



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NOS TRATAMENTOS EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Camile Simioni
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NOS TRATAMENTOS EM
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Camile Simioni
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura

Setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta dissertação de mestrado só foi possível devido a fontes de apoio e incentivo constante sem os quais não se teria concretizado e aos quais eu sou imensamente grata.

Ao Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura, pela sua orientação, disponibilidade e apoio no desenvolvimento desta dissertação.

A todos os professores que me auxiliaram ao longo de toda minha trajetória de vida desde os primeiros anos de aprendizado.

Aos meus colegas e amigos que fizeram parte desta jornada de aprendizado cheia de desafios.

A minha família, principalmente meus pais e meus irmãos, pelo apoio e amor incondicional.

Ao meu noivo pelo carinho, dedicação e compreensão que fizeram a realização de muitos dos meus objetivos possíveis.

RESUMO

Os bifosfonatos são conhecidos por suprimir a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios esqueléticos caracterizados por reabsorção óssea excessiva, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e alguns tipos de cancro metastático. Usados inicialmente pela indústria química, os bifosfonatos na década de 1960 passaram a ser utilizados devido a sua capacidade de regular a mineralização óssea. Desde então, os bifosfonatos têm sido utilizados em humanos para farmacoterapia em várias doenças ósseas, com alguns usos *off-label*, mas as indicações aprovadas incluem tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, osteoporose em homens, hipercalcemia de malignidade, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, doença óssea de Paget, prevenção e tratamento de ossificação heterotópica após artroplastia total de quadril ou devido a lesão medular e neoplasias com metástase óssea. Os bifosfonatos podem ser divididos em nitrogenados e não nitrogenados, com os nitrogenados possuindo uma maior potência e também um maior risco para ocorrência de osteonecrose dos maxilares, um problema relacionado ao uso de bifosfonatos e procedimentos de medicina dentária, principalmente cirurgias e implantes dentais. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares é de 0,7% a 6,7% em pacientes em bifosfonatos endovenoso é 0,004% a 0,21% em pacientes em bifosfonato oral. Entre os casos de osteonecrose dos maxilares, 80% são acompanhados em oncologia e tratados com um bifosfonato injetável. O zoledronato é a molécula mais envolvida em 69% dos casos de osteonecrose dos maxilares por injeção, enquanto o alendronato fornece a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares para pacientes tratados por via oral.

Palavras-Chave: Bifosfonato; osteonecrose dos maxilares; zoledronato; alendronato.

ABSTRACT

Bisphosphonates are known to suppress osteoclast-mediated bone resorption and are widely used in the treatment of skeletal disorders characterized by excessive bone resorption, such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma, and some types of metastatic cancer. Initially used by the chemical industry, bisphosphonates in the 1960s began to be used due to their ability to regulate bone mineralization. Since then, Bisphosphonates have been used in humans for pharmacotherapy in various bone diseases, with some off-label uses, but approved indications include treatment of osteoporosis in postmenopausal women, osteoporosis in men, hypercalcemia of malignancy, treatment and prevention of glucocorticoids induced osteoporosis, Paget's disease of bone, prevention and treatment of heterotopic ossification after total hip arthroplasty or due to spinal cord injury and neoplasms with bone metastasis. Bisphosphonates can be divided into nitrogenous and non-nitrogenous, with nitrogenous ones having a greater potency and also a greater risk for osteonecrosis of the jaws, a problem related to the use of bisphosphonates and dental medicine procedures, mainly dental implant surgery. The risk of developing osteonecrosis of the jaw is 0.7% to 6.7% in patients on intravenous bisphosphonates and 0.004% to 0.21% in patients on oral bisphosphonates. Among the cases of osteonecrosis of the jaw, 80% are followed up in oncology and treated with an injectable bisphosphonate. Zoledronic acid is the molecule most involved in 69% of osteonecrosis of the jaws by injection, while alendronate provides the majority of osteonecrosis of the jaws for patients treated orally.

Key Words: Bisphosphonate; osteonecrosis of the jaws; zoledronate; alendronate.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	11
1- INTRODUÇÃO	13
2- OBJETIVO	17
3- METODOLOGIA	19
4- REVISÃO DA LITERATURA	21
4.1 O SURGIMENTO DOS BIFOSFONATOS	21
4.2 FARMACOLOGIA DOS BIFOSFONATOS	26
4.3 EFEITOS ADVERSOS	29
4.4 MECANISMO DE AÇÃO DOS BIFOSFONATOS E OSTEONECROSE DOS MAXILARES	32
4.4.1 <i>Bifosfonatos e implantes dentários</i>	41
4.5 ABORDAGEM A PACIENTES MEDICADOS COM BIFOSFONATOS NA ROTINA CLÍNICA	42
4.6 MARCADORES DA ATIVIDADE ÓSSEA	45
4.6.1 <i>Análise NTX</i>	46
4.6.2 <i>Análise CTX</i>	47
4.6.3 <i>Fosfatase Ácida Resistente ao Tartarato Tipo 5b (TRAP-5b)</i>	49
4.6.4 <i>Propeptídeo aminoterminal total do procolágeno tipo 1 (PINP)</i>	50
4.7 ABORDAGEM DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES	51
4.7.1 <i>Recomendações para exames imaginológicos</i>	53
5- CONCLUSÃO	55
6- BIBLIOGRAFIA	57

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Moléculas de pirofosfato e bifosfonato.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2: Efeitos inflamatórios e/ou citotóxicos de N-Bifosfonatos e da Via de Biossíntese do Colesterol.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 3: Mecanismos subjacentes à osteonecrose dos maxilares.....</i>	<i>39</i>

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Efeito dos Bifosfonatos intravenosos na angiogénese. 37

Tabela 2: Sinais clínicos e radiográficos da osteonecrose dos maxilares..... 40

LISTA DE SIGLAS

Sigla	Significado
ATP	Adenosina tri fosfato
CTX	Ligações cruzadas carboxil-terminal
FDA	Food and Drug Administration
FPPS	Farnesil pirofosfato sintase
GTP	Guanina tri fosfato
NTX	Ligações cruzadas de colagénio aminoterminal
P&G	Procter & Gamble
P1NP	Propeptídeo N-terminal sérico de procolagénio tipo I
PET	Tomografia por emissão de positrões
SRE	Eventos relacionados ao esqueleto
TC	Tomografia computadorizada
TRAP-5b	Fosfatase Ácida Resistente ao Tartarato Tipo 5b

1- INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população, a frequência de pacientes com muitos problemas associados a alterações físicas, em particular, mudanças no metabolismo ósseo tem aumentado nos consultórios de medicina dentária, sendo a osteoporose uma das principais doenças caracterizadas por baixa massa óssea e é frequentemente associada a envelhecimento em mulheres na pós-menopausa. É importante considerar os efeitos dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose no metabolismo ósseo. Esses medicamentos incluem vitaminas D e K, calcitonina, modulador seletivo do recetor de estrogênio, preparações de estrogênio e bifosfonatos (Capocci *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2017; Marx *et al.*, 2007; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Rogers *et al.*, 2020; Tsao *et al.*, 2013).

Os bifosfonatos são conhecidos por suprimir a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios esqueléticos caracterizados por reabsorção óssea excessiva, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e alguns tipos de cancro metastático. Essas substâncias têm a capacidade de se ligar ao tecido ósseo e permanecerem ligadas por longos períodos de tempo (Capocci *et al.*, 2014; Dal Prá *et al.*, 2017; Dickinson *et al.*, 2009; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Rodan & Fleisch, 1996; Santos *et al.*, 2020; Vescovi *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação dos bifosfonatos ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que eles podem inibir a atividade dos osteoclastos bem como alterar a cascata inflamatória e inibir a angiogénese. Os bifosfonatos podem ligar-se aos cristais de hidroxiapatita numa matriz óssea mineralizada tornando o osso mais resistente aos osteoclastos; eles também inibem a função dos osteoclastos e induzem apoptose nessas células, inibindo assim a remodelação óssea e, posteriormente, a renovação óssea é reduzida (Capocci *et al.*, 2014; Dal Prá *et al.*, 2017; Dickinson *et al.*, 2009; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Rodan & Fleisch, 1996; Santos *et al.*, 2020; Vescovi *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2021).

Podemos dividir os bifosfonatos em duas classes: os bifosfonatos nitrogenados e os bifosfonatos não nitrogenados, de acordo com o tipo de cadeia lateral ligada ao carbono central da molécula do bifosfonato. Os bifosfonatos não nitrogenados apresentam uma potência mais baixa e atuam inibindo a função das células osteoclásticas através de metabólitos tóxicos de adenosina trifosfato, enquanto os bifosfonatos nitrogenados, muito mais potentes na inibição da atividade das células osteoclásticas, inibem uma enzima da via biossintética do mevalonato chamada farnesil pirofosfato sintase, que por sua vez inibe a modificação enzimática de pequenas proteínas de ligação ao trifosfato de guanosina nos osteoclastos. Esta inibição acaba resultando numa inibição da função citoesquelética e da sinalização intracelular, prejudicando a atividade osteolítica e levando à apoptose dos osteoclastos (Hinson *et al.*, 2014; Kuroshima *et al.*, 2019; Matsumoto *et al.*, 2016; Olaleye *et al.*, 2010; Rosini *et al.*, 2015; Scheper *et al.*, 2009; Vescovi, 2012).

Os bifosfonatos mostram grande afinidade pelo cálcio no osso e semi-vida intraóssea de aproximadamente 10 anos, permitindo efeitos prolongados na remodelação óssea e reparo. Portanto, os usuários ainda podem ser afetados por muitos anos, período de tempo não consensual na literatura, mesmo após a descontinuação do medicamento. As complicações conhecidas do uso de bifosfonatos incluem diminuição da cicatrização óssea e inibição do movimento dentário. A inibição do movimento dentário pode ocorrer devido à redução da atividade osteoclástica, que limita nos ossos remodelação e reparação, podendo resultar em necrose dos maxilares, uma complicação de difícil tratamento e que pode trazer grande morbidade ao paciente (Clézardin *et al.*, 2011; Guggenberger *et al.*, 2013; Hoefert *et al.*, 2006; Kuroshima *et al.*, 2019; Kwon *et al.*, 2011; Reid *et al.*, 2018; Rosini *et al.*, 2015; Russell, 2011).

O uso de bifosfonatos em pacientes adultos aumentou; portanto, um conhecimento sobre bifosfonatos e a sua relação com o metabolismo ósseo é fundamental porque esses medicamentos podem alterar o processo de reparo ósseo tendo influência em procedimentos cirúrgicos como exodontia e instalação de implantes e pode também inibir potencialmente o movimento dentário, trazendo repercussões no tratamento ortodôntico (Guggenberger *et al.*, 2013; Hoefert *et al.*, 2006; Marx *et al.*, 2007; Mendes *et al.*, 2019). O médico dentista deve estar apto a identificar e tratar as complicações que podem ocorrer nos seus pacientes decorrentes do uso de bifosfonatos, principalmente no paciente em uso crônico, e que necessitam de passar por procedimentos cirúrgicos, como exodontias ou

instalação de implantes dentários (Coskun Benlidayi & Guzel, 2013; Magopoulos *et al.*, 2007; O'Connell *et al.*, 2012; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Sher *et al.*, 2021; Vescovi *et al.*, 2014).

2- OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão narrativa da literatura sobre a influência da utilização de bifosfonatos em medicina dentária e a sua associação ao risco de osteonecrose dos maxilares.

3- METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed, Scopus e Web of Science, usando a seguinte combinação de palavras: (“bisphosphonates” AND “dentistry”) AND (“Alendronate” OR “Zoledronate.”) AND (“Osteonecrosis of the jaw”). A busca foi limitada aos trabalhos publicados entre 01-01-2011 e 31-05-2022, na língua inglesa. Foram incluídos trabalhos *in vivo*, estudos retrospectivos e prospectivos que analisem a influência da utilização de bifosfonatos nas diversas especialidades da medicina dentária.

4- REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O surgimento dos Bifosfonatos

A síntese de compostos orgânicos contendo fósforo foi relatada pela primeira vez em 1820 por Jean Louis Lassaigne. Naquela época, os alquilfosfonatos eram sintetizados pela condensação de álcoois e ácidos fosfóricos. Mais tarde, vários compostos foram produzidos usando o fósforo como átomo central, chamados organofosforados, como nucleosídeos trifosfato e fosfinas perfluoroalquiladas. Uma das classes de organofosforados são os bifosfonatos, que foram sintetizados inicialmente em 1865 na Alemanha e têm sido estudados extensivamente desde a década de 1960 (Ebetino *et al.*, 2022; Russell, 2011; Santos *et al.*, 2020).

O conhecimento sobre seu uso veio à tona devido a estudos com o pirofosfato inorgânico, precursor dos bifosfonatos, onde se observou que o plasma e a urina continham compostos que inibiam a precipitação do fosfato de cálcio e que parte dessa atividade inibitória era resultado do pirofosfato inorgânico. Essa descoberta tornou-se interessante para aplicações farmacológicas no tratamento de distúrbios clínicos causados pelo mecanismo de reabsorção óssea, como doença de Paget, osteoporose, hipercalcemia e displasia fibrosa. No entanto, o pirofosfato é metabolicamente instável porque é rapidamente hidrolisado no trato gastrointestinal. Assim, buscaram-se compostos mais estáveis, como os bifosfonatos (Ebetino *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2020).

Os bifosfonatos foram inicialmente utilizados pela indústria química, principalmente como inibidores de corrosão ou como agentes complexantes nas indústrias têxtil, de fertilizantes e de petróleo, além de prevenir a descamação graças à sua capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio (Rodan & Fleisch, 1996). Somente nas últimas três décadas os bifosfonatos foram desenvolvidos como drogas para uso em várias doenças do metabolismo ósseo, dentário e do cálcio. Nesse contexto, o etidronato foi o

primeiro bifosfonato a ser utilizado farmacologicamente em pacientes com miosite ossificante, uma ossificação heterotópica caracterizada pela ocorrência de formação óssea em tecidos moles, geralmente tecido muscular (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2011; Santos *et al.*, 2020).

Durante a década de 1960, um composto biossintetizado pelo corpo humano destacou-se por sua capacidade não apenas de regular a mineralização óssea, mas também de prevenir a mineralização dos tecidos moles. Assim, este composto causaria um distúrbio no metabolismo ósseo até que pudesse levar a defeitos de mineralização. Foi identificado quimicamente como pirofosfato inorgânico e também chamado de amaciante de água. Posteriormente, diferentes classes químicas de pirofosfatos foram sintetizadas até a obtenção dos bifosfonatos. Esses compostos são, de facto, análogos estruturais estáveis do pirofosfato inorgânico com propriedades biológicas semelhantes: impedindo a mineralização de muitos tecidos moles, como pele, rins e vasos sanguíneos e, acima de tudo, possuindo grande afinidade por superfícies minerais. Dentro da molécula de pirofosfato inorgânico, existe uma cadeia P-O-P cujo átomo de oxigênio foi substituído por um átomo de carbono formando uma cadeia P-C-P com um carbono central para permitir a produção de bifosfonatos. Esta cadeia confere aos bifosfonatos uma resistência superior à hidrólise, mantendo uma forte afinidade pelo mineral ósseo. Além disso, a cadeia P-C-P também está envolvida na ligação com o cálcio (Ca^{2+}) da hidroxiapatita (Ebetino *et al.*, 2022; Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2011).

Além disso, duas cadeias laterais R1 e R2 articuladas no carbono central permitirão determinar por um lado a afinidade pela hidroxiapatita (R1) e por outro lado a potência farmacológica dos bifosfonatos (R2) (Figura 1) (Matsumoto *et al.*, 2016; Moreau *et al.*, 2007).

Assim, a química do fosfato e o estudo de compostos de fosfato como o pirofosfato (que se tornaria conhecido como o precursor dos bifosfonatos modernos) foram os primeiros passos no avanço do campo. Na década de 1960, Fleisch e Russell vinham estudando processos químicos semelhantes como Francis, mas com pirofosfato inorgânico no contexto da mineralização do dente, cálculos urinários e calcificação patológica de tecidos moles. Seu artigo de referência sobre os efeitos do pirofosfato inorgânico na formação e dissolução da hidroxiapatita e no metabolismo do cálcio foi publicado na Nature em 1966. Eles mostraram que o pirofosfato inorgânico era muito lábil para ser

administrado por via oral para condições médicas sistêmicas. A partir de meados da década de 1960, uma colaboração de grande sucesso foi estabelecida entre Francis na Procter & Gamble (P&G) e Fleisch e Russell na Suíça. Isso resultou no primeiro reconhecimento dos importantes efeitos biológicos dos bifosfonatos quimicamente estáveis (então chamados difosfonatos) na prevenção da calcificação e reabsorção óssea *in vivo*. Este trabalho colaborativo foi relatado em dois artigos de referência na Science em 1969. No geral, esse corpo cumulativo de trabalho colaborativo teve um impacto importante e duradouro no campo da medicina e um impacto menor no campo da medicina dentária. Até hoje, muitos produtos de higiene bucal ou dental, como creme dental, fio dental e formulações de bochechos, usam pirofosfato como agente de controle do tártaro (Ebetino *et al.*, 2022; Russell, 2011).

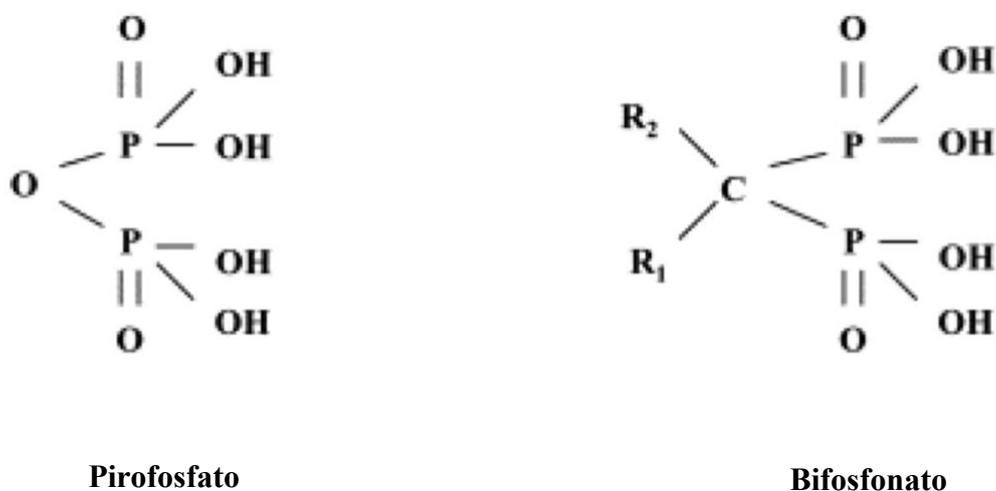


Figura 1: Moléculas de pirofosfato e bifosfonato (adaptado de Endo *et al.*, 2017).

Os bifosfonatos começaram a ser utilizados como agentes terapêuticos medicinais a partir do final da década de 1960. Em 1967, Francis e Fleisch iniciaram uma colaboração com Andrew Bassett, médico ortopedista do Columbia Presbyterian Medical Center, em Nova Iorque, usando o primeiro bifosfonato disponível, etidronato, para tratar com sucesso uma

criança de 16 meses com a doença rara, fibrodysplasia ossificante progressiva (Ebetino *et al.*, 2022; Russell, 2011; Scala *et al.*, 2022).

Anos antes, porém, a pesquisa havia começado na (P&G) com este bifosfonato, 1-hidroxi-etano-1,1-difosfonato como um potencial aditivo para o creme dental Crest™. Este “difosfonato”, como era então chamado, agora conhecido como bifosfonato etidronato, tinha como objetivo inibir a precipitação de cálcio da saliva como hidroxiapatita no cálculo dentário. Pretendeu-se também ligar-se a hidroxiapatita das superfícies do esmalte para conferir proteção contra a dissolução ácida causada pela cárie dentária. A descoberta de um novo uso para o etidronato no tratamento de doenças sistêmicas também foi um subproduto de testes em animais no laboratório Francis (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

O etidronato foi de interesse para outros fins na P&G no início dos anos 1960 devido à sua afinidade única por íons de cálcio e magnésio em solução. Os pesquisadores descobriram que é melhor do que a maioria dos aditivos usados em produtos de limpeza domésticos para evitar a precipitação de cálcio e magnésio da água dura como “espuma de sabão” ou “anel de banheira”. Em estudos com animais, necessários para verificar a segurança do etidronato em cremes dentais, Francis e colaboradores descobriram que este bifosfonato tinha um efeito “surpreendente” o etidronato interrompeu a mineralização óssea em ratos, impedindo a calcificação do produto osteóide do osso precoce em formação (Russell, 2011; Scala *et al.*, 2022).

Um dos primeiros usos clínicos do etidronato foi na prevenção de calcificação ectópica ou “heterotópica” em três pacientes com calcificação patológica dos músculos intercostais causada pela fibrodysplasia ossificante progressiva. Para este novo uso terapêutico para bifosfonato, o etidronato foi administrado por via oral em uma solução de suco de laranja feita por Francis. Mais de cinco décadas depois, o etidronato ainda é usado algumas vezes em pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva, juntamente com novas terapias experimentais. Assim começaram décadas de descobertas em que os bifosfonatos se tornaram agentes sistêmicos e terapêuticos para o manejo de distúrbios do metabolismo do cálcio, não apenas para calcificação patológica, mas também para distúrbios caracterizados por aumento da reabsorção óssea, notadamente osteoporose e complicações esqueléticas de cancro (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

A pesquisa no desenvolvimento de creme dental com etidronato verificou sua afinidade única por íons de cálcio em solução e por estruturas cristalinas da hidroxidoapatita de osso e esmalte. Em solução, como em tecidos de mamíferos, observou-se que o etidronato atua de maneira análoga ao pirofosfato na prevenção da calcificação; como também foi demonstrado por Fleisch e Russell e seus colegas (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007). Assim como o pirofosfato endógeno, os bifosfonatos exógenos aplicados topicamente como pasta de dente de fato atuaram como um antiprecipitante de íons de cálcio da saliva, prevenindo assim a formação de hidroxapatita e fosfato de cálcio amorfo como cálculo dentário. Além disso, descobriu-se que se liga ao esmalte, criando uma camada protetora que resiste à hidrólise ácida (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

A capacidade inerente do etidronato de agir como pirofosfato endógeno na proteção das estruturas da hidroxapatita da hidrólise ácida levou à noção de que o etidronato pode ser útil na preservação da massa óssea em humanos. Ao longo do tempo, a preservação do mineral ósseo, assim como a preservação da estrutura dentária, provou ser um uso terapêutico mais importante. Esta aplicação era promissora como um remédio para baixa massa óssea esquelética que afeta negativamente dezenas de milhões de pacientes afligidos com osteoporose, uma condição associada a significativa morbidade e mortalidade (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

Desde então, os bifosfonatos têm sido utilizados em humanos para farmacoterapia em várias doenças ósseas, com alguns usos *off-label*, mas as indicações aprovadas incluem tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, osteoporose em homens, hipercalcemia de malignidade, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, doença óssea de Paget, prevenção e tratamento de ossificação heterotópica após artroplastia total de quadril ou devido a lesão medular e neoplasias com metástase óssea (Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

O etidronato, com a marca DidronelTM, foi o primeiro bifosfonato aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos em 1977 como um inibidor da ossificação heterotópica e da remodelação óssea patologicamente aumentada na doença de Paget (osteíte deformante). Anos mais tarde seria o primeiro agente terapêutico

utilizado para o tratamento da baixa densidade mineral óssea. Múltiplas aprovações para seu uso como tratamento da osteoporose acabaram sendo concedidas em todo o mundo. No entanto, sua falha em demonstrar eficácia anti fratura consistente e durável nos ensaios de Fase III fez com que a FDA não o aprovasse para osteoporose (Ebetino *et al.*, 2022; Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007, 2011; Santos *et al.*, 2020; Scala *et al.*, 2022).

Embora o primeiro uso pretendido de bifosfonato fosse como um anti-precipitante físico-químico da hidroxiapatita a partir de cálcio livre no sangue, fluido tecidual e saliva, logo seria descoberto que, após a entrada nas células, especialmente os osteoclastos que absorvem as concentrações mais altas presentes no osso, os bifosfonatos atuam como potentes agentes farmacológicos para a inibição da reabsorção osteoclástica do osso. Esta inibição farmacológica intracelular da reabsorção óssea tem sido explorada por químicos medicinais por mais de quatro décadas, criando drogas de grande sucesso para o benefício de muitos com doenças caracterizadas por reabsorção óssea excessiva. O sucesso na criação de bifosfonatos mais potentes, como os bifosfonatos nitrogenados com alta afinidade óssea, também tem sido associado a manifestações tóxicas raras, mas preocupantes, encontradas com destaque na cavidade oral e na odontologia, como discutiremos brevemente no subtítulo “Efeitos adversos” (Hoefert *et al.*, 2006; Matsumoto *et al.*, 2016; Moreau *et al.*, 2007; Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007; Santos *et al.*, 2020).

4.2 Farmacologia dos Bifosfonatos

A compreensão farmacológica dos bifosfonatos, com suas propriedades únicas como análogos não hidrolisáveis do pirofosfato, mudou de processos físico-químicos nas últimas décadas para processos farmacológicos e químicos intracelulares dominados por alvos enzimáticos da via bioquímica do mevalonato. Sabendo que os bifosfonatos contendo nitrogênio (que são os bifosfonatos quase exclusivamente associados com osteonecrose dos maxilares) inibem uma enzima citoplasmática ubíqua e essencial,

farnesil pirofosfato sintase (FPPS), o efeito farmacológico intracelular desses agentes foi amplamente refinado para criar agentes potentes pela manipulação química da cadeia lateral R2 que ajusta a potência. Até o momento, cada mudança útil destinada a capitalizar a relação estrutura-atividade deste alvo FPPS preservou a estrutura P-C-P restante, como existia no etidronato. O resultado tem sido, em grande parte, que as drogas de bifosfonatos mais potentes ainda mantêm a natureza físico-química do etidronato, com sua afinidade pelo cálcio e sua estabilidade contra a hidrólise. A porção preservada dos bifosfonatos contemporâneos cria qualidades farmacocinéticas comuns (Hoefert *et al.*, 2006; Matsumoto *et al.*, 2016; Moreau *et al.*, 2007; Rodan & Fleisch, 1996; Russell, 2007; Santos *et al.*, 2020).

Como resultado, todos os bifosfonatos contemporâneos acumulam-se no osso, mas exibem principalmente sua atividade farmacológica uma vez libertada por reabsorção osteoclástica ou em menor grau, como resultado da desorção de superfícies ósseas quiescentes. Os bifosfonatos são apresentados aos osteoclastos com propriedades farmacocinéticas semelhantes, mas a potência desses agentes intracelularmente como inibidores da via do mevalonato (inibidores de FPPS), varia muito e, portanto, pode impactar diferencialmente os resultados clínicos (Clézardin, 2011; Ebetino *et al.*, 2022; Maqoud *et al.*, 2021; Marx *et al.*, 2007; Matsumoto *et al.*, 2016; Russell, 2007, 2011; Scala *et al.*, 2022).

Os bifosfonatos iniciais não contendo nitrogênio mais simples (como etidronato e clodronato) são metabolicamente incorporados em análogos não hidrolisáveis de ATP, que interferem nas vias intracelulares dependentes de ATP, mas os bifosfonatos contendo nitrogênio mais potentes (incluindo pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) não são metabolizados desta forma e inibem principalmente a enzima FPPS da via biossintética do mevalonato/colesterol (Figura 2) em osteoclastos como o alvo chave dentro de sua atividade antirreabsortiva (Maqoud *et al.*, 2021). Especificamente, a inibição da enzima FPPS impede a biossíntese de compostos isoprenóides que são necessários para a prenilação pós-traducional de pequenas proteínas de ligação a GTP (que também são GTPases), como Rab, Ras, Rho e Rac, que são essenciais para eventos de sinalização dentro dos osteoclastos. Até recentemente, não se sabia que sítios com aumento da renovação óssea, como sítios de extração dentária ou áreas de inflamação periapical, estivessem expostos a doses de pirofosfato mais altas do que o rebordo alveolar remanescente e poderiam explicar, pelo menos em parte, a suscetibilidade de tais

áreas a complicações como osteonecrose dos maxilares (Clézardin, 2011; Ebetino *et al.*, 2022; Endo *et al.*, 2017; Matsumoto *et al.*, 2016; Tsao *et al.*, 2013).

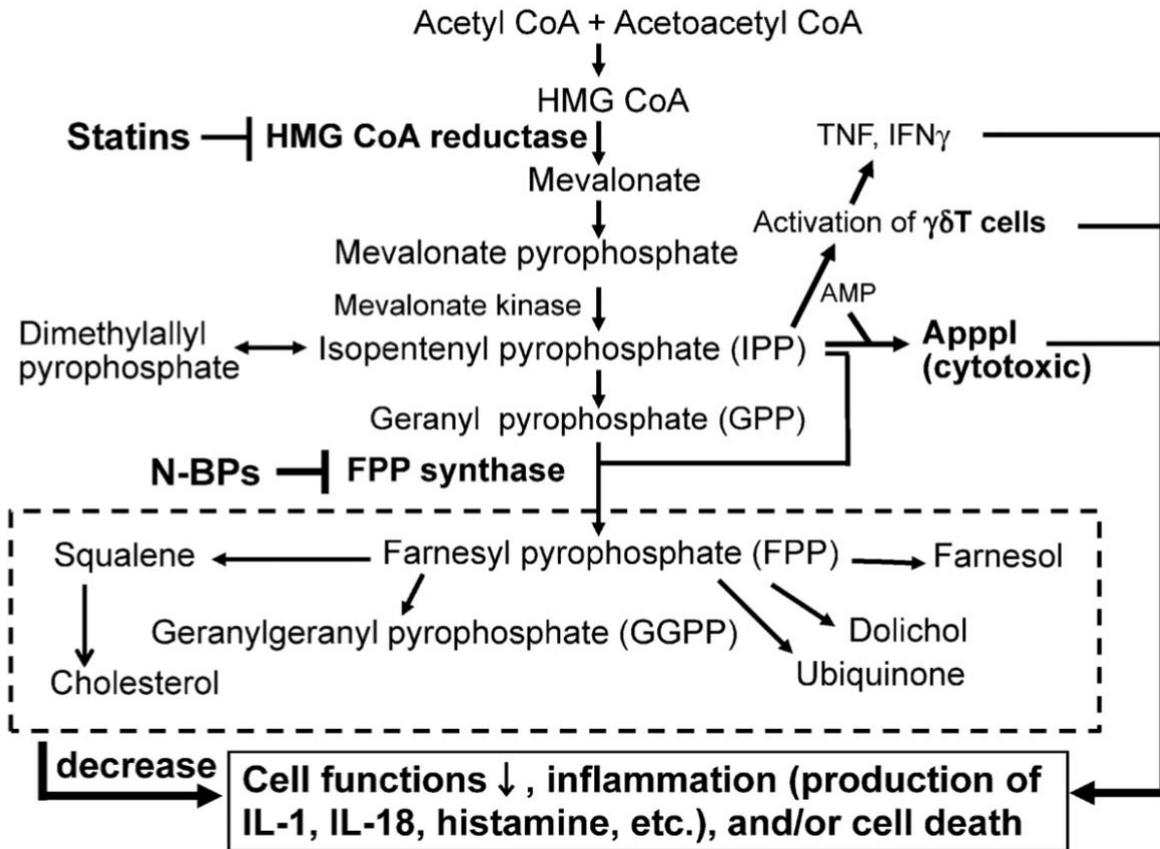


Figura 2: Efeitos inflamatórios e/ou citotóxicos de N-Bifosfonatos e da Via de Biossíntese do Colesterol
 Os N-Bifosfonatos inibem a FPP-sintase na via de biossíntese do colesterol. Essa inibição resulta na diminuição de vários produtos, levando à diminuição das funções celulares, inflamação (incluindo a produção de IL-1), citotoxicidade e morte celular em muitos tipos de células. A inibição da FPP-sintase resulta em um aumento da IPP que pode ativar uma população de células γδT em humanos. As estatinas (medicamentos usados para reduzir o colesterol) inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA-redutase (adaptado de Endo *et al.*, 2017).

4.3 Efeitos adversos

Embora o osso seja o principal local de distribuição, os bifosfonatos também podem ir para tecidos moles não calcificados, como fígado, pulmão, rim e baço (Capocci *et al.*, 2014; Russell, 2007, 2011; Scala *et al.*, 2022). A relação de concentração de tecido/plasma não calcificada é muito baixa, entre 0,05 e 0,7. No entanto, no rim, que está envolvido na excreção de drogas, pode chegar a 6. A concentração de pirofosfatos no tecido não calcificado diminui rapidamente com o tempo, diminuindo de 63% após 5 minutos da administração do medicamento para 5% após 1 hora. Pelo contrário, a concentração de fármaco no osso aumenta continuamente, atingindo seu pico após 1 hora da dose. Essa rápida redistribuição dos bifosfonatos em direção aos ossos sugere que os tecidos moles entram em contato com a droga por um tempo muito curto. Essa interação pode explicar os efeitos diretos dos bifosfonatos nas células tumorais ou alguns dos efeitos colaterais não relacionados com osso, como nos tecidos musculares (Clézardin, 2011; Clézardin *et al.*, 2011; Ebetino *et al.*, 2022; Maqoud *et al.*, 2021).

O efeito do zoledronato nas células musculares lisas vasculares parece ser mediado pela interferência na via do mevalonato. A via do mevalonato e, especificamente, a prenilação das proteínas de ligação à GTPase da superfamília Ras são conhecidas por serem fatores-chave numa variedade de atividades celulares, como adesão, crescimento e sobrevivência celular. Esses dados sugerem que o zoledronato é eficaz na inibição da proliferação, adesão e migração das células do músculo liso da aorta humana, que coincidem com o aparecimento da proteína RAP-1A/B não pré-prenilada, sugerindo que a via do mevalonato pode desempenhar um papel na inibição da ativação das células do músculo liso da aorta humana (Albadawi *et al.*, 2013).

Foi demonstrado que a morfologia típica das células dos fibroblastos foi alterada após a exposição ao zoledronato. Os fibroblastos cultivados tratados com zoledronato apresentaram inibição dose-dependente da proliferação celular devido à interrupção do ciclo celular na fase S. As atividades de migração celular também foram suprimidas de forma dependente da dose pelo tratamento com zoledronato. A expressão de α -SMA em fibroblastos cultivados foi significativamente reduzida pelo tratamento com zoledronato.

Análises posteriores mostraram expressão diminuída de TGF- β 1 e α -SMA pela administração periadventicial de zoledronato no modelo de lesão por balão carotídeo de rato. A expressão de TGF- β 1 e TGF- β 2 e a fosforilação de Smad2/3 em fibroblastos cultivados foram significativamente inibidas pelo tratamento com zoledronato, demonstrando que o zoledronato pode inibir a proliferação, migração e ativação de fibroblastos através da via de sinalização do TGF- β (Zhao *et al.*, 2018).

Um efeito adverso potencialmente grave que tem sido associado à terapia com bifosfonatos, e que se relaciona diretamente com a medicina dentária, e que merece discussão aqui, é osteonecrose dos maxilares, onde os bifosfonatos contemporâneos mais potentes, especialmente, levaram a preocupações na profissão. Osteonecrose dos maxilares é raro em pacientes com osteoporose tratados com bifosfonato, mas comum em pacientes oncológicos tratados com terapia com bifosfonatos (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Nomura *et al.*, 2013; Ruggiero *et al.*, 2004; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

O termo osteonecrose dos maxilares relacionado com os bifosfonatos é considerado por muitos como implicando que os bifosfonatos causam diretamente necrose óssea. Há pouca evidência para esta noção. Sabe-se há décadas que infecções ósseas podem produzir necrose óssea, e muitos pacientes com osteonecrose dos maxilares têm infecções odontogênicas ou periodontais pré-existentes que criam a necessidade de extrações dentárias, portanto, encontrar osso necrótico não é inesperado. De facto, pacientes saudáveis (sem infecção dentária e sem uso de medicamentos) podem apresentar necrose da mandíbula que ocorre espontaneamente e geralmente envolve o aspeto lingual posterior da mandíbula. Além disso, outros anti-reabsortivos poderosos, como os inibidores do ligante RANK (denosumab), também são relatados como associados à osteonecrose dos maxilares. Além disso, agentes antiangiogênicos têm sido associados à osteonecrose dos maxilares, indicando que a osteonecrose dos maxilares não é exclusiva dos bifosfonatos ou mesmo anti-reabsortivos (Ebetino *et al.*, 2022; Mark *et al.*, 2020; Nomura *et al.*, 2013; Olaleye *et al.*, 2010; Reid *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2020).

A osteonecrose dos maxilares relacionada com uso de bifosfonatos em pacientes oncológicos foi confirmada e os primeiros casos relacionados com o uso de bifosfonatos por pacientes com osteoporose foram revelados por Salvatore Ruggiero *et al.* no primeiro artigo revisado por pares em 2004, e assim foi demonstrado que pacientes que tomam bifosfonatos podem desenvolver osteonecrose dos maxilares com ou sem tratamento

odontológico recente (Ruggiero *et al.*, 2004). Logo após o compêndio de casos relatados por Ruggiero *et al.* em 2004, a Novartis enviou uma carta alertando os médicos dentistas que osteonecrose dos maxilares pode surgir em pacientes oncológicos após tomar pamidronato ou zoledronato. Após este aviso, em 2005, o *New England Journal of Medicine* e o *Journal of the American Dental Association* publicaram avisos semelhantes sobre esses dois medicamentos. Em 2004, a FDA revisou a segurança dos bifosfonatos e concluiu que a osteonecrose dos maxilares poderia ser um risco para a classe de medicamentos como um todo, não apenas para aqueles administrados por via intravenosa; a agência pediu aos fabricantes que alterassem os rótulos dos medicamentos para reconhecer que houve relatos de necrose da mandíbula em pacientes que tomam os medicamentos (Khan *et al.*, 2017; Russell, 2007, 2011; Tsao *et al.*, 2013).

No entanto, deve-se notar que, em geral, os bifosfonatos têm um longo histórico de eficácia e segurança, com benefícios significativos na redução da morbidade e mortalidade do paciente. Os bifosfonatos são geralmente bem tolerados, os efeitos adversos em sua maioria são menores, e o benefício médico da farmacoterapia do bifosfonatos supera o risco de osteonecrose dos maxilares na maioria dos casos (Khan *et al.*, 2017).

No entanto, a osteonecrose dos maxilares é uma entidade clínica real e significativa que pode impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes afetados, sendo a única complicação dentária ou oral verificada associada à terapia com bifosfonatos, particularmente em pacientes oncológicos.

Uma *task-force* internacional sobre osteonecrose dos maxilares reviu dados publicados e não publicados e relatou que a incidência de osteonecrose dos maxilares em pessoas que recebem doses de bifosfonatos para osteoporose é de 0,01 a 0,03%. Eles também descobriram que a incidência de osteonecrose dos maxilares em pessoas que recebem doses oncológicas de bifosfonatos é maior em 2-3%. Várias hipóteses para a indução da osteonecrose dos maxilares têm sido apresentadas, que incluem: infecção e biofilmes orais, inflamação, retardo na cicatrização de feridas, inibição da angiogênese, trauma microscópico, alterações na remodelação óssea, supressão excessiva da reabsorção óssea, vascularização terminal da mandíbula, suscetibilidade genética e imunossupressão. De facto, osteonecrose dos maxilares pode ser de natureza multifatorial, mas decifrar a

patogênese requer mais estudos mecanicistas e maior correlação com as propriedades bioquímicas e farmacológicas dos bifosfonatos (Khan *et al.*, 2017).

4.4 Mecanismo de ação dos Bifosfonatos e osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares foi descrita pela primeira vez por Marx e Stern em 2002, sendo caracterizada como osso exposto não cicatrizado na mandíbula ou maxila e atualmente é definida como uma área de osso exposto na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas num paciente em tratamento anterior ou atual com bifosfonatos e sem histórico de radioterapia nos maxilares. Apesar desta definição, muitos casos de variante não exposta de osteonecrose dos maxilares foram relatados (Capocci *et al.*, 2014; Coskun Benlidayi & Guzel, 2013; Diniz-Freitas *et al.*, 2012; Vescovi *et al.*, 2014).

Edemas da mucosa, vermelhidão e exsudado purulento, algumas vezes com formação de fístula, são comuns. Muitas vezes o paciente queixa-se de dor e desconforto na boca, gosto desagradável e dificuldades de alimentação. A condição osteonecrose dos maxilares pode facilmente evoluir para formas graves, com dor intratável, incapacidade alimentar, sinusite maxilar grave, fístula oroantral, abscesso orbitário, fístula extraoral, envolvimento da margem inferior e fratura da mandíbula, principalmente quando acomete pacientes debilitados (Capocci *et al.*, 2014; Pichardo & van Merkesteyn, 2013).

A osteonecrose dos maxilares tem sido fortemente associada ao uso prolongado de bifosfonatos endovenosos (zoledronato e pamidronato) em pacientes com cancro, enquanto pacientes acometidos por doenças não neoplásicas e que recebem bifosfonatos com menor dosagem ou diferentes vias de administração (oral ou intramuscular) parecem incorrer mais raramente neste evento adverso (Capocci *et al.*, 2014).

A osteonecrose está frequentemente relacionada à remoção de um ou mais dentes, a outros procedimentos invasivos (por exemplo, cirurgia periodontal, colocação de

implante dentário e cirurgia endodôntica) ou a fatores de risco locais, como doença periodontal as também pode ocorrer espontaneamente, sem qualquer doença dentária aparente, tratamento ou trauma (Capocci *et al.*, 2014).

Assim, é plausível que numa área da mandíbula em processo inflamatório reparatório possam surgir situações deletérias devido à invasão de bactérias e fungos sem oposição de defensas nem, muito provavelmente, de macrófagos, que são parcialmente inativados pela elevada concentração de bifosfonatos (Moreau *et al.*, 2007; Rosini *et al.*, 2015).

É importante considerar o aspeto histológico de uma área necrótica que, embora varie de caso para caso, apresenta osteomielite difusa, com coágulo ósseo necrótico na presença de infeção disseminada tanto por bactérias quanto por fungos e destruição purulenta. Observou-se que nessa área afetada, o osso ainda não necrótico apresenta inúmeras microfraturas, provavelmente devido a um defeito de reparo ligado à inibição excessiva da remodelação óssea, no qual as bactérias se infiltraram sem oposição pelos motivos descritos acima (Moreau *et al.*, 2007; Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Rosini *et al.*, 2015). A importância da inibição da atividade osteoclástica na etiologia do fenómeno osteonecrose também parece ser confirmada pela observação do fenómeno da osteonecrose dos maxilares após o tratamento com o ativador anti-receptor NF- κ B recentemente desenvolvido anticorpo ligante (RANKL) (Guggenberger *et al.*, 2013; Mark *et al.*, 2020; Rosini *et al.*, 2015). Este novo produto, embora com mecanismo diferente do dos bifosfonatos, não deixa de ser um inibidor específico da atividade dos osteoclastos e seus precursores. No entanto, apesar de sua potencial confiabilidade, essa hipótese carece de demonstração histológica, pois os dados disponíveis mostram a presença de osteoclastos ativos e áreas de reabsorção dentro de áreas necróticas (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Rosini *et al.*, 2015).

Assim, a inibição osteoclástica por si só não parece explicar a génese do fenómeno necrótico; e de facto, se assim fosse, poderíamos encontrar fenómenos de osteonecrose em pacientes acometidos por osteopetrose com atividade osteoclástica significativamente reduzida. O surgimento de uma osteomielite grave, que degenera em necrose facilitada pelos efeitos celulares dos bifosfonatos e provavelmente pela inibição localizada da cicatrização da mucosa, bem como por uma desaceleração inicial da cicatrização. O processo de reparo de microfraturas, pode permitir que um fenómeno séptico e

inflamatório anormal se desenvolva prontamente (Hoefert *et al.*, 2006). De facto, devemos notar que o processo inflamatório tende a se expandir e infiltrar em microfraturas, bem como estender-se para áreas adjacentes, determinando uma interrupção do suprimento sanguíneo periosteal. Esse fenômeno, de grande relevância etiopatológica, leva, conseqüentemente, à falta de sustentação das áreas envolvidas e à disseminação do fenômeno necrosante (Rosini *et al.*, 2015).

Embora esteja claro que o fenômeno da necrose leva a uma alteração dramática da estrutura óssea, ainda não foi determinado se esse evento é determinado principalmente pela super supressão da remodelação óssea, ou se está inicialmente ligado a danos ao tecido mole recobrimo a estrutura óssea (Vescovi, 2012). Com efeito, altas concentrações de bifosfonatos podem induzir necrose da pele, do trato digestivo e das mucosas orais. Com base nisso, após uma extração ou outro trauma, poderia haver acúmulo e libertação excessiva de bifosfonato, o que também influenciaria a proliferação celular em áreas adjacentes, com dano à barreira da mucosa. Esse dano, e um defeito na cicatrização, gerariam um processo séptico no osso abaixo, sustentado pelos fenômenos descritos acima (Rosini *et al.*, 2015).

Esta última hipótese ganhou recentemente amplo crédito com base no facto de que um osso exposto na cavidade oral é um elemento que está sempre presente na osteonecrose da mandíbula. Com efeito, afirmar que a lesão óssea é primária e segue uma supressão excessiva da remodelação óssea não explica por que os sinais iniciais aparecem nos tecidos moles (Rosini *et al.*, 2015).

Os bifosfonatos contendo nitrogênio podem às vezes induzir dano esofágico ou necrose localizada após administração subcutânea (ou ulceração oral se um comprimido for mantido na cavidade oral), nos dá razão para sugerir que o dano tecidual pode realmente ser o fator primordial da osteonecrose dos maxilares (Rosini *et al.*, 2015).

Alguns estudos *in vitro* mostraram que alguns bifosfonatos contendo nitrogênio inibem a proliferação de células epiteliais ao inibir a farnesil difosfato sintase (FPPS) da mesma forma como visto - eles agem dentro do osteoclasto (Scheper *et al.*, 2009). Com base nisso, podemos sugerir que, no caso de tratamento prolongado com bifosfonatos contendo nitrogênio e seu conseqüente acúmulo localizado considerável, o processo inflamatório que se origina após uma extração ou outro trauma dentário leva a um aumento na

renovação óssea e na libertação localizada de bifosfonatos em quantidades suficientes para causar danos ao tecido mole circunjacente. Isso retardaria a cicatrização da ferida na mucosa, expondo o osso a inúmeros agentes contaminantes, com o início de um processo séptico sem oposição dos mecanismos de defesa do sistema imunológico, que foram alterados pela inibição do efeito dos bifosfonatos sobre os macrófagos e inibição da libertação de defensinas. Uma consideração importante decorrente dessa hipótese é que qualquer procedimento cirúrgico adicional seria inútil, se não fora direito prejudicial, na medida em que geraria uma libertação adicional de bifosfonatos em decorrência da reação inflamatória local (Rosini *et al.*, 2015; Scheper *et al.*, 2009).

Essa hipótese, no entanto, apresenta alguns pontos incertos. Com efeito, devemos esperar maiores incidências de osteonecrose dos maxilares após tratamento com bifosfonatos com menor afinidade de ligação óssea, como risedronato ou ibandronato, pois são mais prontamente libertados durante a remodelação. No entanto, deve-se notar que esses bifosfonatos têm sido usados apenas ocasionalmente em pacientes oncológicos, enquanto a experiência em casos de osteoporose ainda é um pouco limitada. Por outro lado, o zoledronato – para o qual há ampla documentação de casos (Reid *et al.*, 2018; Watters *et al.*, 2013) com maior afinidade com hidroxiapatita e menor propensão a se espalhar no tecido circundante, deve apresentar menor grau de toxicidade tecidual. Para facilitar o esclarecimento desse aspeto, pode ser interessante avaliar se o fornecimento localizado de farnesol (que normalmente é inibido pelo efeito dos amino-bifosfonatos na farnesil pirofosfato sintase) pode ser suficiente para inibir o dano tecidual (Rosini *et al.*, 2015).

Como podemos perceber facilmente, existem inúmeros fatores que intervêm na indução da osteonecrose dos maxilares e podem influenciar o processo de várias maneiras. Uma leitura significativa e explicativa é oferecida pelo exame histológico que, embora potencialmente variável em casos individuais, não deixa de fornecer indicações importantes sobre eventos patogénicos (Hinson *et al.*, 2014). Também podemos encontrar valor explicativo relevante no trabalho de (Hoefert *et al.*, 2006) que relatam que todas as biópsias realizadas em pacientes oncológicos com osteonecrose dos maxilares mostraram osteomielite inespecífica ativa com presença de coágulos ósseos, bactérias e fungos. Também foram frequentemente encontradas trabéculas recém-formadas em “osso tecido” com lacunas sem osteócitos; enfartes ósseos isquémicos não foram observados, enquanto o tecido inflamatório continha vasos sanguíneos recém-formados. Segundo (Rosini *et al.*, 2015), o fator principal pode ser um defeito na mucosa oral ou na

cicatrização do tecido lesado, seguido de uma infecção bacteriana que se dissemina no osso por meio de microfraturas não reparadas, levando conseqüentemente à osteomielite destruidora do osso. Todo o processo seria agravado ainda mais pela interrupção do fluxo sanguíneo do periósteo, devido ao descolamento decorrente do formidável processo inflamatório em curso.

Para resumir, as observações de (Hoefert *et al.*, 2006) foram:

- Ulceração microscópica da membrana mucosa oral com exposição de osso necrótico
- Osteomielite inespecífica com coágulo ósseo necrótico (às vezes osteomielite esclerótica);
- Ausência de enfartes ósseos isquêmicos;
- Tecido inflamatório com numerosos vasos sanguíneos;
- Presença de bactérias e fungos e ocorrência de formação de secreção purulenta;
- Microfraturas não reparadas;
- Interrupção do fluxo sanguíneo devido ao descolamento do periósteo.

Este resumo, embora deixando alguns aspectos não totalmente esclarecidos, pode explicar de maneira razoável como pode ocorrer um processo necrótico na osteonecrose dos maxilares e por que esse evento é induzido de forma mais significativa por determinados bifosfonatos e concomitantemente em associação com outros fatores de risco (Rosini *et al.*, 2015).

Grande parte da literatura indica que o número mais significativo de casos está relacionado ao tratamento prolongado com altas doses de zoledronato endovenoso e pamidronato endovenoso. Esses dois bifosfonatos têm características particulares, ou seja, uma afinidade muito maior para hidroxiapatita do que os outros bifosfonatos, baixa ligação a proteínas e atividade inibidora de macrófagos elevada, bem como um notável efeito inibidor de angiogênese, cujo papel ainda não foi avaliado e pareceria ser excluído com base nos achados histológicos (Hoefert *et al.*, 2006). A Tabela 1 oferece uma imagem esquemática de como altas doses de bifosfonatos intravenosos podem exercer um efeito inibidor da angiogênese. Esse esquema, embora indicativo, inclui alguns aspectos que nem sempre são constantemente observáveis cronologicamente, dada a complexidade do

fenómeno; de facto, o evento necrótico pode ter origens diversas, dependendo dos fatores predisponentes, mas chegam a condições análogas no final (Rosini *et al.*, 2015).

Tabela 1: Efeito dos bifosfonatos intravenosos na angiogénese.

Efeito direto dos bifosfonatos	Consequência
Inibição da remodelação óssea	Microfraturas não cicatrizadas
Desenvolvimento de processos infecciosos/inflamatórios	Libertar bifosfonatos
Danos na membrana mucosa	Penetração de bactérias
Aumento da libertação de enzimas e citocinas	Reação inflamatória
Inibição de macrófagos	Diminuição da defesa primária do sistema imunológico
Apoptose de osteoclastos, osteoblastos e osteócitos	Redução de defensinas 1-2-3
	Aumento de processos infecciosos
	Reação inflamatória grave
	Descolamento do periósteo
	Defeito de vascularização
	Necrose

Na figura 3 são demonstrados mecanismos subjacentes à osteonecrose dos maxilares. Como mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares são propostas duas vias (A e B):.

A. Envolvimento de células de tecidos moles ao redor dos maxilares. Um "círculo vicioso" composto por 4 etapas pode levar à osteonecrose dos maxilares.

Etapa 1: acumulação de n-Bifosfonatos nos maxilares após sua administração repetida.

Etapa 2: libertação de n-Bifosfonatos acumulados nos maxilares ou em osteoclastos mortos, sendo o primeiro promovido pela destruição óssea por infecção e/ou extração dentária.

Etapa 3: captação de n-Bifosfonatos (libertados dos maxilares e osteoclastos) nas células dos tecidos moles ao redor dos maxilares através de transportadores de fosfato.

Etapa 4: morte celular ou citotoxicidade induzida por n-Bifosfonato, bactérias orais e/ou extração de dentes podem aumentar mutuamente a inflamação, acúmulo de n-Bifosfonato e promover a destruição óssea nos ossos maxilares. O clodronato e o etidronato podem interromper esse círculo vicioso inibindo a captação intracelular de n-Bifosfonatos que ocorre via transportadores de fosfato. Além disso, o etidronato pode inibir a ligação de n-Bifosfonatos e expelir n-Bifosfonatos que já se acumularam nos maxilares (Endo *et al.*, 2017; Oizumi *et al.*, 2016).

B. Envolvimento de osteoclastos. Os n-Bifosfonatos ligados ao osso são levados aos osteoclastos durante a reabsorção óssea (os detalhes permanecem obscuros), e os n-Bifosfonatos reduzem a atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos e/ou reduzem o número de osteoclastos por sua citotoxicidade, resultando num suprimento insuficiente de íons de cálcio, portanto, imunidade prejudicada ao redor dos maxilares (Endo *et al.*, 2017; Oizumi *et al.*, 2016).

Tanto a via "A" quanto a "B" podem ser importantes no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

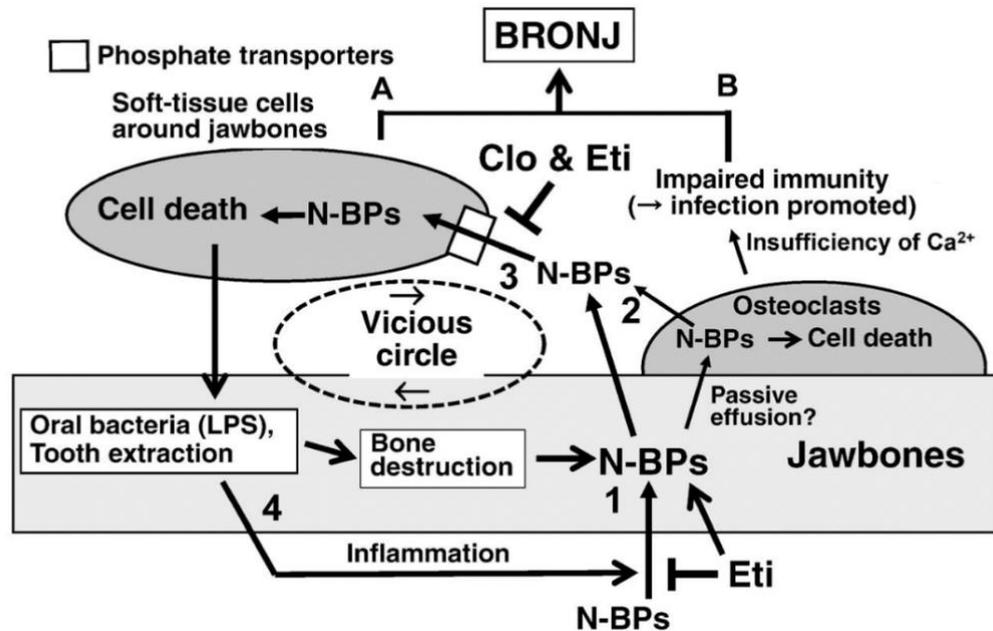


Figura 3: Mecanismos subjacentes à osteonecrose dos maxilares.

As etiquetas “a” a “e” indicam o seguinte. (a) Acúmulo de bifosfonatos contendo nitrogênio (N-BPs) em grandes quantidades nos ossos da mandíbula após sua administração repetida e promoção de seu acúmulo por inflamação (que pode ser devido a infecção e/ou extração de dentes). (b) Liberação das N-BPs acumuladas e sua promoção por destruição óssea. (c) auto regulação de receptores TLR4 por N-BPs, resultando em inflamação aumentada. (d) Liberação de N-BPs de osteoclastos mortos. (e) Captação de N-BPs (administrados ou libertados dos maxilares) nas células ao redor dos maxilares por meio de transportadores de fosfato. Esses efeitos (a–e) podem formar um “círculo vicioso” e causar Osteonecrose dos maxilares (BRONJ). Clodronato (Clo) e etidronato (Eti) podem prevenir ou limitar este círculo vicioso inibindo a captação intracelular de N-BPs através de transportadores de fosfato. Além disso, Eti pode inibir a ligação de N-BPs e pode expelir N-BPs que já se acumularam nos maxilares (adaptado de Endo *et al.*, 2017).

Num estudo *in vitro* (Moreau *et al.*, 2007) avaliou o efeito de 5 bifosfonatos na morte celular. O etidronato não causou apoptose ou necrose significativa, em nenhuma concentração. O alendronato e o pamidronato causaram apoptose e morte apenas em concentrações muito altas. Ao contrário, células apoptóticas e necróticas foram evidenciadas com risedronato de zoledronato em concentrações mais baixas, no entanto a utilização de zoledronato resulta em um maior número de células apoptóticas seguido da utilização de risedronato. Isso sugere que esses dois compostos, mesmo em pequenas concentrações, têm uma maior capacidade de induzir a morte celular.

Na tabela 2 podemos observar os sinais e sintomas da osteonecrose dos maxilares nos seus estágios de evolução (Capocci *et al.*, 2014).

Tabela 2: Sinais clínicos e radiográficos da osteonecrose dos maxilares.

<p>Estágio I</p>	<p>Osteonecrose focal dos maxilares: na presença de pelo menos 1 sinal clínico menor ou de espessamento ósseo na tomografia computadorizada (TC) limitado ao processo dentoalveolar mandibular ou maxilar, com ou sem outros sinais radiológicos precoces.</p> <p>Sinais e sintomas clínicos menores: halitose, abscesso odontogênico, assimetria mandibular, dor de origem dentária e/ou óssea, exposição óssea, fistula mucosa, falha na cicatrização da mucosa pós-extração, mobilidade dentária de início rápido, parestesia/disestesia dos lábios, vazamento purulento, trismo e inchaço dos tecidos moles.</p> <p>Sinais na TC: espessamento trabecular, osteoesclerose focal da medula óssea, com ou sem espessamento da crista alveolar, persistência do alvéolo pós-extração e alargamento do espaço periodontal.</p> <p>Assintomático, ou sintomática (presença de dor e/ou supuração).</p>
<p>Estágio II</p>	<p>Osteonecrose generalizada dos maxilares: na presença de pelo menos 1 sinal clínico menor ou de espessamento ósseo na TC, também estendido ao processo basal da mandíbula ou maxilar, com ou sem sinais radiológicos tardios.</p> <p>Sinais e sintomas clínicos menores: como no Estágio I.</p> <p>Sinais na TC: osteosclerose disseminada, com ou sem fistula oroantral e oronasal, espessamento do canal do nervo alveolar, reação periosteal, convulsão óssea e sinusite.</p> <p>Assintomático, ou sintomática (presença de dor e/ou supuração).</p>
<p>Estágio III</p>	<p>Osteonecrose complicada dos maxilares: como no Estágio II, na presença de 1 ou mais dos seguintes sinais.</p> <p>Sinais clínicos menores: fistula extraoral, extravasamento de líquido do nariz e mobilidade sobrenatural da mandíbula com ou sem preservação da oclusão.</p> <p>Sinais de TC: fistula mucocutânea, fratura patológica, osteólise estendida ao seio maxilar e osteoesclerose do osso malar e/ou do palato duro.</p>

4.4.1 Bifosfonatos e implantes dentários

Como os bifosfonatos interferem no processo de remodelação óssea, essa característica levou à hipótese de que tais drogas poderiam ter um impacto negativo no processo de osseointegração de implantes dentários. Além disso, o trauma cirúrgico da instalação do implante combinado com uma possível inibição do processo de remodelação óssea poderia estar relacionado a uma maior probabilidade de ocorrência de osteonecrose dos maxilares (Mendes *et al.*, 2019; Sher *et al.*, 2021).

Inúmeros relatos de casos são detalhados na literatura descrevendo o uso de bifosfonatos e complicações na instalação de implantes dentários (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Nomura *et al.*, 2013; Olaleye *et al.*, 2010). No entanto, um ensaio clínico cego avaliando complicações em 50 participantes (25 com histórico de uso de bifosfonatos e 25 sem histórico de uso) não observou maior número de falhas de implantes ou casos de osteonecrose dos maxilares no grupo de participantes que usaram bifosfonatos 38. Outros estudos de coorte também não observaram diferenças estatisticamente significativas em relação a falhas de implante e osteonecrose dos maxilares para participantes que usaram bifosfonatos. Ao contrário da hipótese de que os bifosfonatos tenham influência negativa sobre os implantes dentários, há estudos contemporâneos sugerindo que os bifosfonatos poderiam ter um papel coadjuvante na osseointegração por biomodulação do processo de remodelação óssea. O efeito positivo do uso local de bifosfonatos na osseointegração foi demonstrado em estudos pré-clínicos em diferentes modelos animais (Mendes *et al.*, 2019; Sher *et al.*, 2021).

4.5 Abordagem a pacientes medicados com Bifosfonatos na rotina clínica

Um estudo recente da Academia Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais estimou que o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares é de 0,7% a 6,7% em pacientes em bifosfonatos endovenoso é 0,004% a 0,21% em pacientes em bifosfonato oral. No entanto, esses impactos parecem estar subestimados porque são essencialmente o resultado de estudos retrospectivos sobre números insuficientes. Entre os casos de osteonecrose dos maxilares, 80% são acompanhados em oncologia e tratados com um bifosfonato injetável. O zoledronato é a molécula mais envolvida em 69% dos casos de osteonecrose dos maxilares por injeção, enquanto o alendronato fornece a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares para pacientes tratados por via oral (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Ruggiero *et al.*, 2004; Sher *et al.*, 2021; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

Maior cautela deve ser tomada em pacientes oncológicos em tratamento com bifosfonato endovenoso, principalmente aqueles submetidos a quimioterapia ou corticoterapia concomitante devido ao seu caráter agravante (Ruggiero *et al.*, 2004; Sher *et al.*, 2021; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

O acompanhamento oral é recomendado com uma frequência de 4 a 6 meses. Nos doentes tratados ou que tenham sido tratados com bifosfonatos fora do contexto de uma patologia maligna, as exodontias podem ser tratadas em consultório dentário geral, respeitando as regras de tratamento. A frequência de acompanhamento odontológico pode ser idêntica à preconizada para a população em geral (Magopoulos *et al.*, 2007; Sher *et al.*, 2021).

Atualmente, as recomendações orais não permitem decidir sobre uma distinção no manejo dos pacientes de acordo com a indicação ou o modo de administração dos bifosfonatos. Por outro lado, foi estabelecida a escolha do atendimento em ambiente hospitalar ou consultório particular na cidade, bem como a frequência de consultas de controle pelo médico dentista (Cotté *et al.*, 2008).

Independentemente da duração da exposição aos bifosfonatos, deve-se notar que uma intervenção oral invasiva pode aumentar o risco de osteonecrose dos maxilares em cada sujeito que recebe este tratamento. Além disso, também podemos ver que o uso

prolongado dessas moléculas leva a um acúmulo delas no esqueleto. Isso tem como consequência o prolongamento da meia-vida dos bifosfonatos, principalmente os de segunda e terceira geração, por um período de até um ano. Essa pode ser uma das causas que favorecem os efeitos adversos de longo prazo, pelo acúmulo de dose (Magopoulos *et al.*, 2007; Nomura *et al.*, 2013; Olaleye *et al.*, 2010; Ruggiero *et al.*, 2004; Sher *et al.*, 2021; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

Em relação aos bifosfonatos endovenosos está presente um risco desde os primeiros meses, depois aumenta significativamente ao longo do tempo e dependendo da molécula. Quanto maior o número de horas acumuladas e a velocidade das infusões, maior o risco de aparecimento de osteonecrose dos maxilares. Para o zoledronato, o tempo médio de início da osteonecrose dos maxilares é de 18 a 24 meses, enquanto para o pamidronato, esse tempo é superior a 60 meses. No entanto, esses tempos de aparecimento também variam de acordo com os estudos, pois para uma mesma molécula existem tempos que variam de 7,67 a 39,3 meses (Clézardin *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2017; Kwon *et al.*, 2011; Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Olaleye *et al.*, 2010; Ruggiero *et al.*, 2004; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

Observamos, portanto, em concordância com vários autores, que a osteonecrose dos maxilares ocorre após um período prolongado de tratamento com especialidades injetáveis por um período mediano de 20 meses. Isso permite estabelecer que existe uma correlação entre o tempo de exposição ao bifosfonato e o aparecimento de osteonecrose dos maxilares. Portanto, quanto maior o tempo de seguimento do paciente, maior a incidência de osteonecrose dos maxilares obtida nos estudos. No entanto, não podemos excluir que um seguimento mais longo também possa levar a uma maior probabilidade de exodontias nesses pacientes idosos, sabendo que esta última situação também é um fator de risco adicional no desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (Magopoulos *et al.*, 2007; Sher *et al.*, 2021; Smidt-Hansen *et al.*, 2013).

Nenhum estudo possibilitou avaliar qual deve ser a duração ideal da tomada de bifosfonatos para uma relação ideal entre o benefício trazido à patologia primária e o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares (Brantus *et al.*, 2011).

Uma reavaliação anual do tratamento seria então criteriosa para decidir se continua ou não, para modificar a dose ou a frequência dos bifosfonatos. Essa decisão pode ser

baseada na classificação do risco de SRE (eventos relacionados ao esqueleto = fraturas patológicas, radioterapia, cirurgia óssea, compressão da medula espinhal) resultando em baixo, médio ou alto risco relacionado à sua patologia primária. Do risco mais alto para o mais baixo, distinguimos a manutenção da ingestão mensal de bifosfonatos por via endovenosa a redução da frequência das injeções aos 3 meses, a alteração da PA com clodronato por via oral e por fim a suspensão da toma de bifosfonato até aparecem sinais de progressão da doença.

Em relação aos bifosfonatos orais indicados no tratamento da osteoporose, especialistas demonstraram que o benefício do tratamento foi ótimo após três anos de tratamento e que sua continuação trouxe pouco benefício adicional contra fraturas osteoporóticas.

Brantus *et al.* (2011) relatam que o benefício do tratamento com bifosfonatos foi demonstrado no cancro de mama com pamidronato, zoledronato e ibandronato e no cancro de próstata com zoledronato por um período de dois anos. Essa duração é de 21 meses com outros tumores sólidos, reduzindo significativamente o número de eventos ósseos e retardando seu aparecimento. Além desse período, na ausência de novos dados clínicos e dependendo do estado ósseo de cada paciente no início e no final do tratamento, recomendam continuar o tratamento com bifosfonatos.

Dickinson *et al.* (2009) defendem o conceito de redução da frequência de doses de bifosfonato em pacientes com patologia primária inativa após uma fase terapêutica inicial. Isso reduziria, assim, o risco de osteonecrose dos maxilares sem alterar o risco de eventos esqueléticos. Essa reavaliação individual da terapia de bifosfonato deve ser implementada até que estudos prospectivos e randomizados sejam estabelecidos sobre durações e frequências ideais de tratamento para uma patologia. Para reduzir o risco de osteonecrose dos maxilares, novas recomendações para pacientes de alto risco e risco intermediário de SRE recomendam a prescrição de zoledronato ou pamidronato em uma injeção por mês. Pacientes com baixo risco de SRE recebem clodronato por via oral ou uma injeção de bifosfonato a cada três meses por via endovenosa (Dickinson *et al.*, 2009).

Em resumo, a abordagem de um paciente tratado com bifosfonatos por vários anos requer tanto rigor, quanto precaução.

4.6 Marcadores da atividade óssea

A medição da densidade mineral óssea por absorciometria de raios X de dupla energia tem sido o padrão ouro para diagnosticar a osteoporose e prever o risco futuro de fratura em pacientes não tratados anteriormente. Embora os marcadores de remodelação óssea forneçam algumas informações sobre o risco futuro de fratura em pacientes com osteoporose não tratados, eles são cada vez mais usados para prever o efeito do tratamento anti-osteoporótico na redução do risco de fratura. Em contraste com a densidade mineral óssea, onde as alterações na massa óssea como resultado do tratamento são lentas, as alterações nos marcadores de remodelação óssea são rápidas e grandes. Além disso, as alterações induzidas pelo tratamento nos marcadores de remodelação óssea correspondem bem à redução do risco de fratura (Jørgensen *et al.*, 2017).

Marcadores de remodelação óssea, como o propeptídeo N-terminal sérico de procologénio tipo I (P1NP) e o cross-link de colagénio C-terminal (CTX), podem ser úteis para prever o risco futuro de fratura ou monitorar a resposta à terapia antirreabsortiva (Song, 2017; Zuo *et al.*, 2019).

Os marcadores de reabsorção óssea são os produtos de degradação das fibras de colagénio ou as enzimas derivadas dos osteoclastos. As moléculas de colagénio tipo I são montadas em fibrilas imaturas com resistência à tração limitada, as ligações cruzadas intermoleculares são formadas nos domínios não triplos helicoidais em cada extremidade da molécula de colagénio tipo I, chamada telopeptídeo. A catepsina K, expressa predominantemente em osteoclastos, é a principal enzima que degrada o colagénio ósseo dentro dos compartimentos subosteoclastos. Tanto as ligações cruzadas de colagénio aminoterminal (NTX) quanto as ligações cruzadas carboxil-terminal (CTX) são libertadas pela catepsina K durante a reabsorção óssea. Esses pequenos fragmentos passam para a corrente sanguínea e são excretados pelos rins (Song, 2017).

No entanto, a utilidade clínica para monitorar o tratamento é dificultada por três questões. Em primeiro lugar, os médicos podem estar inadequadamente atentos às fontes de variabilidade, incluindo questões pré-clínicas. Em segundo lugar, existem dados

limitados de estudos clínicos de tratamentos anti-osteoporóticos, onde os mesmos marcadores foram usados nos estudos individuais, dificultando a comparação direta dos efeitos que as drogas têm sobre os marcadores. Em terceiro lugar, falta padronização ou harmonização de ensaios entre os fabricantes (Jørgensen *et al.*, 2017).

4.6.1 Análise NTX

Imunoensaios são usados para medir NTX. Em 1992, um ensaio imunoenzimático foi desenvolvido para medir o NTX urinário usando um anticorpo monoclonal contra a fração NTX do $\alpha 2(I)$ N-telopeptídeo reticulado contendo a sequência QYDGKGVG. Este ensaio mede apenas a degradação do colágeno maduro, não de precursores de ligações cruzadas, tornando-o um marcador de reabsorção óssea. Atualmente, um ensaio de NTX urinário está disponível numa plataforma de imunoensaio automatizada, o Vitros ECiQ (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ), que tem um desempenho semelhante ao do ensaio ELISA (Song, 2017).

Os telopeptídeos urinários precisam ser corrigidos para a creatinina a fim de levar em conta a concentração urinária que introduz variação adicional. Quando a urina foi tratada com luz UV por 3 dias, a concentração aparente de NTX urinária aumentou inesperadamente em 30%. Um imunoensaio de quimioluminescência foi desenvolvido usando o mesmo anticorpo monoclonal para medir NTX no soro e mostrou boa correlação com o NTX urinário. No entanto, o ensaio de NTX no soro não tem sido tão amplamente utilizado como o ensaio de NTX na urina (Song, 2017).

4.6.2 Análise CTX

No telopeptídeo C-terminal, o ácido aspártico α converte-se na forma β do ácido aspártico à medida que o osso envelhece. Esses telopeptídeos isomerizados são específicos para a degradação do colagénio tipo I no osso. Foi relatada concentração sérica elevada de telopeptídeos C-terminais isomerizados em pacientes com reabsorção óssea aumentada. Os níveis séricos voltam ao normal durante a terapia antirreabsorção (Khan *et al.*, 2017; Schwartz, 2015; Zuo *et al.*, 2019).

O colagénio tipo I é o principal constituinte da matriz orgânica extracelular óssea e, na sua degradação durante a reabsorção óssea, o CTX é libertado. Portanto, pacientes com reabsorção óssea suprimida apresentam níveis diminuídos de CTX (Dal Prá *et al.*, 2017; Marx *et al.*, 2007; O'Connell *et al.*, 2012; Zuo *et al.*, 2019). No entanto, não há consenso na literatura sobre o uso de níveis de CTX, existindo estudos com achados conflitantes relatados. Alguns argumentam que a medição dos níveis de CTX é preditiva do risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (Kwon *et al.*, 2009, 2011; Marx *et al.*, 2007) e, inversamente, outros descobriram que os níveis de CTX não podem ser usados como um marcador para o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (Hutcheson *et al.*, 2014; O'Connell *et al.*, 2012). Portanto, ainda não há consenso sobre a utilidade do teste CTX para prever o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bifosfonatos que serão submetidos a cirurgia oral (Dal Prá *et al.*, 2017). Os investigadores sugeriram que o telopeptídeo C-terminal sérico (CTX), um marcador de reabsorção óssea, seria útil para prever o risco de osteonecrose dos maxilares (Khan *et al.*, 2017).

Um imunoensaio para a medição do CTX sérico está disponível numa plataforma automatizada, Roche Cobas e411, Cobas 601 e Cobas 602 usando o método de detecção de eletroquimioluminescência. Este ensaio usa dois anticorpos monoclonais, cada um reconhecendo o octapeptídeo β 8AA (EKAHDGGR), o que garante que apenas as formas $\beta\beta$ do α 1(I) CTX reticulado sejam medidas. O CTX tem grandes variações circadianas e os resultados podem ser influenciados pela ingestão alimentar. Portanto, é necessário

padronizar o método de coleta de amostras, como amostras coletadas pela manhã após jejum noturno (Song, 2017).

O fragmento telopeptídeo em questão é clivado das principais cadeias cruzadas de colágeno pelo osteoclasto durante a reabsorção óssea. Seu nível no soro é, portanto, proporcional à quantidade de reabsorção osteoclástica que ocorre no momento em que o sangue é coletado. Embora se diga que os intervalos normais de laboratório estão entre 50 pg/mL e 450 pg/mL, esse intervalo normal não é preciso em relação à população de osteoporose. Os valores normais reais geralmente estão bem acima de 300 pg/mL e são mais comumente de 400 pg/mL a 550 pg/mL em pacientes que não tomam bifosfonatos. Valores mais baixos representam graus variados de supressão da renovação óssea normal, às vezes também chamada de remodelação óssea ou renovação óssea (Dal Prá *et al.*, 2017; Hutcheson *et al.*, 2014; Marx *et al.*, 2007; O'Connell *et al.*, 2012).

Com base em dados de apenas 17 pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares após terapia com alendronato ou risedronato, foi proposto que um valor de sCTX sérico $>0,15$ ng/ml constituía um baixo risco de osteonecrose dos maxilares; Valores de sCTX entre 0,10 e 0,15 ng/ml indicaram risco moderado; e valores de sCTX $<0,10$ ng/ml implicaram um alto risco de osteonecrose dos maxilares. Foi ainda sugerido que a cirurgia deve ser evitada em indivíduos de alto risco identificados com marcadores de remodelação óssea. Estudos em indivíduos com osteonecrose dos maxilares, no entanto, não mostraram uma relação entre sCTX e o desenvolvimento de lesões de osteonecrose dos maxilares (Kwon *et al.*, 2011; Marx *et al.*, 2007)

A terapia com bifosfonatos reduz a sCTX e outros marcadores de remodelação óssea, muitas vezes em mais de 50%. Em um estudo randomizado comparando a infusão anual de zoledronato com placebo (estudo HORIZON) em 7.756 mulheres na pós-menopausa, os valores médios de sCTX aos 6 meses estavam no limite inferior da pré-menopausa, intervalo de referência da menopausa (0,04–0,18 ng/ml). Se os critérios propostos por (Marx *et al.*, 2007) fossem justificados, esses pacientes seriam de risco moderado ou alto; houve apenas 2 casos de osteonecrose dos maxilares, um no grupo zoledronato e outro no grupo placebo. O indivíduo com osteonecrose dos maxilares em uso de zoledronato não estava no subconjunto sendo avaliado com biomarcadores e sCTX não estava disponível. O indivíduo com osteonecrose dos maxilares em uso de placebo não apresentava sCTX

suprimido e seria considerado de baixo risco de osteonecrose dos maxilares com base nos critérios propostos (Marx *et al.*, 2007).

A terapia com bifosfonatos geralmente reduz a sCTX para <0,15 ng/ml; no entanto, osteonecrose dos maxilares é raro. A baixa sCTX é simplesmente um reflexo dos efeitos farmacológicos da terapia antirreabsortiva e não é útil na identificação de indivíduos em risco de osteonecrose dos maxilares (Khan *et al.*, 2017; Schwartz, 2015).

Tendo em vista o aumento da glicosilação do colagénio na diabetes, podem existir diferenças interpretativas com o uso de marcadores de remodelação à base de colagénio em comparação com as medidas em pessoas sem diabetes (Nordklint *et al.*, 2020).

4.6.3 Fosfatase Ácida Resistente ao Tartarato Tipo 5b (TRAP-5b)

A fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5 (TRAP) existe como duas isoformas, 5a e 5b. A forma 5b é um marcador de número de osteoclastos e 5a de inflamação crônica; no entanto, sua associação com a reabsorção óssea é desconhecida (Mira-Pascual *et al.*, 2020).

A TRAP-5b é produzida por osteoclastos e é considerada um bom marcador de reabsorção óssea. O TRAP-5b reflete o número de osteoclastos, demonstrou ser inversamente correlacionado com a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa e pode ser útil para prever o risco de fraturas de anca ou vertebrais. A TRAP-5b não é influenciada pela função renal ou hepática, não apresenta variação circadiana e não é influenciada pela ingestão alimentar. Um método automatizado para a medição de TRAP-5b está recentemente disponível no instrumento IDS-iSYS (TRAcP 5b), tornando-o um marcador conveniente para monitorar o tratamento da osteoporose ou em estudos para prever futuros riscos de fratura (Song, 2017).

Foi observada uma correlação entre o TRAP 5a e o 5b séricos com o CTX-I, sugerindo que ambas as isoformas TRAP se associam ao número de osteoclastos. Durante a diferenciação de osteoclastos predominantemente 5b aumentou. Mais TRAP 5b foi libertado no osso, indicando uma conexão com a atividade reabsortiva dos osteoclastos, e um pico na relação TRAP 5b/5a coincidiu com a rápida libertação do CTX-I. A correlação não apenas de 5b, mas também 5a, com a degradação do colágeno, tanto em culturas de soro quanto de osteoclastos, indica que uma proporção considerável do TRAP 5a se origina de osteoclastos e pode refletir um mecanismo regulatório até então não revelado durante a reabsorção óssea e a remodelação óssea (Mira-Pascual *et al.*, 2020).

4.6.4 Propeptídeo aminoterminal total do procolagénio tipo 1 (P1NP)

O propeptídeo aminoterminal total do procolagénio tipo 1 (P1NP) é um importante marcador específico da formação óssea, apresentando valores aumentados quando uma maior taxa de formação óssea ocorre, supostamente prediz a resposta da densidade mineral óssea ao tratamento com teriparatida em pacientes sem tratamento prévio com osteoporose (Takada *et al.*, 2020).

Um estudo mostrou que a expressão anormal de P1NP está associada ao desenvolvimento de cancro. Em particular, a expressão de P1NP foi significativamente aumentada quando ocorreu metástase óssea (Nordklint *et al.*, 2020; Zuo *et al.*, 2019).

Numa análise de pacientes que mudam de bifosfonatos para uma terapia formadora de osso, os aumentos na P1NP não ajudam a prever a resposta da densidade mineral óssea da anca. Embora a maioria dos pacientes tratados com teriparatida ou romosozumabe tenha mostrado um aumento na P1NP, a maioria dos pacientes em uso de romosozumabe mostrou um aumento na densidade mineral óssea da anca, enquanto mais de metade dos pacientes que receberam teriparatida não. A terapia com teriparatida não aumentou a

densidade mineral óssea total da anca na maioria dos pacientes que fizeram a transição de bifosfonatos para teriparatida (Takada *et al.*, 2020).

4.7 Abordagem da osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos é definida pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza acompanhada por um período de 8 semanas, num paciente que estava recebendo ou que foi exposto a um bifosfonato e que não foi tratado com radioterapia na região da cabeça e pescoço (Khan *et al.*, 2015).

Num modelo de Beagle com doses crescentes de bifosfonatos, as regiões de necrose matricial aumentaram em tamanho e número, sem evidência de infecção ou colonização microbiana inicialmente, mas, após o tempo, o osso exposto e o tecido mole circundante foram secundariamente infetados, resultando num quadro clínico semelhante à osteomielite. No entanto, as análises das propriedades físicas do osso necrótico ressecado de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos também não conseguiram demonstrar nenhuma característica única que servisse como um biomarcador confiável para a osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos (Allen & Burr, 2008; Khan *et al.*, 2015)

A história do paciente e o exame clínico continuam a ser as ferramentas de diagnóstico mais sensíveis para a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. Um achado clínico de osso exposto na cavidade oral por 8 semanas ou mais na ausência de resposta à terapia apropriada é a marca diagnóstica consistente da osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos (Khan *et al.*, 2015).

Áreas de osso exposto e necrótico podem permanecer assintomáticas por períodos prolongados de semanas, meses ou até anos. Essas lesões mais frequentemente tornam-

se sintomáticas com a inflamação dos tecidos circundantes. Os sinais e sintomas podem ocorrer antes do desenvolvimento de osteonecrose clinicamente detetável e incluem dor, mobilidade dentária, inchaço da mucosa, eritema, ulceração, parestesia ou até mesmo anestesia do ramo associada ao nervo trigêmeo. Alguns pacientes também podem apresentar sintomas de sensação alterada na área afetada porque o feixe neurovascular pode ficar comprimido a partir da inflamação circundante. Essas características podem ocorrer espontaneamente ou, mais comumente após cirurgia dentoalveolar. A grande maioria das séries de casos descreveu a osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos como ocorrendo em locais de cirurgia oral prévia, particularmente em locais de extração. O osso exposto também foi relatado como ocorrendo espontaneamente na ausência de trauma prévio ou em regiões desdentadas da mandíbula ou em locais de exostoses em pacientes oncológicos. Fístulas intraorais e extraorais podem desenvolver-se quando a mandíbula necrótica ou maxila se infetam secundariamente. A sinusite maxilar crônica secundária à osteonecrose com ou sem fístula oroantral pode ser a característica presente em pacientes com envolvimento ósseo maxilar (Albadawi *et al.*, 2013; Allen & Burr, 2008; Endo *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2015; Oizumi *et al.*, 2016)

As lesões da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos ocorrem mais comumente na mandíbula do que na maxila (65% mandíbula, 28,4% maxila, 6,5% mandíbula e maxila e 0,1% em outros locais e também são mais prevalentes em áreas com mucosa fina sobrepondo proeminências ósseas, como a região posterior da mandíbula, com a ocorrência de descarga purulenta no local do osso exposto sendo evidente na presença de infecção secundária. Culturas microbianas de áreas de osso exposto geralmente isolam micróbios orais normais. No entanto, na presença de extenso envolvimento de tecidos moles, as culturas microbianas podem identificar patógenos orais coexistentes e permitir a seleção de um regime antibiótico apropriado. Curiosamente, embora a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos seja exclusiva das mandíbulas por definição, deve-se notar que a osteonecrose do conduto auditivo externo em pacientes em terapia com bifosfonatos também foi relatada (Coskun Benlidayi & Guzel, 2013; Diniz-Freitas *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2015; Pichardo & van Merkesteyn, 2013)

4.7.1 Recomendações para exames imagiológicos

A. Indivíduos em tratamento antirreabsortivo em baixas doses sem sinais ou sintomas de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos não precisam de nenhuma imagem adicional além da avaliação odontológica de rotina (Diniz-Freitas *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2015; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Vescovi *et al.*, 2014)

B. Pacientes em tratamento antirreabsortivo em altas doses sem osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos correm um risco significativo de desenvolver osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos e a identificação precoce de doença dentária é importante. Após um exame completo da cavidade oral, os pacientes de alto risco devem, idealmente, ser submetidos a radiografias intraorais interproximais e periapicais de todos os dentes existentes, bem como ortopantomografia. Quando disponível, a TC 3D usando protocolos de alta resolução também pode ser realizada, dada a capacidade superior da TC (em comparação com as radiografias convencionais) no diagnóstico de doença periapical e periodontal. Após uma avaliação inicial da saúde bucal, radiografias convencionais e TC adicionais são realizadas somente se necessário na presença de queixas orais ou sinais ou sintomas de osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonatos (Khan *et al.*, 2015)

C. Em pacientes nos quais a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos é uma consideração clínica sobre a terapia antirreabsortiva de baixa ou alta dose que apresenta sintomas orais, a TC pode ajudar a avaliar alterações precoces na arquitetura cortical e trabecular da maxila e da mandíbula. A imagem também permite a avaliação de uma possível formação de sequestros ou fistulas e a avaliação da condição de quaisquer dentes envolvidos. Se clinicamente indicado, a ressonância magnética pode fornecer informações adicionais sobre a presença e extensão da osteonecrose (Khan *et al.*, 2015).

D. Em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos com manifestações clínicas sob tratamento conservador (Estágios 1 e 2), a natureza e a extensão das alterações ósseas ao redor da área de exposição óssea clínica podem ser avaliadas

com TC. A doença dentária em todos os dentes existentes também deve ser determinada com radiografias interproximais, periapical e ortopantomografia (Khan *et al.*, 2015).

E. Em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, com manifestações clínicas onde a intervenção cirúrgica é considerada (Estágios 2 e 3), a TC pode ser complementada com ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões (PET) para uma avaliação mais completa dos ossos e tecidos moles envolvidos (Khan *et al.*, 2015).

5- CONCLUSÃO

Os bifosfonatos influenciam o processo de remodelação óssea e podem levar a ocorrência de complicações após a realização de procedimentos médicos dentários, principalmente procedimentos cirúrgicos como a instalação de implantes dentários ou outras intervenções cirúrgicas da cavidade oral que envolvam manuseamento ósseo.

O zoledronato tem uma maior capacidade de induzir a produção de células apoptóticas e esta mais relacionado a ocorrência de osteocrose dos maxilares que o aledronato. Isso pode ser explicado pela potência relativa entre eles, com o zoledronato sendo cerca de 100 vezes mais potente.

A via de administração endovenosa em tratamentos prolongados com zoledronato e pamidronato está mais relacionada a ocorrência de osteonecrose dos maxilares. Sendo que a ampla maioria dos casos de osteonecrose esta associada ao uso de zoledronato em pacientes oncológicos, com administração por via endovenosa. O aledronato é o principal responsável por osteonecrose nos pacientes em uso oral de bifosfonato, porém numa frequência muito inferior à do zoledronato.

Várias análises podem ser utilizadas para determinar a remodelação óssea e analisar o efeito da terapia com bifosfonatos. As principais análises disponíveis são P1NP, CTX, NTX e TRAP-5B. Entretanto, nenhuma é utilizada como padrão para análise do tratamento com bifosfonatos. A análise de CTX pode indicar como está o processo de remodelação óssea e apesar de não ser indicado como padrão para analisar a possibilidade de instalação de implantes em pacientes medicados com bifosfonatos, é utilizado por muitos cirurgiões como auxiliar para indicar ou não a cirurgia de implantes.

6- BIBLIOGRAFIA

- Albadawi, H., Haurani, M. J., Oklu, R., Trubiano, J. P., Laub, P. J., Yoo, H. J., & Watkins, M. T. (2013). Differential effect of zoledronic acid on human vascular smooth muscle cells. *Journal of Surgical Research*, 182(2), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.10.033>
- Allen, M. R., & Burr, D. B. (2008). Mandible Matrix Necrosis in Beagle Dogs After 3 Years of Daily Oral Bisphosphonate Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 987–994. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.038>
- Brantus, J. F., Roemer-Becuwe, C., Cony-Makhoul, P., Salino, S., Fontana, A., Debourdeau, P., Thomas, T., Guastalla, J. P., Ghesquieres, H., Sebban, C., Pavic, M., Collet, P., Larbre, J. P., Martinon, S., Brocard, F., Bodard, A. G., Blanc, G., Balestrière, V., Favier, B., ... Biron, P. (2011). Practice guidelines of the use of bisphosphonates in solid tumours with bone metastases and in multiple myeloma. In *Revue de Medecine Interne* (Vol. 32, Issue 8, pp. 494–505). <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.11.007>
- Capocci, M., Romeo, U., Cocco, F., Bignozzi, I., Annibali, S., & Ottolenghi, L. (2014). The “cROMa” project: A care pathway for clinical management of patients with bisphosphonate exposure. *International Journal of Dentistry*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/719478>
- Clézardin, P. (2011). Bisphosphonates’ antitumor activity: An unravelled side of a multifaceted drug class. In *Bone* (Vol. 48, Issue 1, pp. 71–79). <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.07.016>
- Clézardin, P., Benzaïd, I., & Croucher, P. I. (2011). Bisphosphonates in preclinical bone oncology. In *Bone* (Vol. 49, Issue 1, pp. 66–70). <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.017>

- Coskun Benlidayi, I., & Guzel, R. (2013). Oral Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Challenging Adverse Effect. *ISRN Rheumatology*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/215034>
- Cotté, F. E., Cortet, B., Lafuma, A., Avouac, B., Hasnaoui, A. el, Fardellone, P., Pouchain, D., Roux, C., & Gaudin, A. F. (2008). A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France. *Joint Bone Spine*, 75(2), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.004>
- Dal Prá, K. J., Lemos, C. A. A., Okamoto, R., Soubhia, A. M. P., & Pellizzer, E. P. (2017). Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 46, Issue 2, pp. 151–156). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>
- Dickinson, M., Prince, H. M., Kirsa, S., Zannettino, A., Gibbs, S. D. J., Mileskin, L., O’Grady, J., Seymour, J. F., Szer, J., Horvath, N., & Joshua, D. E. (2009). Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: An overview with recommendations for prevention and treatment. In *Internal Medicine Journal* (Vol. 39, Issue 5, pp. 304–316). <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01824.x>
- Diniz-Freitas, M., López-Cedrún, J. L., Fernández-Sanromán, J., García-García, A., Fernández-Feijoo, J., & Diz-Dios, P. (2012). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. In *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Vol. 17, Issue 5). <https://doi.org/10.4317/medoral.18041>
- Ebetino, F. H., Sun, S., Cherian, P., Roshandel, S., Neighbors, J. D., Hu, E., Dunford, J. E., Sedghizadeh, P. P., McKenna, C. E., Srinivasan, V., Boeckman, R. K., & Russell, R. G. G. (2022). Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*, 156. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116289>
- Endo, Y., Kumamoto, H., Nakamura, M., Sugawara, S., Takano-Yamamoto, T., Sasaki, K., & Takahashi, T. (2017). Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for

- Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). In *Biol. Pharm. Bull* (Vol. 40, Issue 6).
- Guggenberger, R., Fischer, D. R., Metzler, P., Andreisek, G., Nanz, D., Jacobsen, C., & Schmid, D. T. (2013). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: Comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(6), 1242–1247. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3355>
- Hinson, A. M., Smith, C. W., Siegel, E. R., & Stack, B. C. (2014). Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. In *International Journal of Dentistry* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/452737>
- Hoefert, S., Wierich, H., Eufinger, & B. Krempien. (2006). BP-associated avascular necrosis (AN) of the jaws: Histological findings. *Bone*, *38*(3), 76–76. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.01.030>
- Hutcheson, A., Cheng, A., Kunchar, R., Stein, B., Sambrook, P., & Goss, A. (2014). A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: A prospective single-center controlled study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(8), 1456–1462. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.02.036>
- Jørgensen, N. R., Møllehave, L. T., Hansen, Y. B. L., Quardon, N., Lylloff, L., & Linneberg, A. (2017). Comparison of two automated assays of BTM (CTX and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporosis International*, *28*(7), 2103–2113. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4026-z>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. In *Journal of Bone and Mineral Research* (Vol. 30, Issue 1, pp. 3–23). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>

- Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., ... Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. In *Journal of Clinical Densitometry* (Vol. 20, Issue 1, pp. 8–24). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
- Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. In *Journal of Oral Biosciences* (Vol. 61, Issue 2, pp. 99–104). Japanese Association for Oral Biology. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
- Kwon, Y. D., Kim, D. Y., Ohe, J. Y., Yoo, J. Y., & Walter, C. (2009). Correlation between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2644–2648. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.067>
- Kwon, Y. D., Ohe, J. Y., Kim, D. Y., Chung, D. J., & Park, Y. D. (2011). Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Can they be utilized as risk markers? *Clinical Oral Implants Research*, 22(1), 100–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01965.x>
- Magopoulos, C., Karakinaris, G., Telioudis, Z., Vahtsevanos, K., Dimitrakopoulos, I., Antoniadis, K., & Delaroudis, S. (2007). Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 28(3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.08.004>
- Maqoud, F., Scala, R., Tragni, V., Pierri, C. L., Perrone, M. G., Scilimati, A., & Tricarico, D. (2021). Zoledronic acid as a novel dual blocker of KIR6.1/2-SUR2 subunits of ATP-sensitive K⁺ channels: Role in the adverse drug reactions. *Pharmaceutics*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091350>

- Mark, M., Thürlimann, B., Ribi, K., Schär, C., Dietrich, D., Cathomas, R., Zürrer-Härdi, U., von Briel, T., Anchisi, S., Bohanes, P., Blum, V., von Burg, P., Mannhart, M., Caspar, C. B., & von Moos, R. (2020). Patterns of care for patients with metastatic bone disease in solid tumors: A cross-sectional study from Switzerland (SAKK 95/16). *Journal of Bone Oncology*, *21*. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100273>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *65*(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Matsumoto, K., Hayashi, K., Murata-Hirai, K., Iwasaki, M., Okamura, H., Minato, N., Morita, C. T., & Tanaka, Y. (2016). Targeting Cancer Cells with a Bisphosphonate Prodrug. *ChemMedChem*, *11*(24), 2656–2663. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600465>
- Mendes, V., dos Santos, G. O., Calasans-Maia, M. D., Granjeiro, J. M., & Moraschini, V. (2019). Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Issue 3, pp. 373–381). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006>
- Mira-Pascual, L., Patlaka, C., Desai, S., Paulie, S., Näreoja, T., Lång, P., & Andersson, G. (2020). A Novel Sandwich ELISA for Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5a and 5b Protein Reveals that Both Isoforms are Secreted by Differentiating Osteoclasts and Correlate to the Type I Collagen Degradation Marker CTX-I In Vivo and In Vitro. *Calcified Tissue International*, *106*(2), 194–207. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00618-w>
- Moreau, M. F., Guillet, C., Massin, P., Chevalier, S., Gascan, H., Baslé, M. F., & Chappard, D. (2007). Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro. *Biochemical Pharmacology*, *73*(5), 718–723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.09.031>
- Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related

osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 127, Issue 2, pp. 117–135). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>

Nomura, T., Shibahara, T., Uchiyama, T., Yamamoto, N., Shibui, T., Yakushiji, T., Watanabe, A., Muramatsu, K., Ogane, S., Murayama, M., Sekine, R., Nakata, E., & Fujimoto, Y. (2013). Bisphosphonate-related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ) in Japanese Population: A Case Series of 13 Patients at Our Clinic. In *Bull Tokyo Dent Coll* (Vol. 54, Issue 2).

Nordklint, A. K., Almdal, T. P., Vestergaard, P., Lundby-Christensen, L., Jørgensen, N. R., Boesgaard, T. W., Breum, L., Gade-Rasmussen, B., Sneppen, S. B., Gluud, C., Hemmingsen, B., Krarup, T., Madsbad, S., Mathiesen, E. R., Perrild, H., Tarnow, L., Thorsteinsson, B., Vestergaard, H., Lund, S. S., & Eiken, P. (2020). Effect of Metformin vs. Placebo in Combination with Insulin Analogues on Bone Markers PINP and CTX in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Calcified Tissue International*, 107(2), 160–169. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00711-5>

O’Connell, J. E., Ikeagwani, O., & Kearns, G. J. (2012). A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Irish Journal of Medical Science*, 181(2), 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0790-5>

Oizumi, T., Yamaguchi, K., Sato, K., Takahashi, M., Yoshimura, G., Otsuru, H., Tsuchiya, M., Hagiwara, Y., Itoi, E., Sugawara, S., Takahashi, T., & Endo, Y. (2016). A Strategy against the Osteonecrosis of the Jaw Associated with Nitrogen-Containing Bisphosphonates (N-BPs): Attempts to Replace N-BPs with the Non-N-BP Etidronate. *Biol. Pharm. Bull*, 39(9), 1549–1554.

Olaleye, O., Fu, B., Sharp, H., & Hendy, C. (2010). Oroantral fistula from bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Surgical Case Reports*, 5(2). <http://jscr.co.uk>

Pichardo, S. E. C., & van Merkesteyn, J. P. R. (2013). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Spontaneous or dental origin? *Oral Surgery, Oral*

- Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(3), 287–292.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.05.005>
- Reid, I. R., Horne, A. M., Mihov, B., Stewart, A., Garratt, E., Wong, S., Wiessing, K. R., Bolland, M. J., Bastin, S., & Gamble, G. D. (2018). Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*, 379(25), 2407–2416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1808082>
- Rodan, G. A., & Fleisch, H. A. (1996). Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *J. Clin. Invest*, 97(12), 2692–2696.
- Rogers, M. J., Mönkkönen, J., & Munoz, M. A. (2020). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*, 139. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>
- Rosini, S., Bertoldi, I., & Frediani, B. (2015). Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *Europe an Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 3309–3317.
- Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(5), 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>
- Russell, R. G. G. (2007). Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*, 119(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>
- Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. In *Bone* (Vol. 49, Issue 1, pp. 2–19). <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- Santos, J. C. B., Santos, J. C. B., de Melo, J. A., de Melo, J. A., Maheshwari, S., de Medeiros, W. M. T. Q., de Medeiros, W. M. T. Q., Oliveira, J. W. D. F., Oliveira, J. W. D. F., Moreno, C. J., Moreno, C. J., Moreno, C. J., Amzel, L. M., Gabelli, S. B., Gabelli, S. B., Silva, M. S., Silva, M. S., Silva, M. S., & Silva, M. S. (2020). Bisphosphonate-based molecules as potential new antiparasitic drugs. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25112602>

- Scala, R., Maqoud, F., Antonacci, M., Dibenedetto, J. R., Perrone, M. G., Scilimati, A., Castillo, K., Latorre, R., Conte, D., Bendahhou, S., & Tricarico, D. (2022). Bisphosphonates Targeting Ion Channels and Musculoskeletal Effects. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837534>
- Scheper, M. A., Badros, A., Chaisuparat, R., Cullen, K. J., & Meiller, T. F. (2009). Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: A potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *British Journal of Haematology*, *144*(5), 667–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07504.x>
- Schwartz, HARRYC. (2015). C-TERMINAL TELOPEPTIDE—SCIENCE OR POLITICS? *J Oral Maxillofac Surg*, *73*, 1239–1241.
- Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021). Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: A systematic review. In *Journal of Oral Implantology* (Vol. 47, Issue 3, pp. 249–268). Allen Press Inc. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00351>
- Smidt-Hansen, T., Folkmar, T. B., Fode, K., Agerbaek, M., & Donskov, F. (2013). Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *71*(9), 1532–1540. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.03.019>
- Song, L. (2017). Calcium and Bone Metabolism Indices. In *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 82, pp. 1–46). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005>
- Takada, unichi, Dinavahi, R., Miyauchi, A., Etsuro Hamaya, Toshiyasu HIRAMA ·, Cesar Libanati⁵ ·, Yoichi Nakamura⁴ ·, Cassandra E. Milmont² ·, & Andreas Grauer. (2020). Relationship between PINP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *38*, 310–315.

- Tsao, C., Darby, I., Ebeling, P. R., Walsh, K., O'Brien-Simpson, N., Reynolds, E., & Borromeo, G. (2013). Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *71*(8), 1360–1366. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>
- Vescovi, P. (2012). Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, *9*(3), 142–144. <https://doi.org/10.1111/j>
- Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Manfredi, M., Fornaini, C., Nammour, S., Mergoni, G., Sarraj, A., & Bagan, J. v. (2014). Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Dentistry*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/107690>
- Watters, A. L., Hansen, H. J., Williams, T., Chou, J. F., Riedel, E., Halpern, J., Tunick, S., Bohle, G., Huryn, J. M., & Estilo, C. L. (2013). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *115*(2), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.017>
- Yu, R. Q., Wang, J. Y., Rao, N. J., Huo, L., & Zheng, L. W. (2021). Effects of Bisphosphonates on Osseointegration of Dental Implants in Rabbit Model. *BioMed Research International*, *2021*. <https://doi.org/10.1155/2021/6689564>
- Zhao, Z., Shen, W., Zhu, H., Lin, L., Jiang, G., Zhu, Y., Song, H., & Wu, L. (2018). Zoledronate inhibits fibroblasts' proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, *12*, 3021–3031. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S168897>
- Zuo, C.-T., YIN, D.-C., FAN, H.-X., LIN, M., MENG, Z., XIN, G.-W., Y.-C. ZHANG¹, & L. CHENG. (2019). Study on diagnostic value of P1NP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *23*, 5277–5284.