



## Uso de bifosfonatos e o risco de osteonecrose da mandíbula

Use of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw

Uso de bisfosfonatos y riesgo de osteonecrosis de la mandíbula

Bruno Pires Miranda<sup>1</sup>, Helba Pires Miranda<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Verificar se há evidências científicas que comprovem a relação entre o uso de bifosfonatos e a osteonecrose da mandíbula, bem como que outros fatores de risco podem estar envolvidos. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, incluindo estudos clínicos, randomizados, retrospectivos e prospectivos realizados a partir de 2016 para verificar as evidências científicas recentes que investigaram se os bifosfonatos aumentam o risco do surgimento de osteonecrose da mandíbula. Foram utilizados apenas artigos científicos, indexados nas bases de dados Medline/PubMed; IBECs, Lilacs e BBO-Odontologia. **Resultados:** Foram encontrados oito estudos que atenderam aos critérios de inclusão, permitindo constatar que a literatura sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos continua escassa em estudos clínicos randomizados com grupos controles. Porém, já há evidências suficientes que indicam haver esse risco, estando principalmente relacionados com o uso de bifosfonatos de uso intravenoso associado à ocorrência de trauma cirúrgico dentoalveolar, não apenas pelo uso exclusivo do medicamento. **Considerações finais:** Alerta-se aos profissionais de saúde que devem indicar aos pacientes que venham a necessitar de terapia com bifosfonatos que, antes de iniciar tal tratamento, busquem por cirurgiões-dentistas para profilaxia dentária e realizem as intervenções odontológicas que se façam necessárias, evitando ter que realizá-las enquanto estiverem em tratamento com esses medicamentos.

**Palavras-chave:** Osteonecrose da mandíbula, Bifosfonatos, Saúde pública, Odontologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To verify whether there is scientific evidence proving the relationship between the use of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw, as well as what other risk factors may be involved. **Methods:** Integrative literature review, including clinical, randomized, retrospective and prospective studies carried out from 2016 to verify recent scientific evidence that investigated whether bisphosphonates increase the risk of osteonecrosis of the jaw. Only scientific articles indexed in Medline/PubMed databases were used; IBECs, Lilacs and BBO-Dentistry. **Results:** Eight studies were found that met the inclusion criteria, showing that the literature on osteonecrosis of the mandible related to bisphosphonates remains scarce in randomized clinical studies with control groups. However, there is already enough evidence to indicate that this risk exists, being mainly related to the use of intravenous bisphosphonates associated with the occurrence of dentoalveolar surgical trauma, not just due to the exclusive use of the drug. **Final considerations:** Health professionals are warned that they should indicate to patients who may need therapy with bisphosphonates that, before starting such treatment, they seek dental surgeons for dental prophylaxis and carry out the necessary dental interventions, avoiding having to carry them out while they are being treated with these drugs.

**Keywords:** Osteonecrosis of the jaw, Bisphosphonates, Public health, Dentistry.

<sup>1</sup> Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio De Janeiro - RJ.

<sup>2</sup> Universidade Salgado de Oliveira (UNIVERSO), Niterói - RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comprobar si existe evidencia científica que acredite la relación entre el uso de bisfosfonatos y la osteonecrosis de la mandíbula. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura, incluidos estudios clínicos, aleatorizados, retrospectivos y prospectivos realizados desde 2016 para verificar la evidencia científica reciente que investigó si los bisfosfonatos aumentan el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Solo se utilizaron artículos científicos, indexados en las bases de datos Medline/PubMed; IBECs, Lilas y BBO-Odontología. **Resultados:** Se encontraron ocho estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, lo que demuestra que la literatura sobre la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con los bisfosfonatos sigue siendo escasa en estudios clínicos aleatorizados con grupos de control. Sin embargo, ya existe evidencia suficiente para indicar que este riesgo existe, relacionándose principalmente con el uso de bisfosfonatos intravenosos asociado a la ocurrencia de traumatismos quirúrgicos dentoalveolares, no solo por el uso exclusivo del fármaco. **Consideraciones finales:** Se advierte a los profesionales de la salud que deben indicar a los pacientes que puedan necesitar terapia con bisfosfonatos que, antes de iniciar dicho tratamiento, busquen cirujanos dentistas para la profilaxis dental y realicen las intervenciones odontológicas necesarias, evitando tener que realizarlas mientras están siendo tratado con estos medicamentos.

**Palabras clave:** Osteonecrosis de la mandíbula, Bisfosfonatos, Salud pública, Odontología.

## INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são medicamentos que funcionam como análogos estruturais estáveis do pirofosfato, objetivando suprimir a atividade dos osteoclastos, reduzindo da reabsorção óssea. São essenciais no tratamento da osteoporose e de alguns tipos de câncer (ALDHALAAN NA, et al, 2020; ALRAHABI MK e GHABBANI HM, 2018; BETH-TASDOGAN NH, et al., 2017). Reduzem a renovação óssea e aprimoram sua densidade, melhorando a qualidade óssea. Também têm capacidade de reduzir o risco de fraturas osteoporóticas devido ao potente efeito na supressão da atividade osteoclástica, retardando o processo de remodelação e aumentando a densidade óssea, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No tratamento do câncer, são utilizados para prevenir metástases no sangue e nos gânglios linfáticos (ALDHALAAN NA, et al, 2020).

Porém, uma consequência rara do tratamento com bifosfonatos é a osteonecrose da mandíbula (ONJ - osteonecrosis of the jaw) relacionada a medicamentos (MRONJ - Medication-related osteonecrosis of the jaw), uma reação adversa grave que envolve a destruição progressiva do osso na mandíbula ou maxila (BETH-TASDOGAN NH, et al., 2017). A ONJ possui significativo potencial destrutivo, pois pode causar grandes deformidades na face dos pacientes. Pode resultar em defeitos funcionais e estéticos importantes, pois o tratamento geralmente envolve desbridamento e ressecção da área afetada (DE-FREITAS NR, et al., 2016).

A MRONJ foi relatada em consequência dos bifosfonatos pela primeira vez em 2003 (ALDHALAAN NA, et al, 2020; BETH-TASDOGAN NH, et al., 2017). Essa condição exclusiva é chamada de osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos (BRONJ - Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) (CALVANI F, et al., 2018). É caracterizada principalmente por osso exposto que não cicatriza (ALDHALAAN NA, et al, 2020).

Os exatos mecanismos subjacentes ao BRONJ ainda permanecem desconhecidos, mas sabe-se que essa condição é especialmente limitada à região da mandíbula. Isso ocorre porque em contraste com outros ossos, os da mandíbula (o processo alveolar e o periodonto) têm vascularidade e remodelação óssea relativamente altas devido ao estresse mecânico contínuo, que pode torná-los vulneráveis aos efeitos adversos dos medicamentos. As hipóteses propostas para explicar a localização de BRONJ incluem remodelação óssea alterada, inibição da angiogênese, microtrauma constante, supressão da imunidade inata ou adquirida e possíveis efeitos de inflamação ou infecção (BETH-TASDOGAN NH, et al., 2017).

Sobre a fisiopatologia da BRONJ, descobriu-se recentemente que uma dose muito baixa de bifosfonatos pode afetar significativamente a fisiologia dos fibroblastos, aumentando sua capacidade proliferativa e modulando a expressão de múltiplos genes envolvidos em seu crescimento e diferenciação (MANZANO-MORENO FJ, et al., 2019). Também descobriu-se que, após a administração, 50% dos bifosfonatos na

circulação ligam-se rapidamente ao fosfato de cálcio do osso e as duas formas (bifosfonatos ligados e livres) podem afetar as células que residem no osso, incluindo macrófagos, sendo que sua presença é mandatória para a consolidação óssea. Portanto, a inibição da viabilidade celular pode servir como etiologia de BRONJ (PATNTIRAPONG S, et al., 2019).

Ademais, como essas drogas interferem na formação de novos vasos sanguíneos, podem resultar em isquemia e ONJ (ALDHALAAN NA, et al, 2020), bem como acredita-se que possam aumentar o risco de falha do implante, periodontite e peri-implantite (CHRCANOVIC BR, et al., 2016). Mas este risco pode ser controlado avaliando a via e a duração da administração, visto que esse risco pode ser considerado dependente do tempo da dose (ALDHALAAN NA, et al, 2020).

A prevalência de BONJ varia de 0% a 28%, podendo ser desencadeada por exodontia e traumatismo (ALRAHABI MK e GHABBANI HM, 2018). Como a administração de bifosfonatos afeta múltiplos e diversos mediadores bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo, suspeita-se que desequilíbrios gerados pelas deficiências de vitamina D e cálcio, juntamente com suas múltiplas repercussões sistêmicas, em relação à administração desses fármacos, possam estar associados à ONJ (LEIZAOLA-CARDESA IO, et al., 2016).

Como medida preventiva, a triagem odontológica antes de iniciar qualquer tipo de medicamento relacionado a ONJ pode reduzir significativamente o risco de seu desenvolvimento (ALDHALAAN NA, et al, 2020). Portanto, pacientes com periodontite grave, submetidos a terapia com bifosfonatos intravenosos (por longos períodos) e submetidos a procedimentos cirúrgicos periodontais/peri-implantares mais invasivos (do tipo que possa promover trauma cirúrgico dentoalveolar superior) devem ser alertados sobre a possibilidade de desenvolver BRONJ após a terapia odontológica (CHAMBRONE L, 2016).

O objetivo do tratamento de pacientes com risco de desenvolver BRONJ ou com doença ativa é a preservação da qualidade de vida por meio do controle da dor, do manejo da infecção e da prevenção do desenvolvimento de novas áreas de necrose. O tratamento consiste na remoção cirúrgica do osso necrótico seguido de antibioticoterapia (CALVANI F, et al., 2018).

Ainda devido ao possível risco, recomenda-se que a doença periodontal seja tratada antes de iniciar o tratamento com bifosfonatos (KHAN AA, et al., 2017). A terapia de canal radicular, por exemplo, pode atrasar ou mesmo eliminar a necessidade de extração dentária, reduzindo o risco de BRONJ. Assim, este pode ser o melhor tratamento para dentes com doença pulpar e/ou periapical em pacientes em uso de bifosfonatos (ALRAHABI MK e GHABBANI HM, 2018). Como a probabilidade de desenvolvimento dessa condição pode ser reduzida por meio de cuidados odontológicos profiláticos e da manutenção de uma boa higiene bucal, o cirurgião-dentista, como parte de uma equipe multiprofissional, tem papel fundamental na prevenção do BRONJ (NICOLATOU-GALITIS O, et al., 2019).

Contudo, apesar do risco e de ser uma condição reconhecida pela comunidade científica, estudos realizados em um passado próximo não foram conclusivos em afirmar a relação exclusiva entre os bifosfonatos e a osteonecrose da mandíbula, nem se seu uso aumenta o risco de falha do implante, surgimento de periodontite e peri-implantite.

Chrcanovic BR, et al. (2016) analisaram os resultados de 18 publicações, mas não puderam confirmar que a inserção de implantes dentários em pacientes em uso de bifosfonatos afeta as taxas de falha dos implantes. Isso porque havia um número limitado de estudos publicados, todos caracterizados por um baixo nível de especificidade e a maioria lidando com um número limitado de casos sem grupo controle.

Em outro estudo, De-Freitas NR, et al. (2016) compararam 15 pesquisas com pacientes que receberam implantes dentários antes, durante ou após o tratamento com bifosfonatos, em comparação com pacientes saudáveis, analisando o aumento de falha e perda de implantes ou incidência de BRONJ. Os estudos incluíram um total de 1339 pacientes analisados, 3.748 implantes colocados, 152 perdas de implantes e 78 casos de BRONJ. Porém, os autores alegam que os resultados não foram conclusivos devido à falta de ensaios clínicos randomizados, sendo necessários novos estudos com maior tempo de seguimento para elucidar essas questões.

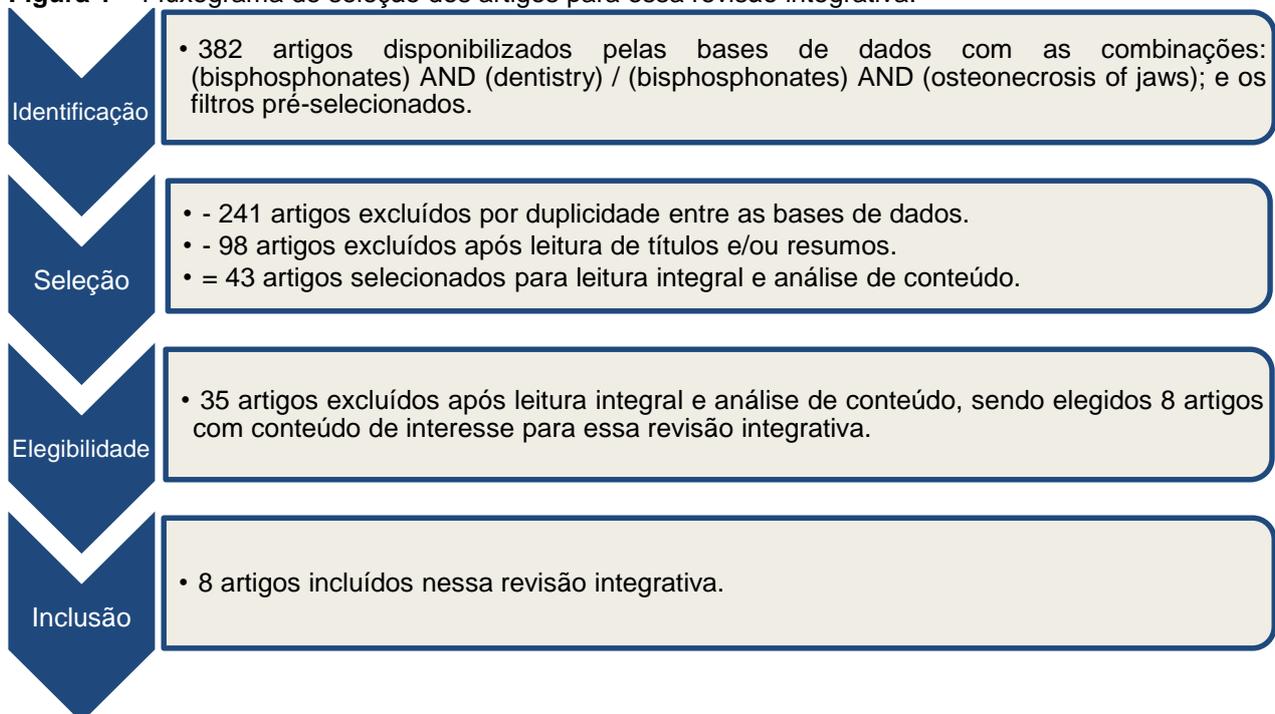
Mendes V, et al. (2019) também investigaram os resultados de revisões sistemáticas que avaliaram o impacto dos bifosfonatos nos implantes dentários e o risco de desenvolver BRONJ após a cirurgia de implante dentário. Os pesquisadores analisaram sete estudos, mas nenhum deles obteve pontuação máxima na avaliação da qualidade. De acordo com os resultados, os autores afirmam que as evidências científicas disponíveis demonstram que pacientes com histórico de uso de bifosfonatos não apresentam maior risco de falha do implante dentário ou perda óssea marginal em comparação com pacientes que não usaram esses medicamentos. Contudo, a literatura também sugere que pacientes que sofrem trauma cirúrgico durante a instalação de implantes dentários podem ser mais suscetíveis à BRONJ.

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo verificar se aumentaram as publicações sobre o tema nos últimos anos e se já há evidências científicas que possam comprovar efetivamente que os bifosfonatos aumentam o risco do surgimento de osteonecrose da mandíbula, bem como que outros fatores de risco podem estar envolvidos.

## MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, em estudos clínicos (randomizados ou não) ou observacionais (retrospectivos e/ou prospectivos) para verificar as evidências científicas relacionando bifosfonatos com o risco do surgimento de ONJ. Foram utilizados artigos científicos indexados nas bases de dados Medline (pesquisados através do PubMed); IBECs, Lilacs e BBO – Odontologia (pesquisados através da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS). O fluxograma abaixo mostra as etapas de seleção dos artigos.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos artigos para essa revisão integrativa.



**Fonte:** Miranda BP e Miranda HP, 2024.

Para encontrar os artigos foram utilizados seguintes descritores em inglês, juntamente com o operador booleano AND: (bisphosphonates) AND (dentistry) / (bisphosphonates) AND (osteonecrosis of jaws). Os filtros aplicados foram: serem artigos disponíveis integralmente; publicados a partir de 2016; em português, inglês ou espanhol; serem estudos clínicos ou observacionais. Foram descartados estudos realizados em animais. Também foram excluídos os relatos de caso, devido à amostra ser restrita a um ou poucos pacientes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados oito estudos, que se encontram descritos no **Quadro 1**, segundo seus autores e ano de publicação, tipo de estudo, número de pacientes total, número de pacientes que desenvolveram ONJ, se há ou não grupo controle e período de observação (retrospectivo ou prospectivo).

**Quadro 1** – Síntese dos estudos selecionados para essa revisão integrativa.

Autor(es)/Ano	Tipo de estudo	Nº de pacientes total	Nº de pacientes com ONJ	Grupo controle	Tempo de observação
Demircan e İşler., 2020	Prospectivo	40	20	Sim	- (estudo para identificação de biomarcadores)
Hasegawa et al., 2017	Retrospectivo não randomizado	1175	35	Não	8 anos
Manfredi et al., 2017	Longitudinal retrospectivo	156	17	Não	5 anos
Mücke et al., 2016	Prospectivo	253	40	Sim	6 anos
Pexe et al., 2018	Retrospectivo não randomizado	35	35	Não	10 anos
Quintana-González et al., 2019	Observacional transversal	304	24	Sim	5 anos
Shudo et al., 2018	Prospectivo	132	0	Não	3 meses
Taguchi et al., 2019	Prospectivo	3229	0	Sim	2 anos

Fonte: Miranda BP e Miranda HP, 2024.

Manfredi M, et al. (2017) objetivaram avaliar a incidência e os fatores de risco de ONJ em um grupo de pacientes tratados com ácido zoledrônico (um bifosfonato) para metástases ósseas de tumores sólidos, que foram inscritos em um programa odontológico preventivo. Dos 156 pacientes, 17 desenvolveram ONJ (10,89%). Verificou-se que doença periodontal grave, extração dentária e início do programa odontológico preventivo após o início da terapia com bifosfonato foram os únicos fatores que apresentaram associação significativa com a ocorrência de ONJ.

Assim, os autores conseguiram demonstrar a importância de iniciar a prevenção odontológica antes da exposição ao bifosfonato para redução da ocorrência de ONJ, especialmente em longo prazo. Portanto, recomendam o controle da doença periodontal e o aumento do tempo entre a extração do dente e a primeira administração de bifosfonato para reduzir o risco de desenvolvimento de ONJ.

Quintana-González M, et al. (2019) investigaram a correlação dos bifosfonatos com a ONJ e examinaram a condição geral em pacientes com a doença, por meio da densidade mineral óssea (DMO) e pontuação do osso trabecular e parâmetros de ultrassom no calcâneo, que podem estar envolvidos na patogênese.

Os resultados demonstraram que os pacientes com ONJ apresentaram maior comorbidade do que os do grupo controle, com maior prevalência de diabetes mellitus, câncer, artrite reumatoide, hipertireoidismo, doenças cardíacas, arritmias, insuficiência cardíaca e hipercolesterolemia.

Em consequência, o consumo de corticosteroides (orais e inalados), anticoagulantes, hipnóticos, bifosfonatos intravenosos e quimioterapia antineoplásica também foi maior entre os pacientes do grupo I. No entanto, entre os pacientes com ONJ, a porcentagem de bifosfonatos orais foi menor.

Com esses resultados, foi possível concluir que os pacientes com ONJ apresentaram maior comorbidade e maior consumo de medicamentos do que os pacientes do grupo controle, exceto bifosfonatos orais. Por outro lado, tanto a DMO quanto a ultrassonografia mostraram valores mais elevados em pacientes com ONJ do que nos controles. Os autores alegam que nem a quantidade nem a qualidade óssea em geral parecem ser afetadas na ONJ, e que seu mecanismo etiopatogênico é provavelmente outro.

Da mesma forma, também afirmam que os bifosfonatos orais não parecem estar entre os medicamentos envolvidos na origem e no desenvolvimento de ONJ, contudo, os bifosfonatos mais potentes e administrados por via intravenosa estão, embora não possam ser considerados independentemente da doença subjacente para a qual são administrados (QUINTANA-GONZÁLEZ M, et al., 2019).

Hasegawa T, et al. (2017) analisaram retrospectivamente os dados de 1.175 pacientes em uso de bifosfonatos submetidos à extração dentária, como o objetivo de investigar os fatores de risco em relação ao desenvolvimento de BRONJ. Os dados analisados revelaram que a amputação da raiz, extração de um único dente, perda óssea ou mobilidade dentária severa e uma ferida não fechada foram significativamente associados com aumento risco de desenvolver BRONJ.

Com isso, os pesquisadores recomendam a realização de uma técnica de extração dentária minimamente traumática, com remoção de quaisquer bordas ósseas e fechamento da ferida da mucosa como procedimentos padrão em pacientes em tratamento com bifosfonatos. Além disso, o estudo não encontrou nenhuma evidência que apoie a eficácia de um intervalo de curto prazo no uso de bifosfonatos orais pré-extração dentária para redução do risco de BRONJ.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Shudo A, et al. (2018), que partiram da premissa de ser controversa se a retirada dos bifosfonatos é necessária antes de procedimentos invasivos, como extração dentária, para prevenir a BRONJ. Assim, avaliaram a segurança clínica da continuação da terapia com bifosfonatos orais em pacientes submetidos à extração dentária. O estudo utilizou 132 pacientes em tratamento com bifosfonatos orais para a prevenção ou tratamento da osteoporose, que necessitavam de extração dentária. Todos foram tratados com um protocolo idêntico, que incluiu profilaxia antibiótica pré-operatória e não exigiu necessariamente o fechamento completo da ferida. Os pacientes foram divididos em grupos conforme a duração da administração de bifosfonatos.

Foram extraídos um total de 274 dentes e constatou-se que a terapia de longo prazo com bifosfonatos orais (acima de cinco anos) atrasou significativamente a cicatrização do alvéolo de extração em comparação com a administração do medicamento por menor período. Porém, a BRONJ não se desenvolveu em nenhum grupo. Também não houve prolongamento da cicatrização devido a fatores de risco sistêmicos, como administração de glicocorticoides e diabetes mellitus, assim como não houve surgimento de outros eventos esqueléticos adversos, como fratura óssea. Em conclusão, pode-se dizer que pacientes submetidos à extração dentária e em terapia contínua com bifosfonatos orais podem apresentar retardo na cicatrização do alvéolo de extração nos casos em que há prolongamento acima de cinco anos no período de tratamento, porém o risco de BRONJ é mínimo (SHUDO A, et al., 2018).

Ainda em relação ao risco de extração dentária e o surgimento de BRONJ, Taguchi A, et al. (2019) objetivaram elucidar a incidência verdadeira e suspeita de BRONJ nesses casos, avaliando um total de 3.229 indivíduos, divididos em dois grupos: 1.612 no grupo do ácido minodróico (bifosfonato) e 1.617 no grupo do raloxifeno (funcionando como controle – medicamento usado no tratamento da osteoporose). Nenhum caso de BRONJ estabelecido foi diagnosticado durante os 24 meses do estudo.

Todavia, a incidência de suspeita de BRONJ estágio 0 e/ou estágio 1 foi de 6,14 por 1000 pacientes-ano no grupo do ácido minodróico e 3,38 por 1000 pacientes-ano no grupo de raloxifeno. Mas, aproximadamente 50-60% das exposições ósseas que apareceram durante o estudo desapareceram na observação seguinte.

Com isso, os pesquisadores alegam que a incidência do risco de BRONJ após o tratamento com ácido minodróico foi menor do que a taxa de incidência esperada, de acordo com a literatura. Contudo, esse estudo possui duas limitações, que são o curto espaço de acompanhamento (apenas dois anos) e o fato de ter

utilizado um grupo de pacientes que se voluntariou para o estudo, o que indica que possuem maior interesse na saúde da cavidade oral (TAGUCHI A, et al., 2019). Esse fato se alinha com o resultado do estudo de Mücke T, et al. (2016), que indica que um maior cuidado com a saúde da cavidade oral ajuda na prevenção de BRONJ.

No estudo de Mücke T, et al. (2016) os pesquisadores investigaram o efeito preventivo de um tratamento profilático oral e maxilofacial para reduzir o surgimento de BRONJ em pacientes com câncer de próstata metastático (PC) tratados com ácido zoledrônico (4,0 mg intravenoso/mês). Foram avaliados 253 pacientes com PC apresentando metástases ósseas, randomizados prospectivamente. Todos receberam avaliações iniciais, incluindo tomografia panorâmica dentária. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o grupo A monitorado e tratado quando considerado necessário pelo dentista do paciente e reavaliado uma vez por ano (grupo controle). Já no grupo B, os pacientes foram monitorados e tratados, quando necessário, pelos autores em intervalos mais curtos, de 12 semanas.

Uma proporção significativamente maior de extrações dentárias foi realizada no grupo B em comparação com o grupo A. Foram diagnosticados 38 casos de BRONJ no grupo A contra apenas dois no grupo B. A terapia de extração foi o único fator de risco independente para BRONJ. Além da BRONJ, outras comorbidades também foram significativamente maiores no grupo A, como surgimento de cárie, osteíte apical, necessidade de tratamento endodôntico, peri-implantite, doença periodontal e extração dental.

Em conclusão, o tratamento preventivo oral e maxilofacial realizado antes da aplicação de bifosfonato combinado com acompanhamentos odontológicos no prazo de três meses reduz significativamente a ocorrência e o risco de BRONJ em pacientes com PC. Sendo assim, os autores recomendam que esta abordagem seja implementada nos algoritmos de tratamento específicos nos pacientes em tratamento com bifosfonatos (MÜCKE T, et al., 2016).

Demircan e Işler (2020) partiram da premissa de que existe relação entre as alterações dos marcadores séricos ósseos e as irregularidades esqueléticas e objetivaram descobrir se há algum distúrbio desses marcadores em pacientes tratados com bifosfonato que apresentaram ONJ. Para isso, obtiveram marcadores ósseos séricos e ensaios endócrinos relevantes em 20 pacientes com ONJ e em 20 voluntários saudáveis randomizados. O grupo ONJ foi de pacientes tratados com ácido zoledrônico, com suspensão do tratamento por pelo menos seis meses.

Os ensaios bioquímicos foram realizados em N-telopeptídeos de colágeno tipo I (NTX), fosfatase alcalina óssea específica (ALP), calcitonina, osteocalcina, hormônio da paratireoide intacto (PTH), T3, T4, TSH e vitamina D (Vit -D). De acordo com os resultados encontrados, nos pacientes do grupo ONJ, o nível de PTH se apresentou estatisticamente maior e os níveis de TSH, Vit-D, osteocalcina e NTX foram estatisticamente menores em comparação com o grupo controle. Com isso, concluíram que essas alterações nos níveis de PTH, Vit-D, TSH, osteocalcina e NTX podem ter um papel importante na fisiopatologia de BRONJ.

Já no estudo de Peixe et al. (2018), os autores avaliaram, retrospectivamente, casos de BRONJ, porém sem exposição óssea clínica. No total foram avaliados 35 prontuários e exames radiográficos de pacientes com o diagnóstico de BRONJ, mas apenas cinco casos foram incluídos no estudo, pois eram de interesse apenas aqueles sem exposição óssea clínica. Também foram excluídos pacientes tratados por meio de radioterapia de cabeça e pescoço.

Após a seleção dos cinco casos, identificou-se que todos eram do gênero feminino e o tipo de bifosfonato utilizado foi o Zometa, administrado de forma intravenosa, com o tempo médio de 114 meses. O estudo radiográfico detectou que a esclerose óssea foi a alteração mais encontrada, seguida de osteólise e anormalidades da lâmina dura e que a mandíbula foi mais afetada que a maxila.

Em conclusão, os pesquisadores afirmam que que pacientes com BRONJ, sem exposição óssea, apresentaram alterações radiográficas importantes, o que alerta para a importância da realização de uma análise radiográfica criteriosa em pacientes que fazem o uso desses medicamentos, no intuito de prevenir ou diagnosticar precocemente essas alterações ósseas.

Após essa pesquisa, constatou-se que apesar de a literatura sobre o risco de desenvolver BRONJ ter aumentado um pouco, ela continua escassa em estudos clínicos randomizados e com grupos controles. Porém, já há evidências suficientes que indicam haver esse risco. São necessários mais ensaios clínicos randomizados para fornecer dados que permitam estabelecer protocolos eficazes de tratamento em implantodontia para pacientes em uso de bifosfonatos, pois são raras as publicações nesse sentido. Ainda assim, pode-se constatar que um acompanhamento mais criterioso e rotineiro desses pacientes, bem como recomendações de cuidados com saúde geral da cavidade oral auxiliam na prevenção do surgimento de BRONJ.

Um fato que se fez evidente nessa pesquisa é que a condição sistêmica completa do paciente em uso de bifosfonatos deve ser levada em consideração, especialmente quando houver necessidade de procedimentos em implantodontia. Isso se torna relevante diante das evidências encontradas por Demircan e Işler (2020), que apontam que há relação entre alterações nos níveis de PTH, Vit-D, TSH, osteocalcina e NTX em pacientes em uso desses medicamentos, podendo essas alterações terem papel importante na fisiopatologia de BRONJ. Ainda que esses dados precisem ser confirmados por estudos futuros com um número maior de pacientes, sugere-se que clínicas médicas e odontológicas recomendem o uso de suplementos de vitamina D e cálcio para esses pacientes, sendo fundamental manter seus níveis adequados no sangue, visto estarem diretamente relacionados tanto à ONJ quanto a outros efeitos adversos.

Também se constatou que pacientes em tratamento com bifosfonatos, mesmo sem exposição óssea clínica (principal característica de ONJ), podem apresentar alterações importantes, entre elas a osteólise, anormalidades da lâmina dura e esclerose óssea. Sendo assim, quando forem se submeter a alguma intervenção odontológica, pacientes que fazem ou fizeram o uso de bifosfonatos (especialmente via intravenosa) devem ser submetidos a um exame radiográfico detalhado dos ossos maxilares, para verificar se apresentam algum tipo de alteração óssea.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ainda serem necessários mais estudos clínicos randomizados e com grupos controles, já há evidências suficientes que indicam haver o risco de BRONJ, em especial nas áreas posteriores da mandíbula, estando principalmente relacionados com o uso de bifosfonatos intravenosos associado à ocorrência de trauma cirúrgico dentoalveolar, não apenas pelo uso exclusivo do medicamento. Considerando-se os dados aqui reunidos, é razoável ter cautela durante o planejamento de implantodontia em pacientes em uso de bifosfonatos, devido ao risco de desenvolver BRONJ, bem como de ocorrer falha do implante. Portanto, como precaução, fica aqui um alerta aos profissionais de saúde, para que indiquem aos pacientes que venham a necessitar de terapia com bifosfonatos que, antes de iniciar tal tratamento, busquem por cirurgiões-dentistas para profilaxia dentária e realizem as intervenções odontológicas que se façam necessárias, evitando ter que realizá-las enquanto estiverem utilizando esses medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. ALDHALAAN NA, et al. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*, 2020; 12(2): 6944.
2. ALRAHABI MK e GHABBANI HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Medical Journal*, 2018; 39(3): 232-238.
3. BETH-TASDOGAN NH, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 10(10): CD012432.
4. CALVANI F, et al. Efficacy of bovine lactoferrin in the post-surgical treatment of patients suffering from bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an open-label study. *Biometals*, 2018; 31(3): 445-455.
5. CHAMBRONE L. Current status of the influence of osteoporosis on periodontology and implant dentistry. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2016; 23(6): 435-439.

6. CHRCANOVIC BR, et al. Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis. *Quintessence International*, 2016; 47(4): 329-342.
7. DE-FREITAS NR, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2016; 21(5): 644-651.
8. DEMIRCAN S e IŞLER SC. Changes in serological bone turnover markers in bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: A case control study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2020; 23(2): 154-158.
9. HASEGAWA T, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International*, 2017; 28(8): 2465-2473.
10. KHAN AA, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 2017; 20(1): 8-24.
11. LEIZAOLA-CARDESA IO, et al. Bisphosphonates, vitaminD, par-athyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2016; 21(2): 236-240.
12. MANFREDI M, et al. A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zole-dronic acid for bone metastases from solid tumors. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2017; 22(3): 342-348.
13. MANZANO-MORENO FJ, et al. Impact of bisphosphonates on the proliferation and gene expression of human fibroblasts. *International Journal of Medical Sciences*, 2019; 16(12): 1534-1540.
14. MENDES V, et al. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019; 48(3): 373-381.
15. MÜCKE T, et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2016; 44(10): 1689-1693.
16. NICOLATOU-GALITIS O, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2019; 127(2): 117-135.
17. PATNTIRAPONG S, et al. Inhibition of macrophage viability by bound and free bisphosphonates. *Acta Histochemical*, 2019; 121(4): 400-406.
18. PEXE M, et al. Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *Revista Salusvita*, 2018; 37(4): 867-878.
19. QUINTANA-GONZÁLEZ M, et al. Estado cualitativo y cuantitativo óseo generalizado en la osteonecrosis de maxilares. Efecto de los bifosfonatos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 2019; 11(2): 55-63.
20. SHUDO A, et al. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International*, 2018; 29(10): 2315-2321.
21. TAGUCHI A, et al. Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) research group. Incidence of osteonecrosis of the jaw in Japanese osteoporosis patients taking minodronic acid. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2019; 37(5): 886-892.