hayashida S, Soutome S et al. Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *Journal of oral and maxillofacial surgery, medicine, and pathology*. 2017;29(6):522-6. doi: [10.1016/j.ajoms.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2017.07.008)