



# Artigos de Revisão

## Bifosfonatos: tipos, mecanismos de ação e efeitos colaterais. Revisão da literatura para orientação de profissionais e estudantes das áreas médica e odontológica

Viviann Ruocco-Vetucci\*; Monique Bergantim\*\*; Daniel Pedro Castelo Branco Lopes\*\*\*; Diego Nunes Pim; Gustavo Junqueira de Almeida\*\*\*; Rodrigo Nascimento Turano de Mattos\*\*\*; Tiago Varesche Silva\*\*\*; Ana Paula de Souza Faloni†\*\*\*\*

\* Mestre em Biologia Oral - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo–USP.

\*\* Mestre em Ciências Odontológica, Universidade de Araraquara–UNIARA.

\*\*\* Graduado em Medicina, Universidade de Araraquara–UNIARA.

\*\*\*\* *In Memoriam* - Professora, DDS, MSc, PhD, Departamento de Ciências da Saúde e Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, Universidade de Araraquara –UNIARA.

\*Autor para correspondência e-mail: [viviruocco@hotmail.com](mailto:viviruocco@hotmail.com)

### Palavras-chave

Bifosfonatos  
Conhecimento  
Reabsorção óssea  
Osteoclasto  
Osteonecrose dos  
maxilares

### Keywords

Bisphosphonates  
Knowledge  
Bone resorption  
Osteoclast  
Osteonecrosis of  
the jaws

**Resumo:** Os antirreabsortivos são potentes inibidores da reabsorção óssea empregados no tratamento de alterações do metabolismo ósseo associadas ou não a neoplasias. Devido à sua eficácia, antirreabsortivos como bifosfonatos (BPs) são amplamente prescritos. Porém, têm sido associados a efeitos colaterais como a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). Em levantamento da literatura, constatamos falta de conhecimento desta patologia por profissionais e estudantes das áreas médica e odontológica. Diante disto, a presente revisão visa proporcionar a médicos, cirurgiões-dentistas e estudantes destas áreas, uma melhor compreensão dos BPs, seus tipos, mecanismos de ação no tecido ósseo, possíveis efeitos colaterais, com destaque para a MRONJ, sua prevenção e tratamento. Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, selecionando-se artigos publicados no período de 1981 à 2022. A partir dos dados da literatura, concluiu-se que os BPs reduzem a reabsorção óssea, principalmente por inibir de forma direta os osteoclastos. Apesar de sua efetividade no tratamento de patologias ósseas, os BPs podem levar a alterações no trato gastrointestinal, à toxicidade renal, a alterações na região dos olhos, além de MRONJ. O conhecimento da MRONJ por parte dos profissionais da saúde ainda é restrito e isso parece estar associado à uma deficiência na instrução dos usuários dos BPs a respeito do problema. Mesmo diante de diversos tipos de tratamentos propostos na literatura, a MRONJ ainda apresenta difícil resolução. Por isso, é de extrema relevância a sua prevenção. Com intuito de preveni-la, a interação entre médicos, cirurgiões-dentistas e pacientes torna-se fundamental. Neste artigo, além das orientações para cirurgiões-dentistas, médicos e estudantes destas áreas, são propostas para cirurgiões-dentistas técnicas visando mitigar o risco e tratar a MRONJ.

**Bisphosphonates: types, mechanisms of action and side effects. Literature review for guidance of professionals and students from medical and dental sciences**

**Abstract:** Antiresorptive are potent inhibitors of bone resorption widely used in the treatment of osteoporosis and bone metabolism diseases associated or not with neoplasias. Due to their efficacy, anti-resorptives such as bisphosphonates (BPs) are largely prescribed. However, these medications have been associated with several side effects, such as, Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). In a literature review, we observed a lack of knowledge by health professionals, regarding this pathology. Considering these data, this current review aims to provide these professionals, especially physicians and dental surgeons, a better understanding of the BPs, their types, mechanisms of action in the bone tissue and metabolism, possible side effects, especially BRONJ, methods for its prevention and treatment. In addition, data regarding knowledge of physicians, dental surgeons and patients about BPs were also collected. To carry out the bibliographic survey, Pubmed, Scielo and Google Academic databases were used and articles published from 1981 to 2022 were selected. From the literature data, it can be concluded that BPs reduce bone resorption mainly by directly inhibiting osteoclasts. Despite its effectiveness in the treatment of bone pathologies, BPs can lead to alterations in the gastrointestinal tract, renal toxicity, alterations in the eye region, and bone osteonecrosis, especially the MRONJ. The knowledge of the MRONJ by health professionals is still restricted, and this seems to be associated with a deficiency in the instruction of the users of the BPs, regarding the problem. Even in the face of several treatment types proposed in the literature, MRONJ still presents difficult resolution. Therefore, its prevention is extremely relevant. In order to prevent it, the interaction between doctors, dentists and patients needs to be better established. In this paper, besides guidelines for dentists, physicians and students from these areas, techniques to mitigatin the risk and to treat MRONJ are proposed for dentists.

Recebido em: 03/09/2022

Aprovação final em: 11/11/2022



## Introdução

Antirreabsortivos são potentes inibidores da reabsorção óssea empregados no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas ou não a neoplasias. A redução da reabsorção óssea excessiva acontece por meio da diminuição da atividade e/ou do número de osteoclastos (KIMMEL, 2007; SUZUKI *et al.*, 2006) por antirreabsortivos da classe dos bifosfonatos (BPs) (RODAN; RESZKA, 2002) ou dos denosumabes (DMABs) (CUMMINGS *et al.*, 2009; FIZAZI *et al.*, 2011). Apesar de atuarem de forma eficiente na inibição da perda óssea decorrente de osteoporose ou de metástases ósseas (SAFRIADI, 2013), os antirreabsortivos têm sido associados à ocorrência de Osteonecrose dos Maxilares, do inglês "Osteonecrosis of the Jaws (ONJ)". Inicialmente, quando apenas os BPs existiam, a ONJ foi associada a eles e, por isto, denominada de Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Bifosfonatos, abreviada pela sigla BRONJ ("Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaws"). Esta denominação foi proposta em consenso da Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (RUGGIERO *et al.*, 2009). Com o surgimento dos denosumabes e, também devido a observação de ONJ diante do uso de anti-angiogênicos e de outras drogas para tratamento de câncer, foi instituída a denominação Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos, do inglês "Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)". A osteonecrose dos maxilares caracteriza-se pela presença de osso exposto não cicatricial e necrótico em região oral e maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia na região cérvico-facial (RUGGIERO *et al.*, 2014). Embora inúmeros estudos sobre a patologia venham sendo realizados, em levantamento da literatura, foi constatado a falta de conhecimento da mesma por cirurgiões-dentistas, médicos e pacientes.

Apesar da existência das diretrizes da AAOMS, cirurgiões-dentistas de Ontário, Canadá, não souberam dizer se deveriam ou não realizar cirurgias odontológicas em pacientes em uso de BPs. Apenas 23,8% dos 1.579 dentistas que responderam ao questionário digital seguiam as diretrizes da AAOMS e 49,7% relataram não se sentirem preparados para tratar pacientes com MRONJ. Sendo que 63% dos participantes optariam por encaminhar pacientes fazendo uso de BPs para outros cirurgiões-dentistas. De acordo com os autores, esta abordagem pode exacerbar ou não melhorar a condição dentária de pacientes em tratamento com BPs, podendo levar a complicações graves, ou levá-lo a desenvolver MRONJ (ALHUSSAIN *et al.*, 2015).

Estudo avaliando o conhecimento de médicos libaneses sobre a MRONJ (OSTA *et al.*, 2015) mostrou que 37,5% dos entrevistados não sabiam que se tratava de um efeito colateral dos BPs. Mais da metade dos médicos reconheceram os principais fatores de risco e acreditavam ser essencial a prevenção, sendo que 62,4% relataram tomar conhecimento por meio de artigos médicos. Ainda assim, 89,7% não conseguiram definir a ONJ e uma grande parcela associou a condição com 2 diagnósticos diferenciais, que são a osteorradionecrose e os tumores ósseos ou metástases maxilares

Vale ressaltar que a falta de informações de médicos pode acarretar vários problemas aos pacientes que fazem uso de BPs, como não receber orientação ou ser incorretamente orientado, o que pode comprometer a segurança do tratamento (OSTA *et al.*, 2015).

Sentürk *et al.* (2016) mostraram que o grande desafio é que oncologistas e dentistas não costumam trabalhar em parceria quando o diagnóstico do paciente é relacionado à MRONJ. Os autores consideraram importante aumentar a conscientização dos oncologistas sobre a doença, pois, segundo eles é preciso uma abordagem multidisciplinar para o sucesso do tratamento. Estas conclusões foram baseadas em questionário escrito, direcionado a on-





cologistas de 7 hospitais de Ancara, Turquia, que contou com 53 participantes, dos quais 66% consideraram a osteonecrose como a complicação mais vista em decorrência do uso de BPs. Porém, apenas 39,6% dos oncologistas encaminhavam os pacientes para avaliação odontológica.

Em questionário aplicado a 175 estudantes de Odontologia de Astúrias, Espanha, após aulas sobre MRONJ (ESCOBEDO *et al.*, 2017), foi possível constatar que a conscientização dos estudantes em relação à MRONJ pode contribuir para melhorar a formação em relação ao assunto. Os resultados indicaram que a abordagem do tema durante a graduação pode possibilitar o treinamento adequado para manejo de pacientes em risco ou portadores de MRONJ ao final dos estudos odontológicos, o que poderia culminar na redução dos casos dessa patologia.

Notória diferença foi observada no grau de conhecimento de MRONJ comparando-se cirurgiões-buco-maxilofaciais, clínicos gerais e radiologistas em estudo realizado com 178 cirurgiões-dentistas por Al-Samman e Al-Ani (2019). Os cirurgiões apresentaram maior conhecimento (84,4%), seguidos pelos clínicos gerais (48,5%) e, então, pelos radiologistas (33,6%). Diante disto, os autores concluíram que uma maior conscientização de generalistas e especialistas das diferentes áreas da Odontologia faz-se necessária para identificar pacientes em risco para MRONJ, a fim de aconselhá-los e gerenciá-los adequadamente.

Em investigação conduzida na Arábia Saudita com a participação de 607 dentistas (AL-MAWERI *et al.*, 2020) observou-se nível insuficiente de conhecimento sobre a osteonecrose relacionada a BPs, sendo que 70% dos participantes apenas ouviram falar sobre a doença. Menos de 50% estavam cientes sobre as possíveis consequências do uso de BPs e desconheciam as características clínicas da doença. Os autores concluíram que o grau de conhecimentos dos profissionais da Arábia Saudita era insatisfatório, havendo necessidade de intervenções para melhorar o entendimento dos dentistas sobre BPs e MRONJ.

A fim de avaliar a conscientização e o conhecimento sobre MRONJ, em 2021, Bruckmoser *et al.* distribuíram questionário online para dentistas da Alemanha, Áustria, Suíça e Tirol do Sul (Itália). Observaram que o conhecimento e a competência, em relação ao manejo da MRONJ, não foram satisfatórios corroborando os autores citados. Com os resultados, ficou nítida a importância de melhorar a educação odontológica (tanto na graduação, quanto na pós-graduação), a fim de proporcionar melhor treinamento dos profissionais em relação à MRONJ.

Estes dados apontam a clara deficiência no conhecimento e condutas a respeito do manejo da MRONJ dentre os profissionais avaliados. Assim, este trabalho visa proporcionar a profissionais, em especial aos médicos, cirurgiões-dentistas e estudantes de ambas as áreas, informações a respeito dos BPs, de seus mecanismos de ação no tecido ósseo, dos seus possíveis efeitos colaterais, com destaque para a MRONJ, métodos de preveni-la e tratá-la.

### Material e métodos

A revisão foi realizada por meio de busca detalhada nas bases de dados Pubmed, Scielo, e Google Acadêmico, utilizando-se os seguintes buscadores em inglês e português: "bisphosphonates mechanisms of action", "bisphosphonate and osteoclast", "bisphosphonate and osteonecrosis", "patient knowledge and bisphosphonate", "dentist knowledge and bisphosphonate", "physician knowledge and bisphosphonate", "biphosphonate lack of knowledge", "bisphosphonates and side effects", "bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws and prevention and treatment". Foram selecionados artigos publicados no



período de 1981 a 2022, em língua inglesa e língua portuguesa que apresentavam estudos envolvendo investigações *in vitro* e *in vivo* (em animais e seres humanos), relatos de casos clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões convencionais. Foram excluídos artigos redigidos em línguas diferentes das anteriormente mencionadas. Além disso, as informações sobre os BPs foram obtidas a partir do site da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o qual disponibiliza o bulário eletrônico para consulta.

## Resultados e discussão

### Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BPs) constituem uma família de fármacos análogos aos pirofosfatos inorgânicos e são amplamente utilizados na terapia antirreabsortiva (CASTRO; SILVA; CHUNG, 2004), de patologias como doença de Paget, hipercalemia associada ou não ao aumento da reabsorção óssea, metástases ósseas, bem como na prevenção e tratamento da osteoporose (PAPAPETROU, 2009). Seu surgimento deu-se na tentativa de encontrar compostos semelhantes aos pirofosfato ósseo, que inibissem a reabsorção e que regulassem a calcificação óssea. Assim, além de atuar como antirreabsortivo, o medicamento ajudaria a prevenir a calcificação heterotópica (CASTRO; SILVA; CHUNG, 2004).

Com o propósito de amplificar seus efeitos, esse grupo de medicamentos sofreu alterações na sua composição, no modo de utilização, com períodos de uso distintos, consoantes às exigências das anomalias dos pacientes (NANCOLLAS *et al.*, 2004). A atuação dos BPs deve-se, primordialmente, à interação com a hidroxiapatita (HAP) (BROZOSKI *et al.*, 2012). Após se ligarem aos cristais de HAP, influenciam osteoblastos, osteócitos (PLOTKIN; MANOLAGAS; BELLIDO, 2006) e, principalmente, osteoclastos (SAHNI *et al.*, 1993), resultando em alterações intracelulares e estruturais decorrentes da atuação dos BPs em vias associadas à proliferação, diferenciação e atividade de osteoclastos (THOMPSON *et al.*, 2006; CHAVES *et al.*, 2018). A inibição, por exemplo, da enzima peroxissomal FPPs leva à apoptose dos osteoclastos, o que explica as propriedades antirreabsortivas dos BPs (CHAVES *et al.*, 2018).

Em razão da sua eficácia e abrangência, os BPs são amplamente prescritos para os pacientes em diversas áreas das ciências médicas, as quais por sua vez nem sempre se certificam das restrições outorgadas pelo fármaco que apresenta efeitos colaterais, como a MRONJ (osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos). A MRONJ é caracterizada pela exibição de osso necrótico na região maxilo-facial por um período igual ou superior a oito semanas com ausência de reparação, nos pacientes que fazem ou fizeram uso de antirreabsortivos da classe dos BPs, dos Denosumabes ou de anti-angiogênicos. Esse problema de difícil tratamento determina a necessidade de prevenção e, para isto, de maior conhecimento do problema, além de maior comunicação entre médicos e dentistas e entre os profissionais dessas áreas e os pacientes (RUGGIERO *et al.*, 2014).

A estabilidade dos BPs é conferida por um átomo central de carbono ligado a dois grupos fosfatos (complexo P-C-P) além das cadeias R1 e R2. Os grupos fosfatos estão presentes em virtude da dicotomia de ações inerentes aos BPs e garantem tanto a ligação com a matriz mineral óssea, quanto as características antirreabsortivas induzidas em células específicas, no caso os osteoclastos. As cadeias R1 e R2 são responsáveis pela ampliação das atividades dos BPs. As diferenças nos grupos substituintes R1 e R2 aprimoram o perfil terapêutico por modificarem potência, seletividade e toxicidade do fármaco. Essa conformação confere resistência biológica tanto para compostos químicos quanto para as mais diversas enzimas e, por este motivo, mesmo após diversas reações no organismo, os BPs não são convertidos



em metabólitos, sendo excretados inalterados. Com tais rearranjos moleculares no fármaco, pode-se aumentar a afinidade óssea, alterar a biodisponibilidade da molécula e até mesmo adquirir uma nova atividade farmacológica, sendo possível influenciar e atuar em diversas patologias ósseas (CASTRO *et al.*, 2004).

Os BPs apresentam uma ordem de eficácia do que se baseia na potência do mesmo. Em ordem crescente de potência de ação tem-se: pamidronato, aledronato, risedronato e zoledronato (GREEN; CLÉZARDIN, 2002), que contém o átomo de nitrogênio em um anel heterocíclico e inibem a reabsorção óssea (CASTRO *et al.*, 2004). Os compostos nitrogenados previnem a reabsorção óssea por intermédio da ancoragem das proteínas de superfície à membrana dos osteoclastos, pois, as ligações de isoprenoides previnem a reabsorção óssea (STREWLER, 2004). Já os compostos não nitrogenados, estão relacionados à apoptose dos osteoclastos por meio da incorporação dos compostos análogos do trifosfato de adenosina (ATP), que irão se acumular nos osteoclastos levando-os à apoptose (RANG, 2012).

No Quadro 1, são apresentados os principais medicamentos da classe dos BPs nitrogenados utilizados no Brasil (SOUZA *et al.*, 2009; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010; NUNES *et al.*, 2010; PINTO, 2010; HERNANDEZ *et al.*, 2012; PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014; REID, 2015). Vale ressaltar que vários BPs foram aprovados apenas após 2001 pela United States Food and Drug Administration (FDA), podendo ainda haver efeitos adversos desconhecidos (OTOMO-CORGEL, 2012).

**Quadro 1** - Principais BPs nitrogenados utilizados no Brasil.

Nome Medicamento	Nome Comercial (Medicamento de referência)	Via de Administração
Alendronato	Fosamax (Merck & Co.)	Oral
Ibandronato	Boniva (Roche)	Oral/Intravenosa
Pamidronato	Aredia (Novartis)	Intravenosa
Risedronato	Actonel (Procter & Gamble)	Oral/Intravenosa
Zoledronato	Zometa (Novartis)	Intravenosa

Fonte: os autores.

### Ação dos BPs nos osteoclastos

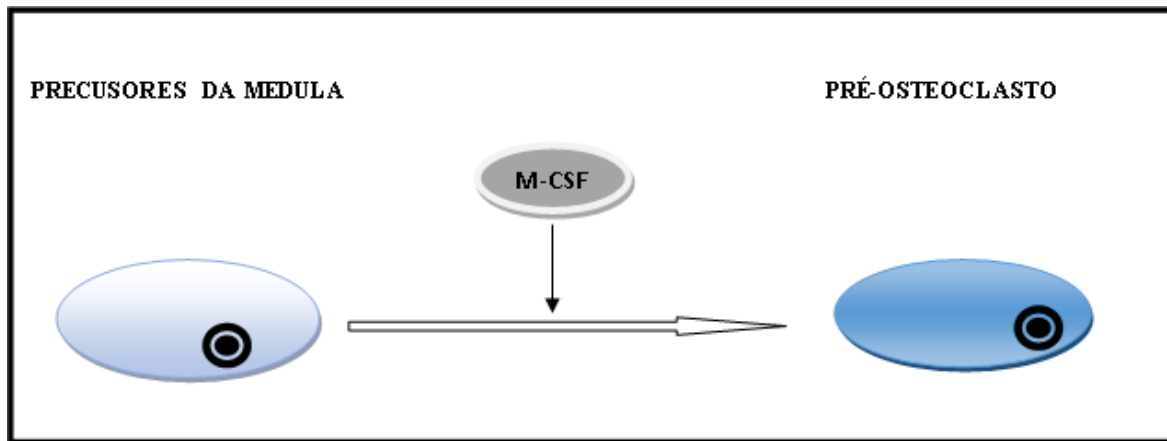
Os BPs atuam principalmente em osteoclastos, células gigantes multinucleadas responsáveis pela reabsorção de tecido ósseo. Durante sua atividade, os osteoclastos prendem-se ao osso por meio da zona clara, estrutura que sela o compartimento onde ocorre a reabsorção. Assim, a atividade reabsortiva resulta na formação de depressões na superfície óssea, denominadas lacunas de Howship (ARANA-CHAVEZ; BRADASCHIA-CORREA, 2012). As células clásticas são requeridas durante o desenvolvimento do esqueleto, para o modelamento e também durante toda a vida, para o remodelamento que garante reparos contínuos de microfraturas, além de preservar a homeostase óssea (BOYCE; YAO; XING, 2009).

Os osteoclastos são derivados de precursores da linhagem monócito-fagocítica, os quais



na presença de M-CSF (*macrophage-colony-stimulating factor*) e RANK-L (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) originam os pré-osteoclastos (Figura 1).

**Figura 1-** Primeira fase da diferenciação do osteoclasto.



Fonte: os autores.

Todavia, na presença de apenas M-CSF, nota-se diferenciação e formação de macrófagos: o M-CSF induzido nos macrófagos é intrínseco nas células mononucleadas, já o M-CSF induzido e acoplado ao RANK-L em osteoclastos, tornando-os pertencentes às células multinucleadas (SUDA; TAKAHASHI; MARTIN, 1992).

As células específicas da linhagem monócito-fagocítica migram, através das vias vasculares, para os tecidos ósseos ao longo do corpo, onde células como osteoblastos, fibroblastos, células endoteliais, células da medula óssea (ROTH; STANLEY, 1992) arquitetam um universo para abrigar as que irão diferenciar-se em pré-osteoclastos (ARANA-CHAVES; BRADACHIA-CORREA, 2012). Nesse ambiente, os osteoblastos, assim como outras células do estroma, produzem fatores como M-CSF, RANK-L e ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) (ASAGIRI; TAKAYANAKI, 2007). O M-CSF induz a proliferação e a sobrevivência dos BMMs. O RANK-L, por sua vez, ativa uma das vias mestres da diferenciação dos osteoclastos, por meio da incitação de fatores de transcrição como o NFATc1 (*nuclear factor activated T cells c1*), por meio do TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor-associated factor-6*) e até pelos caminhos promulgados pelo c-FMS (ou M-CSFR, receptor de M-CSF) (TAKAYANAGI *et al.*, 2002). Por fim, o ITAM fosforilado resulta no recrutamento de determinados componentes como o Syk (*nonreceptor tyrosine kinase*) levando à ativação de PLC $\gamma$  (*phospholipase C $\gamma$* ), assim como a mobilização de cálcio (FACCIO *et al.*, 2003).

O M-CSF, em associação com o seu receptor, estimula várias vias para a sobrevivência e proliferação de macrófagos e osteoclastos (TUSHINSKI *et al.*, 1982). A universalidade dos efeitos provocados por meio da sinalização por M-CSF é mediada pelo acoplamento com o seu receptor presente na superfície das células precursoras da linhagem monócito-fagocítica, além dos macrófagos (BYRNE; GUILBERT; STANLEY, 1981). Os efeitos são codificados por um proto-oncogene denominado c-Fms ou M-CSFR (WOOLFOORD; ROTHWELL; ROHSCHNEIDER, 1985). Segundo Mizukami *et al.* (2002) o RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B*) interage com os TRAFs (*TNF receptor-associated-factor*) resultando na ativação de NF- $\kappa$ B (fator nuclear Kappa B), c-Jun/JNK (NH2-terminal-cinase) e a sua cauda citoplasmática, associa-se com o Src-kinase associada a efeitos inibidores de apoptose nos osteoclastos.



A família do TRAF consiste em seis proteínas que servem como adaptadores citoplasmáticos que são aptos a interagir diretamente com os domínios intracelulares de receptores específicos, como por exemplo, os da família TNF. Essas proteínas atuam também como mediadores de sinalização (ARCH; THOMPSON, 1998). Além disso, o TRAF-6 apresenta-se como um componente fundamental na via de sinalização de RANK, uma vez que se torna um dos principais reguladores de NF- $\kappa$ B e JNK no processo de ativação realizado na presença de IL-1 (interleucina-1) (CAO *et al.*, 1996).

O RANK intracelular que ao interagir com o RANK-L induz o recrutamento e ativação dos TRAF (*cytoplasmatic tumor necrosis factor receptor*), mais especificamente o TRAF6, resultando em uma cascata de MAP, incluindo JNK/c-Jun ERK-1, ERK-2 e p38 além da via por NF- $\kappa$ B, Src e Akt. Logo, a via de maior importância está relacionada ao RANK no caso do fator de transcrição NF- $\kappa$ B que apresenta dímeros inativos no citosol os quais são ativados por meio da fosforilação da sua proteína inibitória I $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , I $\kappa$ B $\gamma$  e por fim BCL-3) por um complexo de proteínas cinases denominado de I $\kappa$ B cinase (IKK) resultando em uma translocação do fator NF- $\kappa$ B para o compartimento nuclear, o qual junto com o TRAF ativam cascatas de MAP cinases (MAPK), concomitantemente, a ativação de outros mediadores da cascata da MAPK que no fim resultam no recrutamento de três famílias distintas de MAPK como JNK/c-Jun, ERK-1 e ERK-2 assim como p38 cinases.

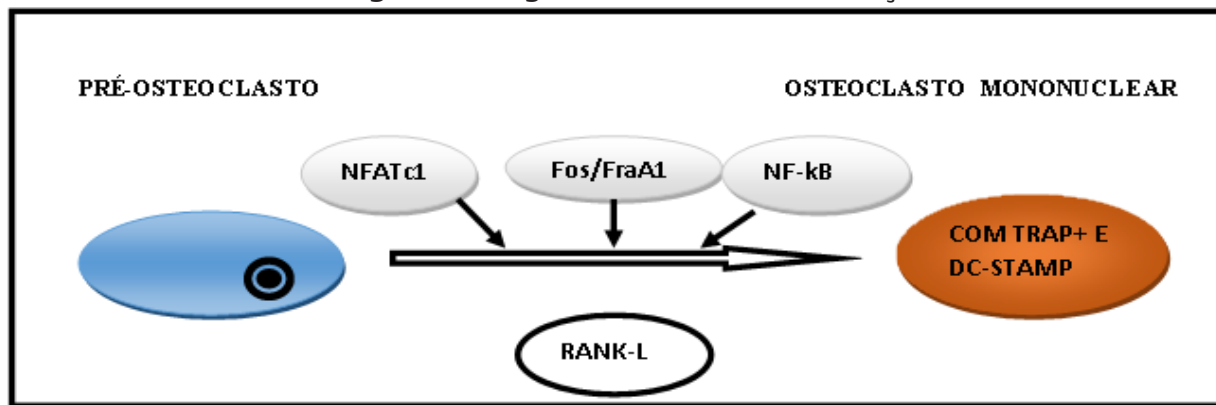
De acordo com Wong *et al.*, (1997), o p38-MAPK ativado e acompanhado de RANK pode fosforilar diretamente fatores como STAT-1, controlando assim a expressão de vários genes no intervalo da maturação dos osteoclastos. Já o JNK ativado facilita a fosforilação de c-Jun ao mesmo tempo em que ocorre o estímulo do fator AP-1 (*Activator protein-1*) formado tanto por resíduos proteicos Fos quanto os Jun, que detém grande importância na diferenciação das células precursoras que podem seguir no caso a via do tecido ósseo por estimulação através de RANK ou até mesmo a via imunológica pelos ligantes conectados com o receptor de membrana TLRs (*Toll-like receptors*). O ERK-1 e ERK-2 aptos a ativar outras porções do AP-1 e c-Fos, também são regulados via RANK, conforme ilustra a Figura 2.

Em primeiro lugar, observa-se que com o avanço tecnológico e científico descobriu-se a importância de fatores como DC-STAMP e NFATc1 (DE SOUZA FALONI *et al.*, 2011) como também Bcl8, IRF8 e Maf $\beta$  cujas atividades influenciam diretamente no desempenho da reabsorção dos osteoclastos assim como nos seus processos de diferenciação. De acordo, com Yagi *et al.* (2005), DC-STAMP é uma proteína transmembrana que pode ser isolada de células dendríticas pela ação do IL-4 em macrófagos como também osteoclastos resultando em duas características essenciais e de extrema importância: (1) manutenção dos marcadores de superfície essenciais para a diferenciação dos osteoclastos e (2) anulação dos osteoclastos multinucleados em uma situação de deficiência de DC-STAMP. Em virtude disso, conclui-se que o DC-STAMP é necessário para as reações de fusão célula a célula durante a maturação, todavia pouco no período de diferenciação dos osteoclastos, mas, além disso, a ausência da ação de fusão com o propósito de originar os osteoclastos multinucleados fez com que houvesse uma deleção na atividade de reabsorção dessas células, com um aumento da massa óssea, no entanto, já no caso de superexpressão de DC-STAMP nota-se um efeito antagonista ao anterior aumentando a velocidade da atividade de reabsorção pelos osteoclastos assim como a diminuição da massa óssea até que fossem atingidos níveis alarmantes.





Figura 2 - Segunda fase da diferenciação.



Fonte: os autores.

Em segundo lugar, de acordo com os experimentos realizados por Takayanagi *et al.* (2002), a osteoclastogênese é constantemente regulada pelo NFATc1 e AP-1 somando-se a estimulação da via RANK-L, uma vez que o fator NFATc1 se transfigura como um dos fatores mais importantes na maturação e diferenciação dos osteoclastos pois, regula a expressão de DC-STAMP. Simultaneamente, em um processo de retroalimentação positiva aumenta a sua própria síntese na medida em que são moduladas as concentrações de cálcio nos compartimentos celulares pelos canais de cálcio na membrana das células ósseas. Além disso, em casos de inibição do NFATc1, percebe-se um aumento da massa óssea, assim como a inibição dos osteoclastos.

No caso dos osteoclastos, torna-se indispensável a análise do NFATc1 (ou NFAT2) o qual é induzido durante a diferenciação dos osteoclastos uma vez que vários fatores de transcrição, hoje descobertos, se ligam com o NFATc1 durante a diferenciação dos osteoclastos como por exemplo o c-Fms e AP-1. Além disso, o RANK-L aumenta a estabilidade dos níveis de NFATc1 por meio da sua acetilação mediada pelo HAT (*histone acetyltransferase*) tendo como intermediário a ligação com PCAF, com o NFATc1 (KIM; KIM, 2014).

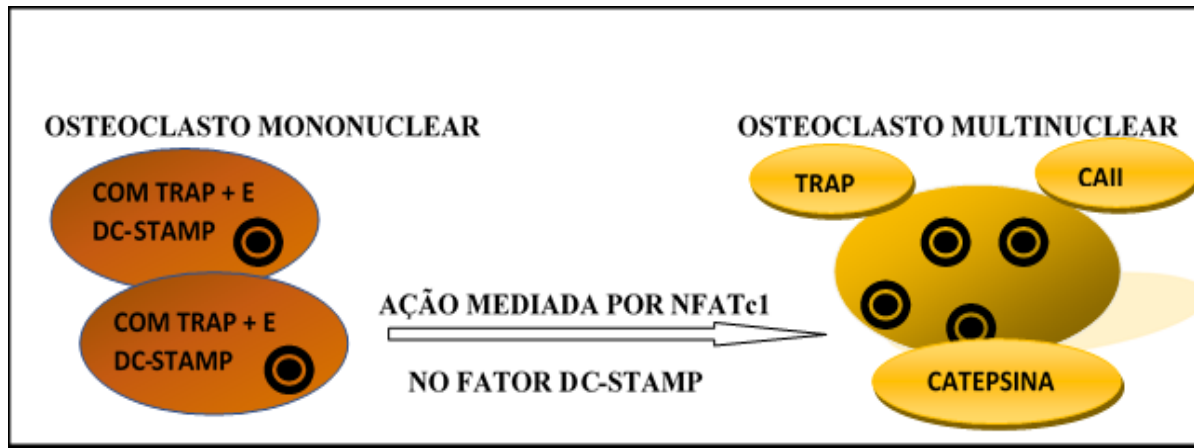
Durante as análises científicas sobre o NFATc1, faz-se constante a demonstração de que as proteínas NFAT são reguladas pelos níveis de cálcio nos compartimentos celulares assim como por componentes como a calcineurina. Nesse contexto, o RANK-L ativa o PLC- $\gamma$  que hidrolisa o PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-phosphate) com o propósito de formar IP3 (inositol-1,4,5-triphosphate) e também diacilglicerol (DAG). Com o aparecimento de IP3, tem-se a liberação de cálcio armazenado no retículo endoplasmático, o qual vai se ligar com a calmodulina que por fim estimula a "*calmodulin-dependent phosphate calcineurin*". A desfosforilação dos resíduos serina na NFATc1 pela calcineurina ativada promove uma translocação para o compartimento nuclear da NFATc1 assim como sua ativação (HOGAN *et al.*, 2003).

Pode-se afirmar que a ativação da via cálcio-calcineurina é um dos grandes reguladores do NFATc1 durante a osteoclastogênese.

De acordo com Bar-Shavit (2008), a principal função dos osteoclastos, células multinucleadas é a reabsorção, que pode ter início a partir da fusão de células mononucleadas. Com a formação da zona clara, ocorre a ligação do osteoclasto à matriz mineralizada do osso, havendo formação de um compartimento onde há liberação de ácidos e enzimas colagênicas, na região da borda em escova, resultando na dissolução e degradação orgânica da matriz finalizando na eliminação dos resíduos da reabsorção na corrente sanguínea ao mesmo tempo em que os osteoclastos são liberados da matriz, perdendo assim sua estru-

tura polarizada para que ocorra a movimentação dessas células para outras áreas de reabsorção em maior necessidade.

**Figura 3** - Terceira fase da diferenciação.



Fonte: os autores.

Os estudos mostram que os BPs possuem efeitos, principalmente, na HAP, inibindo ação dos íons de cálcio, influenciando nos cristais de HAP e, por fim na dissolução desses cristais, mas, apesar das diferenças observadas entre os compostos de BPs, a reação de ligação com o HAP que se deve ao complexo estrutural P-C-P foi descoberta quando a cadeia R1 foi circundada por um grupo hidroxila, que na posição R1 intensifica a afinidade dos BPs aos íons de cálcio, uma vez que, é formada uma ligação tripla e não mais dupla entre eles (BROZOSKI *et al.*, 2012) sugerindo assim que a ligação à HAP, torna-se comum aos diferentes BPs. De acordo com Nancollas *et al.* (2004), foi estabelecida uma ordem, analisando-se a potencialidade da ligação do BPs com a HAP de forma crescente, obtendo-se a seguinte sequência: clodronato < etinodrato < residronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < zoledronato. No mesmo experimento, descobriu-se que alterações em R1 provocam grandes mudanças na atividade e função dos BPs já no caso de mudanças em R2, poucas alterações foram identificadas.

Os BPs encontram-se ligados aos cristais de HAP, em virtude de um processo de absorção desses cristais para o fármaco. No entanto, com o aumento da concentração de BPs em uma solução, nota-se, concomitantemente um incremento de sua ligação com a HAP, até que seja atingida a saturação, que reflete na capacidade de absorção dos BPs nos cristais de HAP (ROGERS *et al.*, 2000). Por isto, pode-se afirmar que os diversos BPs apresentam uma específica intensidade de interação nesse mesmo processo de ligação, o que possibilita a elaboração de uma sequência para a análise da interação em pH 7,4: risedronato < zoledronato < ibandronato < alendronato. As pesquisas realizadas por Brozoski *et al.*, (2012), demonstram a existência de diferenças elétricas relacionadas ao átomo de nitrogênio no grupo R2, em pH 7,4, explicando também as diferenças da força de ligação desses fármacos com a HAP. Nesse ínterim, quando o BP se liga a HAP o átomo de nitrogênio confere uma diferença elétrica na sua superfície mineral, no caso de uma positividade elétrica, como por exemplo no uso do alendronato, ibandronato e zoledronato, esses fármacos criam uma superfície positiva no HAP, que pode atrair e se ligar com outros BPs carregados negativamente. Já no caso contrário, tendo-se uma superfície negativa, por causa do residronato, essa carga elétrica surpreendentemente limita o acúmulo de bifosfonatos na HAP.



No contexto nos mecanismos de ação dos BPs, pode-se inicialmente averiguar as reações provocadas por esses fármacos no metabolismo ósseo. Após a absorção dos BPs nos cristais, a alteração provocada na reabsorção óssea, deve-se à ação dos mesmos nas células clásticas, uma vez que durante o processo de reabsorção, o pH na lacuna erigida pelos osteoclastos diminuiu em virtude da liberação dos BPs dos cristais de HAP, possibilitando uma conexão direta com essas células, as quais vão sofrer modificações intracelulares específicas mas principalmente na sua conformação estrutural em virtude de mudanças no seus anéis de actina assim como no seu citoesqueleto. Essas modificações resultarão na sua inibição, assim como, na diminuição significativa do processo de reabsorção no metabolismo ósseo (THOMPSON *et al.*, 2006). BPs não nitrogenados, como o edritonato e clodronato, encontram-se relacionados à uma molécula específica análoga ao ATP importante no processo de ativação de aminoácidos no período de síntese proteica, tendo importante relação com a atividade do aminoacil-tRNA, e essas alterações vão provocar a morte por apoptose de várias células (ROGERS *et al.*, 1994). No caso dos BPs nitrogenados, foi essencial focar os estudos na via do mevalonato, responsável pela síntese de colesterol assim como outros esteroides. Além disso, várias enzimas dessa via, como por exemplo a isopentenil pirofosfato (IPP), farnesil difosfato sintase (FPPS), assim como o GGPP utilizam isoprenoides difosfato como substrato. Todavia, os BPs nitrogenados funcionam como um determinado substrato análogo aos isoprenoides difosfato, afetando em alguns casos, não todos, a esqualeno sintase em uma via de inibição (AMIM; CORNELL; BILDER, 1996). A enzima peroxissomal FPPs, torna-se um dos principais fatores que serão inibidos pela ação dos mais variados complexos de BPs nitrogenados (CHAVES *et al.*, 2018). Nesse ínterim, a inibição de FPPS resulta no bloqueio da via de síntese do FPP (*farnesyl pyrophosphate*), levando assim uma diminuição nos seus níveis de concentração os quais são fundamentais para a fabricação de GGPP por meio da enzima GGPP sintase, além de que, tanto o FPP quanto o GGPP são metabolitos de isoprenoides necessários para a prenilação de pequenas GTPases, essencial para os osteoclastos, e com base, na inibição de FPP e GGPP será observado o acúmulo da forma não prenilizada dessas GTPases, as quais vão gerar uma específica inibição dos osteoclastos (ROGERS *et al.*, 2000). Além do mais, estudos recentes também indicam que a inibição do FPP sintase aumenta os níveis de uma substância denominada IPP (isopentenyl pyrophosphate) que é um antagonista da atividade da FPPs na via do mevalonato (THOMPSON *et al.*, 2006), e por fim, o acúmulo de IPP resulta na produção de um novo metabolito chamado de Appl, erigido pela condensação de adenosina monofosfato com o IPP, apto a causar a morte por apoptose dos osteoclastos pela inibição de adenina nucleotídeo translocase nas suas mitocôndrias (MONHIKKONEM *et al.*, 2006).

### **Efeitos colaterais dos BPs: osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos**

Os bifosfonatos são comumente usados para o tratamento de doenças ósseas devido à sua atuação direta nos osteoclastos (PAPAPETROU, 2009). Porém, o uso dessa substância está associado a diversos efeitos colaterais como febre, alterações oculares, gastrointestinais, náuseas, toxicidade renal, reações de fase aguda, hipocalcemia, hipofosfatemia, alterações no sistema nervoso, MRONJ e osteonecrose da cabeça do fêmur (DIEL; BERGNER; GROT, 2007).

Como evidenciado por Diel, Bergner e Grot (2007), os efeitos adversos variam com o tipo de BP, a via de administração, a dose e o tempo de utilização. Quanto à via de administração, a via oral possui diferentes interações com as estruturas anatômicas quando



comparada à via intravenosa. Em relação ao tempo de utilização do medicamento, o uso contínuo por 3 anos ou mais aumenta a predisposição à MRONJ (DE SOUZA FALONI *et al.*, 2011). Por isso, é de extrema importância que tais medicamentos tragam em suas bulas os efeitos adversos, para que seus usuários estejam esclarecidos a respeito da problemática que a classe dos BPs pode gerar.

O efeito colateral de maior interesse para a classe odontológica é a osteonecrose da maxila, da mandíbula ou de ambas. De acordo com Ruggiero *et al.* (2009; 2014; 2022), no Consenso da *American Society for Bone and Mineral Research*, a MRONJ é confirmada pelas 3 características descritas no quadro 2.

**Quadro 2** - Características para determinação de ocorrência de MRONJ (RUGGIERO *et al.*, 2022).

<b>Características a serem investigadas:</b>
1) Tratamento atual ou anterior com antirreabsortivo isoladamente ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos;
2) Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula intraoral ou extraoral em região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas;
3) Ausência de histórico de radioterapia ou doença metastática nos maxilares.

Fonte: os autores.

Cabe mencionar que em 2020, o Consenso Nacional Italiano determinou que para ser considerada como MRONJ, eram necessários apenas adequados exames clínico e radiográfico, sem a necessidade da presença de osso exposto por mais de 8 semanas ou que pudesse ser sondável por meio de fístulas intra ou extra-orais ósseas. Além disto, também preconizaram não realizar biópsias para comprovação do quadro de MRONJ, além de não considerarem necessária a presença de dor como sintoma essencial para o diagnóstico de MRONJ. Reforçaram também que não necessariamente um procedimento odontológico invasivo precederá a ocorrência da MRONJ (CAMPISI *et al.*, 2020). Deste modo, diferentemente da AAOMS, os italianos não consideram a presença de osso necrótico exposto na cavidade oral e/ou a presença de dor como condições imprescindíveis para o quadro ser classificado como uma MRONJ.

Dois anos depois do Consenso Italiano, no último Consenso da AAOMS (RUGGIERO *et al.*, 2022), foram mantidos sem modificações os métodos de classificação da MRONJ previamente estabelecidos. A AAOMS justificou que, pelo menos em parte, há características radiográficas que expõe ao risco de superestimativa da ocorrência e da frequência da MRONJ, ou seja, características comuns a outras patologias, o que pode levar a diagnósticos falso-positivos de MRONJ. Dentre estas patologias podem assemelhar-se à MRONJ: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cárie, patologias periapicais, odontalgia, neuralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite esclerosante crônica e distúrbios da articulação temporomandibular (ATM). Além disto, a cicatrização lenta, a presença de sequestro ósseo ou de osso exposto, podem acontecer em pacientes não expostos a agentes antirreabsortivos.

De acordo com as diferentes características clínicas, radiográficas e sintomas maxilares observadas diante do uso de BPs, a AAOMS manteve a classificação de estadios da MRONJ, traduzida no quadro 3:





### Quadro 3 - Estadiamento da MRONJ traduzido de Consenso da AAOMS realizado em 2022 (RUGGIERO et al. 2022).

Estádios da MRONJ
<p>Categoria de risco Paciente em uso ou que fez uso prévio de antirreabsortivos orais ou intravenosos, sem osso necrótico aparente.</p>
<p><b>Zero (0)</b> Sem evidência clínica de osso necrótico, com achados clínicos e sintomas inespecíficos, tais como: Sintomas: - Odontalgia não explicada por causa odontogênica - Dor óssea na mandíbula, que pode irradiar para região de articulação temporomandibular - Dor sinusal, que pode estar associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar - Função neurosensorial alterada Achados clínicos: - Mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crônica - Edema intra ou extraoral Achados radiográficos: - Reabsorção/perda óssea alveolar não atribuível à doença periodontal crônica - Alterações no padrão do osso trabecular que apresenta-se esclerótico, não havendo osso novo em alvéolos de extração - Osteoesclerose envolvendo o osso alveolar ou osso basilar circundante - Espessamento/esclerose da lâmina dura e diminuição do tamanho do ligamento periodontal.</p>
<p><b>Um (1)</b> Osso necrótico exposto em paciente assintomático e sem evidência de inflamação/infecção. Pacientes podem apresentar também achados radiográficos observados no estágio 0, localizado na região de osso alveolar.</p>
<p><b>Dois (2)</b> Osso necrótico exposto ou fístula que drenado osso, com evidência de inflamação/infecção. Pacientes podem apresentar também achados radiográficos observados no estágio 0, localizado na região de osso alveolar.</p>
<p><b>Três (3)</b> Osso necrótico exposto ou presença de fístula sondável, com evidência de infecção, sendo observadas uma ou mais das seguintes situações: - Osso necrótico exposto estendendo-se além da região do osso alveolar (na mandíbula: borda inferior e ramo; na maxila: seio e zigomático) - Fratura patológica - Fístula extra-oral - Osteólise estendendo-se até a borda inferior a mandíbula ou assoalho do seio.</p>

Fonte: os autores.

A fisiopatologia do processo de desenvolvimento da MRONJ ainda é pouco compreendida (ABRAHAMSEN, 2010). Acredita-se que devido ao uso prolongado de BPs, ocorra uma supressão ou redução excessiva da reabsorção óssea. Essa supressão pode variar em dependência da potência, da frequência, da dose e do tempo de uso dos BPs. Mesmo diante de microfissuras e da morte de osteócitos, o tecido ósseo não é eficientemente removido pelos osteoclastos suprimidos pelos BPs. Além disto, considerando-se que a demanda por remodelação nos ossos maxilares é mais elevada que no restante do organismo, tudo culmina na necrose tecidual (DE SOUZA FALONI et al., 2011; CHAVES et al., 2018). São considerados relevantes fatores pré-disponentes à MRONJ: a citotoxicidade dos BPs às células epiteliais, a predisposição genética, a resposta imune deficiente, o uso de anti-



angiogênicos, a terapia com corticosteroides, o hipertireoidismo, o diabetes e deficiências nutricionais. A infecção é um fator importante para tentar explicar a ocorrência de MRONJ principalmente nos maxilares. A mucosa oral é fina e quando suas células são afetadas pelos BPs, podem mais facilmente sofrer ruptura, seja diante de pequenos traumas (como próteses mal adaptadas) ou diante de procedimentos cirúrgicos mais invasivos. A presença de exostoses ósseas (tórus lingual e tórus palatino) representa um fator de risco local. Um outro fator pré-disponente a ser considerado é o grande número de microorganismos que habitam a cavidade oral. Eles podem variar de um indivíduo para outro, a depender das condições da saúde oral dos mesmos (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2017). A MRONJ é frequentemente associada à infecção oral por *Actinomyces spp* (UYANNE, CALHOUN *et al.*, 2014; RUSSMUELLER *et al.*, 2016).

### **Redução do risco de ocorrência da MRONJ**

Apesar de relativamente rara, a MRONJ tem difícil resolução sendo frequentemente acompanhada de perda dentária e de grandes defeitos ósseos resultantes da ressecção parcial ou completa de maxila e/ou de mandíbula, muitas vezes, sem possibilidade de reabilitação por implantes dentários ou próteses, o que reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes (BAUER *et al.*, 2012).

Considerando-se esses dados, visitas ao cirurgião-dentista têm sido recomendadas previamente ao tratamento com BPs (MOURÃO *et al.*, 2013) e devem ser indicadas pelos médicos prescritores de medicamentos associados à MRONJ. Em grande parte dos casos, a MRONJ é desencadeada por quadros infecciosos e/ou traumas aos tecidos orais. Deste modo, o protocolo preventivo deve incluir a avaliação clínica e imaginológica oral antes do tratamento com BPs ser iniciado para eliminar focos de infecção e fatores traumáticos. Durante algum tempo foi realizado o monitoramento dos níveis sérios do CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I - resultante da degradação do colágeno tipo I na reabsorção óssea), a fim de tentar estimar a atividade de osteoclastos no organismo, ou seja, as taxas de remodelação óssea (RUOCCO-VETUCCI; FALONI; FAEDA, 2019). Porém, devido a variações no CTX em casos de neoplasias ósseas, ele não tem mais sido considerado um preditor definitivo de MRONJ. Além da atuação médico e do cirurgião-dentista, é imprescindível a orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a MRONJ, deste modo eles passam a ser parte ativa nos cuidados e prevenção da doença (BORTOLINI, 2009). A AAOMS enfatiza a importância do trabalho em equipe com participação de médicos, cirurgiões-dentistas e pacientes, quando da prescrição e do uso de BPs (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Pacientes que utilizam os BPs oralmente são considerados de baixo risco em comparação a pacientes com câncer e que recebem tratamento intravenoso mensal com BPs, o que aumenta significativamente o risco de MRONJ. Deste modo, durante o tratamento com BPs (ênfatizando-se os intravenosos), deve ser mantida uma boa saúde oral e todos os procedimentos invasivos devem ser evitados. Apesar da incidência de MRONJ estar relacionada principalmente aos BPs intravenosos, há um grande número de pacientes em tratamento de osteoporose, que usam os BPs orais por um longo período, o que também pode levar à MRONJ, já que o tempo de uso é um dos fatores de risco. Os fatores de risco odontológicos para MRONJ incluem principalmente extrações dentárias, colocação de implantes ossointegráveis, inserção de biomateriais e cirurgia periodontal envolvendo lesões ósseas (PAS-SERI; BÉRTOLO; ABUABARA, 2011). Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da MRONJ, procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BPs devem ser evitados.



Os pacientes devem ser avaliados clínica e radiograficamente, de preferência antes do início da terapêutica farmacológica. O tratamento odontológico que inclui profilaxia, controle de cáries, restaurações, tratamento endodôntico não cirúrgico e procedimentos cirúrgicos deve ser realizados previamente ao início da terapia com BPs. Dentes com pobre prognóstico necessitam ser removidos. Prótese totais e/ou parciais devem ser avaliadas e ajustadas de modo a não traumatizar a mucosa oral (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Anteriormente, pacientes usuários de BPs há mais de três anos deviam interromper o uso do medicamento caso necessitassem de intervenção cirúrgico-odontológica. A interrupção era realizada com três meses de antecedência e o uso era retomado após completo reparo da ferida cirúrgica (FERREIRA-JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007). Porém, a conduta foi questionada e não houve consenso entre os membros que participaram da elaboração do "Position Paper da AAOMS 2022". As justificativas para não se utilizar o "drugs holiday" são várias. Uma delas consiste no fato dos BPs poderem permanecer no organismo por cerca de 5 a 10 anos. Além disto, a suspensão pode levar ao risco de fraturas ou mesmo colocar em risco a vida do paciente, principalmente daqueles em tratamento oncológico. Cabe ressaltar que além dos medicamentos associados à MRONJ, outros medicamentos (especialmente quimioterápicos, esteroides ou anti-

angiogênicos) podem determinar algum grau de infecção/ inflamação subjacente à ferida cirúrgica (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Caso a intervenção cirúrgica não seja eletiva, para minimizar o risco de MRONJ, procedimentos cirúrgicos devem ser realizados de modo minimamente traumático, com prescrição de antibióticos, enxaguatórios bucais, sutura oclusiva na região de extração de modo a permitir reparo por primeira intenção, além de higiene bucal adequada. Sempre é indicado maximizar a saúde geral do paciente. Embora nenhuma estratégia individual ou conjunto de estratégias elimine todos os riscos de MRONJ, os procedimentos visando mitigar o risco são recomendados (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Para prevenção, os pacientes devem receber orientação quanto à possibilidade de desenvolvimento de MRONJ. Quando há necessidade de algum procedimento cirúrgico, alguns autores sugerem que os indivíduos assinem um termo de ciência de riscos concordando com o tratamento. O protocolo para a prevenção da MRONJ, recomendado pela AAOMS (RUGGIERO *et al.*, 2022) adicionado da terapia adjuvante preconizada por Tartaroti *et al.* (2020) está apresentado no Quadro 4.

De acordo com Tartaroti *et al.* (2020), diante da necessidade de tratamentos mais invasivos durante a terapia com antirreabsortivos, seja em caso de patologias malignas ou não, em pacientes de risco, a antibioticoterapia preventiva pode ser feita com 500mg de Amoxicilina ou 400mg Ampicilina ou 300mg de Clindamicina, 24h antes do procedimento.

Apesar de terapias adjuvantes não serem preconizadas pela AAOMS, em estudos de séries de casos ou mesmo em casos clínicos isolados tem se observado benefícios do laser. Assim, tanto na prevenção, quanto no tratamento da MRONJ, o laser tem sido empregado com êxito (TARTAROTI *et al.*, 2020).



**Quadro 4** - Estratégias para a redução de risco da MRONJ, segundo a AAOMS (RUGGIERO *et al.*, 2022), complementadas com estudo de Tartaroti\* *et al.* (2020).

Previamente a terapia antirreabsortiva		Durante a terapia antirreabsortiva	
Patologia não maligna	Patologia maligna	Patologia não maligna	Patologia maligna
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oriente o paciente sobre os potenciais riscos associados ao uso prolongado de antirreabsortivos</li> <li>- A otimização da saúde bucal pode ocorrer simultaneamente ao uso do antirreabsortivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oriente os pacientes sobre o maior risco de MRONJ e a importância do atendimento odontológico regular</li> <li>- Otimização da saúde bucal deve acontecer antes do início dos antirreabsortivos, se as condições sistêmicas permitirem (extração de dente sem possibilidades de ser restaurado ou dente com mau prognóstico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhuma alteração do plano operatório para a maioria dos pacientes</li> <li>- Em caso de extração dentária não eletiva: considerar esquema de medicação, duração da terapia, comorbidades, uso de outras medicações (quimioterapia, esteróides ou antiangiogênicos), grau de infecção/inflamação subjacente à cirurgia e extensão da cirurgia a ser realizada</li> <li>- *Prescrever antibiótico via oral</li> <li>- *Realizar cirurgia menos traumática possível</li> <li>- *Realizar o protocolo preventivo de aPDT imediatamente após a extração dentária</li> <li>- *Realizar sutura oclusiva</li> <li>- *Caso o reparo não aconteça conforme o esperado, utilizar aPDT semanalmente até completo reparo.</li> <li>- *Se o paciente apresenta dor e edema pós- operatório, a fotobiomodulação deve ser realizada até completa remissão dos sinais e sintomas.</li> <li>- *Orientação sobre a importância da higiene oral e bochechos diários com digluconato de clorexidina 0,12%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientar o paciente sobre o maior risco de MRONJ no cenário de doença maligna</li> <li>- Orientar o paciente sobre a importância da prevenção e cuidados dentários regulares</li> <li>- Evitar cirurgias orais</li> <li>- Considerar técnicas de sepultamento de raízes com tratamento endodôntico para evitar extrações</li> <li>- Contraindicar implantes dentários</li> <li>- Não interromper o uso dos antirreabsortivos</li> <li>- Em caso de extração dentária não eletiva: considerar esquema de medicação, duração da terapia, comorbidades, uso de outras medicações (quimioterapia, esteróides ou antiangiogênicos), grau de infecção/inflamação subjacente à cirurgia e extensão da cirurgia a ser realizada</li> <li>- *Prescrever antibiótico via oral</li> <li>- *Realizar cirurgia o menos traumática possível</li> <li>- *Realizar o protocolo preventivo de aPDT imediatamente após a extração dentária</li> <li>- *Realizar sutura oclusiva</li> <li>- *Caso o reparo não aconteça conforme o esperado, utilizar aPDT semanalmente até completo reparo</li> <li>- *Se o paciente apresenta dor e edema pós- operatório, a fotobiomodulação deve ser realizada até completa remissão dos sinais e sintomas</li> <li>- * Orientação sobre a importância da higiene oral e bochechos diários com digluconato de clorexidina 0,12%</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Ruggiero *et al.* (2022) e Tartaroti *et al.* (2020).





Segundo Tartaroti *et al.* (2020), para a prevenção da MRONJ em tratamentos cirúrgicos não eletivos realizados durante a terapia com antirreabsortivos (quadro 4), deve-se lançar mão da aPDT: laser vermelho associado à um agente fotossensibilizante - azul de metileno 0,01%. Após 5 minutos da colocação do fotossensibilizante, deve-se aplicar o laser vermelho, utilizando-se os seguintes parâmetros para irradiação: 660 nm de comprimento de onda do laser vermelho, área do feixe de laser de 0,028cm<sup>2</sup>, potência de 100mW, densidade de potência de 3,57W/cm<sup>2</sup>, tempo de exposição de 90s por ponto, densidade de energia de 321J/cm<sup>2</sup>, energia de 9J por ponto e energia total de 27J por sessão. Os autores sugerem pelo menos 3 pontos de aplicação no caso de um alvéolo: no centro da ferida e em dois outros pontos equidistantes. A irradiação deve ser repetida semanalmente até completo reparo cirúrgico.

Quando há queixa de dor ou sinais de edema pós-operatório deve-se empregar também a fotobiomodulação com laser infravermelho nos seguintes parâmetros: comprimento de onda de 808nm, potência de 100mW, área do feixe de laser de 0,028cm<sup>2</sup>, densidade de potência de 3,57W/cm<sup>2</sup>, tempo de exposição de 30s, densidade de 107 cm<sup>2</sup>, energia de 3J por ponto e energia total de 12J até a remissão dos sinais e sintomas (TARTAROTI *et al.*, 2020).

A ênfase para o tratamento dos pacientes que recebem BPs endovenosos é diminuir o risco de MRONJ, minimizando-se a necessidade de procedimentos cirúrgicos. Esses pacientes devem ser muito bem orientados quanto aos cuidados necessários à manutenção da saúde bucal e quanto aos métodos de higienização.

Como existe a suspeita de que o uso crônico de BPs associado a traumas pode desencadear infecções orais, exposição óssea e progressão para a MRONJ, torna-se indispensável que haja um sinergismo entre esses profissionais de saúde, com o intuito de informar ao paciente o risco-benefício de cada procedimento a ser realizado, como também as complicações possíveis desse tratamento (DOTTO; DOTTO, 2011).

### **Tratamento da MRONJ**

A AAOMS desenvolveu uma série de algoritmos de tratamento (cirúrgico e não cirúrgico) para agilizar a avaliação e o gerenciamento de estratégias para pacientes com MRONJ (Quadros 5, 6 e 7). A decisão segue o modelo compartilhado em que médico, cirurgião-dentista e paciente participam (RUGGIERO *et al.* 2022).

Durante a anamnese realizada na consulta odontológica, o cirurgião dentista deve questionar sobre doenças prévias e atuais do seu paciente. O conhecimento da MRONJ pelo dentista e a anamnese bem feita são muito relevantes para a prescrição dos exames complementares, o que contribui significativamente para o diagnóstico final de MRONJ (RUGGIERO *et al.*, 2022). Como preconizado pela AAOMS, a avaliação inicial do paciente para diagnóstico de MRONJ deve considerar diferentes aspectos como demonstra o Quadro 5 (traduzido de RUGGIERO *et al.*, 2022).

As decisões sobre realizar tratamento não cirúrgico ou cirúrgico devem ser pensadas para cada paciente em particular, respeitando individualmente as necessidades e condições do mesmo. Deve ser pesada a relação risco-benefício, incluindo sintomatologia e qualidade vida. O uso de exames de imagem é imprescindível para análise das lesões na tentativa de manutenção da integridade dos maxilares, de modo a permitir futura reabilitação quando necessária (RUGGIERO *et al.*, 2022).



**Quadro 5 - Avaliação inicial do paciente para diagnóstico de MRONJ, segundo a AAOMS (Traduzido de RUGGIERO *et al.*, 2022).**

Avaliação Inicial
Avaliação do histórico de saúde e exame clínico do paciente
Avaliação de radiografia panorâmica e exames de imagem tomográficos
Estabelecimento do estadiamento preliminar da MRONJ
Estabelecimento de medidas iniciais não cirúrgicas (Ex.: Bochechos com clorexidina, antibióticos e remoção de sequestros ósseos)
Reestabelecimento o estadiamento da MRONJ
Avaliação da doença: encontra-se estável ou em progressão?
Avaliação da necessidade e da possibilidade de cirurgia no paciente, considerando-se comorbidades médicas e hábitos sociais
Compartilhamento das decisões a serem tomadas com paciente, família e outros profissionais envolvidos, de modo a obter uma decisão conjunta:
1. Tratamento não- cirúrgico (Quadro 6)
2. Tratamento cirúrgico (Quadro 7)

A eficácia do tratamento não cirúrgico da MRONJ é documentada na literatura e suas estratégias podem ser úteis em todos os estádios da doença, principalmente quando comorbidades dificultam a realização de cirurgias. Por meio da terapia não cirúrgica, pode-se conseguir a estabilização da MRONJ ou até mesmo a cura em estágios mais precoces (RUGGIERO *et al.*, 2022).

De acordo com Taratori *et al.* (2020), quando realizada sequestrectomia (remoção de sequestro de osso necrótico com o mínimo trauma possível) deve-se realizar aPDT\* semanalmente até completo reparo. Manter a antibioticoterapia por 7 dias pós-operatórios. Quando houver dor ou edema pós-operatório realizar fotobiomodulação com irradiação com laser infra-vermelho extra ou intraoralmente até completa remissão dos sinais e sintomas. Os protocolos para aPDT e fotobiomodulação foram previamente descritos.

O Quadro 6 apresenta as estratégias de tratamento não cirúrgico preconizadas pela AAOMS (de acordo com o estadiamento) (RUGGIERO *et al.*, 2022) e por Tartaroti *et al.* (2020).

Embora o tratamento não cirúrgico seja mais conservador e evite mutilação estética e funcional do paciente, pacientes que permanecem refratários a ele ou que não conseguem manter a higiene adequada, podem se beneficiar do tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico mostra sucesso para todos os estádios da doença. Porém, nesse tratamento é realizada a remoção do osso necrótico até o aparecimento de tecido sangrante, ou seja, osso vital (RUGGIERO *et al.*, 2022). Em seguida, deve ser realizado o aplainamento das bordas irregulares a fim de evitar trauma e danos aos tecidos moles, com consequente risco de nova ocorrência de MRONJ (CAMPISI *et al.*, 2020).



**Quadro 6** - Tratamento não cirúrgico da MRONJ em diferentes estádios, segundo a AAOMS (Traduzido de RUGGIERO *et al.*, 2022) e Tartaroti *et al.* (2020)\*.

Tratamento não cirúrgico da MRONJ		
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Cuidado local com tecidos moles e osso exposto		
Prescrever bochechos antimicrobianos		
Remoção sequestros ósseos móveis		
	Antibiótico sistêmico	Antibiótico sistêmico (oral ou endovenoso)
	Controle de dor	Controle de dor
Possíveis desfechos:  1. Resolução da MRONJ  2. MRONJ estadio 1 estável → Continuar com tratamento não-cirúrgico  3. Progressão da MRONJ → Re-estadiar	Possíveis desfechos:  1. Resolução da MRONJ  2. Regressão da MRONJ para estadio 1 ou 2 estável → Continuar com tratamento não-cirúrgico  3. Progressão da MRONJ → Tratamento para estadio 3	Possíveis desfechos:  1. Resolução da MRONJ  2. MRONJ estadio 3 estável → Continuar com tratamento não- cirúrgico  3. Se houver progressão da condição médica → Tratamento cirúrgico
Quando realizada sequestrectomia (com o mínimo trauma possível) e remoção do osso necrótico, realizar aPDT* semanalmente até completo reparo. *Manter a antibioticoterapia por 7 dias pós-operatórios. *Quando houver dor ou edema pós-operatório realizar fotobiomodulação com laser infra-vermelho extra ou intraoralmente até completa remissão dos sinais e sintomas.		

Em caso de procedimento invasivo, a avaliação tomográfica e a análise radiográfica são de extrema importância para verificar se o reparo ósseo alveolar foi finalizado ou não. Devido à alteração na atividade reabsortiva dos osteoclastos e também devido à morte dos osteoclastos provocada pelos BPs, o processo de remodelação e, conseqüentemente, de reparo pode não ocorrer ou ocorrer de forma mais lenta. Considerando que as taxas de remodelação são mais elevadas nos ossos maxilares que nos demais ossos, vale reforçar mais uma vez a importância dos exames prévios e do histórico médico do paciente antes de qualquer intervenção mais invasiva (RUGGIERO *et al.*, 2022).

O Quadro 7 apresenta o tratamento cirúrgico da MRONJ em diferentes estádios, na mandíbula e na maxila, segundo a AAOMS (Traduzido de RUGGIERO *et al.*, 2022) e por Tartaroti *et al.* (2020).

Além das estratégias de tratamento da MRONJ preconizadas pela AAOMS (RUGGIERO *et al.*, 2022), os LASERS de baixa potência tem sido bastante utilizados como terapia adjuvante (RAZAVI *et al.*, 2022). A fotobiomodulação e a aPDT tem se mostrado promissoras no tratamento da MRONJ. O tratamento da MRONJ consiste em sessões de aPDT até que os sinais e sintomas de infecção tenham diminuído. Após a remoção do osso necrótico, seja



por esfoliação ou por meio de cirurgia para remoção, a aPDT é aplicada no interior da ferida cirúrgica, semanalmente, até a cicatrização. Tanto a aPDT, quanto à fotobiomodulação podem seguir os parâmetros previamente mencionados. Os antibióticos devem ser administrados no pré ou pós-operatório por não mais de 7 dias (TARTAROTI *et al.*, 2020).

**Quadro 7** - Tratamento cirúrgico da MRONJ em diferentes estádios, na mandíbula e na maxila, segundo a AAOMS (Traduzido de RUGGIERO *et al.*, 2022) e Tartaroti *et al.*, (2020)\*.

Tratamento cirúrgico da MRONJ					
Mandíbula			Maxila		
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Antibiótico sistêmico			Antibiótico sistêmico		
Doença localizada acima do canal mandibular	Doença localizada no canal da mandíbula ou acima dele, em mandíbula edêntula		Doença localizada abaixo do seio maxilar	Doença localizada no seio maxilar ou acima dele	
Ressecção segmental e aplainamento dos bordos ósseos*			Alveolectomia e aplainamento dos bordos ósseos*	Maxilectomia (parcial) e aplainamento dos bordos ósseos*	
Exames clínicos e radiográficos periódicos para checagem de reparo da lesão e de novos focos da MRONJ*					
*Realizar aPDT semanalmente até completo reparo. *Quando houver dor ou edema pós-operatório realizar fotobiomodulação com laser infra-vermelho extra ou intraoralmente até completa remissão dos sinais e sintomas.					

Além da fotobiomodulação e da aPDT, outras terapias adjuvantes (GOVAERTS *et al.*, 2020) tem sido propostas e utilizadas isoladas ou juntamente ao laser e/ou à cirurgia de remoção de osso necrótico: uso de membranas de fibrina rica em plaquetas e/ou leucócitos, ozonioterapia, câmara hiperbárica, teriparatida, vitamina E (tocoferol) e pentoxifilina (PENTOE) (KUN-DARBOIS; FAUVEL, 2021). Em todos os tipos de tratamentos, permanece a necessidade de orientação constante do paciente, com instruções de higiene oral, uso de bochechos, analgésicos para controle da dor e antibióticos quando necessário (KUN-DARBOIS; FAUVEL, 2021). No Consenso Italiano de 2020 (CAMPISI *et al.*, 2020) são sugeridos para tratamento de MRONJ, amoxicilina/ácido clavulânico (1000mg) e metronidazol (500mg), desde a véspera a cirurgia até o 10º dia pós-operatório, com substituição em caso de relato de alergia à penicilina. De acordo com Tartaroti *et al.* (2020), em casos de inflamação aguda ou de infecção severa, deve-se prescrever Amoxicilina 500mg ou Clindamicina 300mg (se houver relato de alergia à penicilina ou em casos de secreção supurativa persistente).

Apesar dos BPs apresentarem-se eficazes no tratamento de doenças relacionadas ao esqueleto humano, após uma análise minuciosa da literatura pode-se dizer que seu uso deve ser muito bem orientado pelo médico. O médico deve estabelecer um diálogo acessível





com o paciente sobre os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos, além de encaminhá-lo ao cirurgião-dentista. O dentista, outro profissional de grande importância, atuará na adequação da cavidade oral previamente ao tratamento com BPs e manutenção durante o tratamento com os antirreabsortivos. Além disto, as orientações do paciente pelo cirurgião-dentista, em relação aos cuidados com a sua saúde oral em casa e às visitas regulares ao consultório durante o tratamento, auxiliam na prevenção da MRONJ. Deste modo, juntos, médico e cirurgião-dentista devem orientar cuidadosamente o paciente a fim de que ele também faça parte dos cuidados preventivos da MRONJ ou do tratamento desta patologia quando já estabelecida.

### Conclusão

Os BPs reduzem a reabsorção óssea principalmente por inibir de forma direta os osteoclastos. Apesar de sua efetividade no tratamento de patologias ósseas, os BPs podem levar à osteonecrose dos maxilares (MRONJ). Mesmo diante de diversos tipos de tratamentos propostos na literatura, a MRONJ que é relativamente rara, ainda apresenta difícil resolução, o que aponta para a extrema relevância de sua prevenção, como; visitas ao cirurgião-dentista tem sido recomendada previamente ao tratamento com BPs; avaliação clínica e imaginológica oral antes do tratamento com BPs ser iniciado para evitar focos de infecção e fatores traumáticos e procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BPs deve ser evitados. O principal objetivo da atuação preventiva para os pacientes que apresentam risco, ou de tratamento para aqueles que já desenvolveram a MRONJ como é a preservação da qualidade de vida. Nesse contexto, a interação entre médicos, cirurgiões-dentistas e pacientes necessita ser melhor estabelecida, como a orientação ao paciente quanto ao tratamento com BPs e ao risco desenvolverem MRONJ. É importante também a orientação dos futuros profissionais das áreas médica e odontológica para que haja maior conhecimento dessa patologia, sua prevenção e tratamento.

### Referências

- ABRAHAMSEN, B. adverse effects of bisphosphonates. *Calcified tissue international*, v.86, n.6, p.421-35, 2010.
- ALHUSSAIN, A.; PEEL, S.; DEMPSTER, L.; CLOKIE, C.; AZARPAZHOOH. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v.73, n.6, p.1095-105, 2015.
- AL-MAWERI, SA; ALSHAMMARI, MN; ALHARBI, AR; BAHEIN, AA; ALHAJJ, MN; AL-SHAMIRI, HM; ALAHMARI, AW; DOUMANI, M. Knowledge and opinion of Saudi dentists regarding dental treatment of patients undergoing bisphosphonates. *European Journal of Dentistry*, v.14, n.1, p.144-51, 2020.
- AL-SAMMAN, AA; AL-ANI, R; A cross-sectional survey on medication-related osteonecrosis of the jaws' knowledge and awareness in a sample of dental society. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v.47, n.6, p.926-31, 2019.
- AMIN, D; CORNELL, SA; BILDER, GE. 1-Hydroxy-3- (methylpentylamino)-propylidene-1,1-bisphosphonic acid as a potent inhibitor of squalene synthase. *Arzneimittel Forschung*, v.46, n.8, p.759-62, 1996.



ARANA-CHAVEZ, V; BRADACHIA-CORREA, V. *Biologia celular e tecidual para odontologia: moléculas, células e tecidos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012., p.328, 1. ed.

ASAGIRI, M; TAKAYNAGI, H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*, v.40, n.2, p.251-64, 2007.

BAR-SHAVIT, Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. *Autoimmunity*, v.41, n.3, p.195-203, 2008.

BAUER, JS; BECK, N; KIEFER, J; STOCHMANN, P; WICHMANN, M.; EITNER, S. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery*, v.40, n.3, p.277-82, 2012.

BORTOLINI, MP. Bifosfonatos na odontologia. 2009. p.41. (Odontologia) – Universidade de Tuiuti do Paraná.

BOYCE, BF; YAO, Z; XING, L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, v.19, n.3, p.171-80, 2009.

BROZOSKI, MA; TRAINA, AA; DEBONI, MCZ; MARQUES, MM; NACLÉRIO-HOMEM, MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.52, n.2, p.260-270, 2012.

BRUCKMOSER, E; PALAORO, M; LATZKO, L; SCHNABI, D; NEURURER, SB; JOHANNES, L. Choosing the right partner for medication related osteonecrosis of the jaw: what Central European dentists know. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n.9, p.4466, 2021.

BYRNE, PV; GUILBERT, LJ; STANLEY, ER. Distribution of cells bearing receptors for a colony-stimulating factor (CSF-1) in murine tissues. **Journal of Cell Biology**, v.91, p.848-53, 1981.

CAMPISI, G; MAUCERI, R; BERTOLDO, F; BETTINI, G; BIASOTTO, M; COLELLA, G; CONSOLO, U; FEDE, O; FAVIA, G; FUSCO, V; GABRIELE, M; CASTRO, A; MUZIO, L; MARCIANO, A; MASCITTI, M; MELETI, M; MIGNOGNA, MD; OTERI, G; PANZARELLA, V; UMBERTO, R; ANDREA, S; VESCOVI, P; MARCHETTI, C; BEDOGNI. Medication- related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus Update 2020. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n.16, 2020.

CASTRO, LFC; SILVA, ATA; CHUNG, MC. Bifosfonatos (BPs) como transportadores. osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Química Nova**, v.27, n.3, p.456-460, 2004. CHAVES, RAC; ORFÃO, AMA; JUNIOR, WB; QUEIROZ, TP; FALONI, AP. Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v.21, n.2, p.66-80, 2018.

CUMMINGS, SR; MARTIN, JS; MCCLUNG, MR; SIRIS, ES. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. **New England Journal of Medicine**, v.361, n 8, p.756-65, 2009.



DE SOUZA FALONI, AP; SCHOENMAKER, T; AZARI, A; KATCHBURIAN; CERRI, PS; VRIES, TJV; EVERTS, V. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential. **Calcified Tissue International**, v.88, n.1, p.63-74, 2011.

DIEL, IJ; BERGNER, R; GROT, KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. **The Journal of Supportive Oncology**, v.5, n.10, p. 475-82, 2007.

DOTTO M. L; DOTTO, AC. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia**, v.16, n.2, p.229-233, 2011.

ESCOBEDO, MP; GARCIA-CONSURGRA, L; GAY, S; ALVAREZ, L; OLAY, S; ASCANI, G; JUNQUERA, L. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antiresorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v.9, n.12, p. 1202-7, 2017.

FACCIO, R; TAKESHITA, S; ZALLONE, A; ROSS, FP; TEITELBAUM, SL. C-Fms and the  $\alpha\beta 3$  integrin collaborate during osteoclast differentiation. **Journal of Clinical Investigation**, v.111, n.5, p.749-58, 2003.

FERREIRA- JUNIOR, CD; CASADO, PL; BARBOZA, ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **Revista Periodontia**, v.17, n.4, p.24-30, 2007.

FIZAZI, K; CARDUCCI, M; SMITH, M; DAMIÃO, R; BROWN, J; KARSH, L; MILECKI, P; NEAL, C; RADER, M; WANG, H; JIANG, Q; TADROS, S; DANSEY, R; GOESSL, C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. **The Lancet**, v.377, n.9768, p.813-22, 2011.

GIOVANNACCI, I; MELETI, M; MANFREDI, M; MORTELLARO, C; LUCCHINA, AG; BONANINI, M; VESCOVI, P. Medication- related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery- triggered or implant presence- triggered osteonecrosis? **Journal of Craniofacial Surgery**, v.27, n.3, p.697-701, 2016.

GOVAERTS, D; PICCART, F; OCKMERMAN, A; COROPCIUC, R; POLITIS, C; JACOBS, R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. **Bone**, v.141, 2020.

GREEN, J; CLÉZARDIN, P. Mechanism of biphosphonate effects on osteoclast, tumor cell growth and metastasis. **American Journal of Clinical Oncology**, v.25, n.6, p.53-59, 2002.

HERNANDEZ S. V; JANÉ-SALA, E; PÉRES, RT; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos. **Avances en odontoestomatología**, v.28, n. 4, p.199- 209, 2012.

HOGAN, PG; CHEN, L; NARDONE, J; RAO, A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin and NFAT. **Genes & Development**, v.17, n.18, p.2205-32, 2003.

KIMMEL, D. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. **Journal of dental research**, v.86, n.11,



p.1022-33, 2007.

KIM, J. H; KIM, N. Regulation of NFATc1 in Osteoclast Differentiation. **Journal of Bone Metabolism**, v.21, n.4, p.233-41, 2014.

KUN-DARBOIS, JD; FAUVEL, F; Medication- related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: uptade and current management. **Morphologie**, v.105, n.349, p.170-87, 2021.

MARTINS, AS; CORREIA, JA; SALVADO, F; CALDAS, C; SANTOS, N; CAPELO, A; PALMELA, P. Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication- related osteonecrosis of the jaws- a retrospective cohort study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v.45, n.10, p.1736-42, 2017.

MIZUKAMI, J; TAKAESU, G; AKATSUKA, H; SAKURAI, H; NINOMIYA-TSUJI, J; MATSUMOTO, K; SAKURAI, K. Receptor activador of NFkB ligand (RANK-L) activates TAK1 mitogen-activated protein kinase through a signaling complex containing RANK, TAB2 and TRAF6. **Molecular and Cellular Biology**, v.22, n.4, p.992-1000, 2002.

MONKKONEN, H; AURIOLA, S; LEHENKARI, P; KELLINSALMI, M; HASSINEN, IE; VEPSALAINEN, J; MONKKONEN, J. A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen- containing bisphosphonates. **British Journal of Pharmacology**, v.147, n.4, p.437-45, 2006.

MOURÃO, CFAB; MOURA, AP; MANSO, JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**, v.42, n.2, p.113-117, 2013.

NANCOLLAS, GH; TANG, R; PHIPPS, RJ; HENNEMAN, Z; GULDE, S; WU,W; MANGOOD, U; RUSSEL, RGG; EBETINO, FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. **Bone**, v. 38, n.5, p.617-27, 2004.

NUNES, V; LOPES, B; LORDANI, RXF; ALVES, J; ROCHA, R; MACHADO, W; OLIVEIRA, L CBS. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares – uma revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v.20, n.3, 2010.

OSTA, LE; OSTA, BE; LAKIS, S; HENNEQUIN, M; OSTA, NE. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. **Supportive Care in Cancer**, v.23, n.9, p.2825-31, 2015.

OTOMO-CORGEL, J. Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. **Periodontology 2000**, v.59, n.1, p.111–39, 2012.

PAPAPETROU, PD. Bisphosphonate-associated adverse events. **Hormones**, v.8, n.2, p.96-110, 2009.

PASSERI, LA; BÉRTOLO, MB; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.51, n.4, p.401-7, 2011.



PAZ, FJS; PAIVA, THS; BARBOSA, KGN. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **Clínica e Pesquisa em Odontologia**, v.6, n.1, p.59-68, 2014.

PINTO, VMC. **Osteonecrose da mandíbula e/ou maxilas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos**. 2010. p.49. Pós-Graduação em Ciências (Oncologia)- Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2010.

PLOTKIN, L; MANOLAGAS, SC; BELLIDO, T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. **Bone**, v.39, n.3, p.443-52, 2006.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2012.

RAZAVI, V; JAFARI, A; VESCOVI, P; FEKRARAD, R. Efficacy of adjunctive photobiomodulation management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.40, n.12, p.777-91, 2022.

REID, IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. **Journal of Internal Medicine**, v.277, n.6, p.690-706, 2015.

ROGERS, M.J; GORDON, S; BENFORD, HL; COXON, FP; LUCKMAN, SP; MONKKONEN, J; FRITH, JC. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. **Cancer Supplement**, v.88, n.12, p.2961-78, 2000.

ROGERS, MJ; JI, X; RUSSEL, RG; BLACKBURN, G M; WILLIAMSON, MP; BAYLESS, AV; EBERTINO, FH; WATTS, DJ. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould dictyostelium discoideum. **Biochemical Journal**, v.303, n.1, p.303-11, 1994.

ROTH, P; STANLEY, ER. The biology of CSF-1 and its receptor. **Current topics in microbiology and immunology**, v.181, n.1, p.141-67, 1992.

RUGGIERO, SL; DODSON, TB; AGHALOO, T; CARLSON, RR; WARD, BB; KADEMANI, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.80, n.5, p.920-43, 2022.

RUGGIERO, SL; DODSON, TB; ASSAEL, LA; LANDESBERG, R; MARX, RE; MEHROTRA, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.67 n.5, p.2-12, 2009.

RUGGIERO, SL; DODSON, TB; FANTASIA, J; BOMDIA, 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. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.72, n.10, p.1938-56, 2014.





RUOCCO-VETUCCI, V; FALONI, APS; FAEDA, RS. Up of an Implant Supported Rehabilitation After Long-Term Use of Alendronate. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v.30, n.8, p.793-6, 2019.

RUSSMUELLER, G; SEEMANN, R; WEISS, K; STADLER, V; SPEISS, M; PERISANIDIS, C; FUE-REDER, T; WILLINGER, B; SULZBACHER, I; STEININGER, C. The association of medication-related osteonecrosis of the with Actinomyces spp. Infection. **Scientific Reports**, v.17, n.6, 2016.

SAFRIADI, F. Bone metastases and bone loss medical treatment in prostate cancer patients. **Acta medica Indonesiana**, v.45, n.1, 2013.

SENTÜRK, FM.; CIMEN, E; ÖNCÜL, TMA; C AMBAZOGLU, M. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Pakistan Medical Association**, v.66, n.7, p.880-3, 2016.

SOUZA, LN; SOUZA, ACRA; MARI, VFA; BORGES, APN; ALVARENGA, R. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária, e Cirurgia Maxilofacial**, v.50, n.4, p.229-36, 2009.

STREWLER, G. Awakened from sleep: dormancy in stem cells and bone metastases. **Bone**, v.1, p.3-5, 2004.

SUDA, T; TAKAHASHI, N; MARTIN, TJ. Modulation of osteoclast differentiation. **Endocrine Reviews**, v.13, n.1, p.66-80, 1992.

SUZUKI, K; TAKEYAMA, S; SAKAI, Y; YAMADA, S; SHINODA, H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. **Journal of pharmacological sciences**, v. 100, n.3, p. 189-94, 2006.

TAKAYANAGI, H; KIM, S; KOGA, T; NISHINA, H; ISHIKI, M; YOSHIDA, H; SAIURA, A; ISOBE, M; YOKOCHI, T; INOUSE, J; WAGNER, EF; MAK, TW; KODAMA, T; TANIGUCHI, T. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. **Developmental Cell**, v.3, n.6, p.889-901, 2002.

TARTAROTI, NC; MARQUES, MM; NACLÉRIO-HOMEM, MG; MIGLIORATI, CA; DEBONI, MCZ. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvante therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: case series and long-term follow-up. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.29, 2020.

THOMPSON, K; ROGERS, MJ; COXON, FP; CROCKETT, JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. **Molecular Pharmacology**, v.69, n.5, p.1624-32, 2006.

TUSHINSKI, RJ; OLIVER, IT; GUILBERT, LJ; TYNAN, PW; WARNER, JR; STANLEY, ER. Survival



of mononuclear phagocytes depends on a lineage- specific growth factor that the differentiated cells selectively destroy. **Cell Press**, v.28, n.1, p.71-81, 1982.

UYANNE, J; CALHOUN, CC; LE, AD. Antiresorptive drug- related osteonecrosis of the jaw. **Dental Clinics of North America**, v.58, n.2, p.369-84, 2013.

WOOLFORD, J; ROTHWELL, V; ROHRSCHEIDER, L. Characterization of the human c-fms gene product and its expression in cells of the monocyte–macrophage lineage. **Molecular and Cellular Biology**, v.5, n.12, p.3458–3466, 1985.

YAGI, M; MIYAMOTO, T; SAWATANI, Y; IWAMOTO, K; HOSOGANE, N; FUJITA, N; MORITA, K; NINOMIYA, K; SUZUKI, T; MIYAMOTO, K; OIKE, Y; TAKEYA, M; TOYAMA, Y; SUDA, T. DC-STAMP is essential for cell in osteoclast and foreign body giant cells. **Journal of Experimental Medicine**, v.202, n.3, p.345–51, 2002.

YONEDA, T; HAGINO, H; SUGIMOTO, T; OHTA, H; TAKAHASHI, S; SOEN, S; TAGUCHI, A; NAGATA, T; URADE, M; SHIBAHARA, T; TOYOSAWA, S. Antiresorptive agente- related osteonecrosis of the jaw: Position paper 2017 of the Japanese allied committee on osteonecrosis of the jaw. **Journal of bone and mineral metabolism**, v.35, n.1, p.6-19, 2017.