

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATO

JAW'S OSTEONECROSIS RELATED TO BISPHOSPHONATES USE

SUELLEN JOSIANNE SILVA DE OLIVEIRA¹, ORLANDO IZOLANI NETO²

1. Acadêmica do curso de graduação em Odontologia da Universidade Severino Sombra; 2. Mestrando em Radiologia – SLO-MANDIC/ Professor do curso de Odontologia da Universidade Severino Sombra (USS) / Especialista em Implantodontia - USS.

* Avenida Presidente João Goulart, 374, Centro, Paracambi, Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 26600-000. orlando.izolani@hotmail.com

Recebido em 10/11/2015. Aceito para publicação em 01/02/2016

RESUMO

Os bifosfonatos (BF) são fármacos inibidores da reabsorção óssea e são indicados para o tratamento de Osteoporose, Metástase óssea, Mielomas múltiplos e Doença de Paget. São análogos dos pirofosfato, que apresentam elevada afinidade pelo tecido ósseo inibindo a ação dos osteoclastos. Apesar de apresentar benefícios para pacientes portadores de tais enfermidades auxiliando como por exemplo, no controle da dor o uso prolongado pode ocasionar a osteonecrose dos maxilares.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose, bifosfonato, necrose dos maxilares

ABSTRACT

The bisphosphonates (BF) are inhibitors of bone resorption and are indicated for the treatment of osteoporosis, bone metastasis, multiple myelomas and Paget's disease. They are analogues of pyrophosphate, which exhibit high affinity for bone tissue inhibiting osteoclast function. Despite showing benefits for patients with such diseases such as assisting in controlling pain prolonged use can cause osteonecrosis of the jaw

KEYWORDS: Osteonecrosis, bisphosphonates, jaw's osteonecrosis

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos na década de 60 foram apresentados como droga terapêutica para doenças com comprometimento ósseo, mas atualmente são prescritos principalmente para o tratamento de osteoporose³.

Este medicamento tem capacidade de ligação ao osso e inibem a função dos osteoclastos por serem análogos

químicos do pirofosfato. Por não ser metabolizados pelo organismo a concentração a nível ósseo é mantida por meses /anos. Tais drogas diminuem o turnover ósseo que inibem a reabsorção óssea a nível tecidual. Nas células os bifosfonatos tem ação sobre os osteoclastos, podendo ser por meio de inibição do recrutamento dos osteoclastos, através da inibição do tempo de vida dos osteoclastos e sobre sua atividade na superfície óssea. Em relação às moléculas, eles se ligam ao receptor de superfície dos osteoclastos ou em uma enzima intracelular³.

Podendo ser encontrados em duas apresentações, por via oral indicados para o tratamento de Osteoporose, Osteopenia e Doenças de Paget e via endovenosa utilizados em doenças Oncológicas. As reações adversas são: sintomatologia gripal, astenia, anemia, dispneia, alterações dos níveis de creatinina, sintomatologia gastrointestinal e úlceras esofágicas¹³.

Relata que o tratamento consiste em eliminar a dor e prevenir a recorrência de infecções e sintomas, através de antibioticoterapia, quando sinais de infecção estão presentes, e agentes antimicrobianos tópicos. Existem situações em que em que a terapia hiperbárica associada a cirurgia e a interrupção ou substituição da administração da droga por seis meses, sendo três antes e três meses após do procedimento são indicados².

O objetivo deste trabalho é relatar as possíveis complicações que podem ocorrer em um procedimento odontológico em pacientes que fazem uso dos bifosfonatos de forma prolongada.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizar revisão de bibliográfica sobre relatos de casos que se referem a etiologia, características e terapêutica da osteonecrose associada ao uso de bifosfonato na base de dados da Bireme, Scielo e Google Acadêmico.

Buscou-se artigos, dissertações e teses em língua portuguesa indexados em arquivos computadorizados das bases citadas acima.

3. DESENVOLVIMENTO

Os bifosfonatos impedem a caracterização celular das células percursoras dos osteoclastos inferindo em sua ação, incitando a apoptose celular, alterando a estrutura celular no período que antecede este fato. Há uma diminuição das proeminências citoplasmáticas responsáveis pela deterioração da matriz orgânica do tecido ósseo. Além de tais atividades, propriedades antiangiogênicas como diminuição no número de vasos sanguíneos e respostas endotelial aos hormônios angiogênicos vem sendo descritas¹.

O tratamento consiste em eliminar as queixas algícas e prevenir a recorrência de infecções e sintomas, através de antibioticoterapia, quando sinais de infecção estão presentes, e agentes antimicrobianos tópicos. Existem situações em que em que a terapia hiperbárica associada a cirurgia e a interrupção ou substituição da administração da droga por seis meses, sendo três antes e três meses após do procedimento são indicados².

A AOMS classificou em três os estágios para a OMAB, primeiro estágio: necrose óssea com exposição sem evidencia de infecção e sintomas, segundo estágio: necrose com exposição óssea, infecção (dor, eritema com ou sem drenagem purulenta), terceiro estágio: necrose óssea com exposição óssea, infecção e possíveis fraturas patológicas, fistulas extra oral, osteólise envolvendo bordo inferior da mandíbula. O tratamento consiste em uso de enxaguantes bucais nos três estágios, Antibioticoterapia acompanhada por cultura microbiológica e analgésico para o alívio da dor e debridamento superficial (segundo e terceiro estágios), sendo que no terceiro estágio o debridamento se torna mais agressivo³.

A AOMS em 2009 classificou em cinco categorias os fatores de risco para a ONMS, primeira categoria: fatores relacionados com o fármaco (potência e duração da terapêutica); segunda categoria: fatores de risco demográficos e sistêmicos (a raça caucasiana tem maior predisposição cerca de 9% por década), terceira categoria: fatores de risco locais (cirurgia dento alveolares, anatomia local e doenças orais concomitantes) quarta categoria: fatores de risco genéticos e quinta categoria: fatores preventivos (avaliação do estado de saúde oral antes do início da terapia⁴).

Os componentes de tais medicamentos ficam armazenados na matriz óssea podendo permanecer por anos no organismo, tendo como consequência a degeneração dos capilares, vascularização e estão passíveis a fratura⁵.

A primeira publicação de um relato de caso sobre osteonecrose em mandíbula ocorreu em 2003 relatado por Max. A necrose óssea é irreversível, pois o tecido ósseo é incapaz de sofrer remodelação e por este motivo

ele sofre necrose⁶.

Os bifosfonatos são drogas indicadas para o tratamento de Osteoporose, Metástase óssea, Mielomas múltiplos, Doença de Pagets. A ação desta droga resulta no aumento da massa e na mineralização óssea. Cirurgias orais, implantes dentários, cirurgias periodontais e próteses mal adaptadas são fatores de risco⁷.

A absorção dos bifosfonatos é bem dividida sendo 50% absorvida pelo osso e a via de eliminação são os rins. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os bifosfonatos para tratamento de Osteogênese Imperfeita obtendo resultados favoráveis no que se refere a diminuição de fratura óssea. Recentemente o Pamidronato foi introduzido nas terapias da Displasia Fibrosa, apesar de não dispor de um protocolo formalizado⁸.

Estas drogas podem apresentar efeitos colaterais e resultar em osteonecrose dos maxilares sendo que para isto ocorra tem que ter uma relação entre tipo x dose x historia de trauma x cirurgias bucais x infecções⁹.

A eficácia destes medicamentos em relação ao controle da dor (pacientes com quadro clínico de câncer de mama, próstata e pulmão e mieloma múltiplos) e perda óssea (osteonecrose) tem sido comprovada através de relatos clínicos. Os maxilares são mais susceptíveis e osteonecrose devido a sua localização, a cavidade oral, pela microbiota presente¹⁰.

Estas drogas são sintéticas análogas ao pirofosfato endógeno e a duração deste medicamento na circulação e variada podendo ser de trinta minutos a duas horas porém quando incorporados ao osso pode permanecer por até uma década¹¹.

O diagnóstico é feito de acordo com a historia e exame clínico do paciente. As características clínicas são as lesões necróticas que pode não apresentar sintomas por anos, se tornando sintomáticas somente quando os tecidos adjacentes apresentam infecção ou inflamação, o acompanhamento é realizado através do exame CTX¹².

Os bifosfonatos apresentam benefícios quando prescritos para tratamento Oncológico pois reduz a dor óssea e complicações esqueléticas, a AAOMS (Associação Americana dos Cirurgiões Orais Maxilofaciais), definiu a osteonecrose como tecido ósseo exposto na região maxilofacial que permaneça por mais de oito semanas, em pacientes em tratamento prévio ou atual com bisfosfonatos, que não apresentam histórico e radioterapia de cabeça e pescoço¹³.

Esses medicamentos são indicados para manter a densidade óssea em pacientes portadores de doenças neoplásicas com comprometimento ósseo. Podendo apresentar alguns efeitos adversos como febre, toxicidade renal, hipercalcemia, necrose dos maxilares¹⁴.

A patogênese ainda é desconhecida porém a mais aceita são a ação direta nos osteoclastos levando a diminuição da remodelação óssea e a inibição do fator de crescimento endotelial vascular. O aspecto clínico e

variado podendo apresentar exposição do osso necrótico com dor e radiograficamente esclerose óssea difusa, presença de sequestro ósseo, fistula oral mandibular, mancha radiolúcidas difusas, em panorâmicas lesões osteolíticas com envolvimento cortical vertical, histologicamente mostram osso trabécula necrótico com tecido vascular ao redor coberto por tecido de granulação, ao exame de cultura positivo para algumas espécies fúngicas além de *Actinomyces Spe Streptococcus intermedius*¹⁵.

Os bifosfonatos são análogos dos pirofosfatos orgânicos, apresentando duas cadeias denominadas R₁ e R₂. A primeira cadeia R₁ é curta e mostra alta afinidade pelo tecido ósseo e a segunda cadeia R₂ é responsável pela potencia anti – reabsorptiva e o mecanismo de ação farmacológica. Os bifosfonatos de cadeia R₂ podem ser nitrogenados e não – nitrogenados, que em conjunto atuam comprometendo transporte vesicular intracelular, causando morte celular e quebra no processo da atividade osteoclásticas¹⁶.

O tratamento para osteonecrose é preventivo, lembrando o conceito de prevenção quartanária, cujo principal objetivo é diminuir a iatrogênia. Deve-se evitar a promoção da doença e prevenir a medicação da sociedade. Por tanto não se deve confundir fatores de risco com doença, para não provocar problemas no presente ao prevenir problemas futuros¹⁷.

Marcadores de reabsorção óssea são mais fidedignos para a avaliação de risco de osteonecrose por causa de OC – Telo-peptídeo sérico (CTX) quando comparados aos marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina, osteocalina e pro – peptídeos do colágeno tipo I)¹⁸.

Em 2007 foi definido por Max valores padrão, sendo considerado valores normais de CTX sérico de (300 – 600 pg/ml), valores de risco mínimo de (150 – 299) e, de risco moderado de 101 -149 pg/ml e de risco elevado (< 100 pg/ml)¹⁸.

Os bifosfonatos estão sendo associados a melhora da qualidade de vida de pacientes acometidos por doenças com envolvimento ósseo. Por este motivo vem sendo prescritos em larga escala.

Os ossos dos maxilares são mais suscetíveis ao surgimento da osteonecrose devido a sua localização, isto acontece devido a íntima relação destas estruturas com a cavidade bucal e a microbiota presente⁷.

A ONMAB é uma resposta dos efeitos colaterais resultante do uso dos bifosfonatos, apesar de ter sido relatado na literatura recentemente já é possível encontrar vários relatos de casos. Esta lesão óssea possui um comportamento indolente de difícil controle, pode-se ter exposição do osso necrótico na cavidade oral e focos de infecção persistentes. Médicos e Cirurgiões Dentistas devem manter uma boa relação estando atentos sobre as complicações que o uso contínuo dos bifosfonatos podem trazer proporcionando o melhor tratamento para o

paciente¹⁰.

Relatam que os bifosfonatos pode permanecer no tecido ósseo por até uma década, dependendo do intervalo de duração do turnover ósseo, podendo surgir lesões após a suspensão do medicamento^{1,4,5,11,13}.

São considerados como fatores de risco para que ocorra o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares cirurgias – dento – alveolares aumentam em sete vezes o risco, Diabetes Mellitus, Imunossupressão, Infecções Periodontais, Periapical e Pericoronais, agentes quimioterápicos e corticoides⁸.

O tratamento para esta patologia é bastante complexo e existem vários protocolos descritos na literatura. O melhor meio e a prevenção através de um protocolo preventivo que deve conter uma avaliação clínica e imagiológica oral minuciosa, antes de se iniciar a administração dos BFs com o intuito de eliminar qualquer possível foco de infecção e possíveis fatores traumáticos, pois a maioria dos relatos de casos de ONMAB estão associados a trauma e a quadros de infecções que levam ao rompimento da mucosa oral¹⁵.

E de suma importância individualizar o risco benefício para justificar o início de um tratamento farmacológico, principalmente quando estamos diante de pacientes idosos ou polimedicados, pois podem apresentar diferentes respostas devido às possíveis interações medicamentosas¹⁷.

O tratamento dos pacientes com osteonecrose deve ser multidisciplinar envolvendo a Oncologia, Pneumologista, Medicina Geral e Familiar, Estomatologia e Medicina Dentária e Cirurgia Maxilo – Facial¹⁸.

4. CONCLUSÃO

Pesquisas posteriores devem ser realizadas para um melhor entendimento sobre o mecanismo de ação do bifosfonatos nos maxilares com a finalidade de propor protocolo para um tratamento adequado e a implantação de um protocolo odontológico prévio a terapia, já que as extrações dentárias, sendo este um fator de risco para a osteonecrose, são procedimentos cirúrgicos comuns em países subdesenvolvidos com o Brasil. A prevenção da osteonecrose ainda e a melhor maneira de conduzir esta complicação. O cirurgião dentista deve manter contato direto com o médico do paciente e informar a importância de manter a saúde bucal como meio de prevenir e reduzir os riscos da doença.

REFERÊNCIAS

- [1]. Souza FRN, Junior EGJ. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr. João Pessoa 2008; 8(3):375-80
- [2]. Pereira FA, et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos. Rev. Bras.Cir. Cabeça e pescoço. 2009; 38(4): 283-86.

- [3]. Lopes I, Zenhar H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose de mandíbula associada ao uso de bifosfonato uma patologia secundária. *Arquimed*. 2009; 23(5).
- [4]. Coelho AI, Gomes OS, Fernandes MH. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato. Parte 1: Etiologia e apresentação clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2010; 51(2).
- [5]. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso de bifosfonato sódico. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saude*. 2010; 12(1):86-92
- [6]. Ribeiro et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos orais: relato de caso. *Rev Odontol. UNESP, Araraquara*. 2011; 40(5):246-67
- [7]. Passeri A.; Bértolo M.B e Abaubara A. Osteonecrose dos maxilares associados ao uso dos bifosfonatos. *Rev Bras de Reumatologia*. São Paulo. 2011; 51(4):401-7.
- [8]. Teixeira NNS, Moreira G. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia- revisão de literatura. *Revista Brasileira Cabeça Pescoço*. 2011; 40(4):214-17.
- [9]. Ricco AA, Vezola NHA, Orrico SRP, Giro G. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: relato de caso clínico. *Rev Odontol. UNESP, Araraquara*. 2011; 40(esp):10.
- [10]. Dotto ML, Dotto AC. Osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato- revisão e literatura e relato de caso. *RFO, Passo Fundo*. 2011; 16(2):229-33.
- [11]. Nobre D *et al*. Patogênese da osteonecrose dos ossos maxilares induzida por bifosfonato: o que se sabe atualmente? *RBM Rev Bras Medicina*. 2012; 69(11).
- [12]. Brozoski MA, *et al*. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonato. *Revista Brasileira Reumatol*. 2012; 52(2):260-70.
- [13]. Milani CM, Lobo M, Carilho E, Souza JÁ, Machado MA. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. *Odonto*. 2012; 20(39):27-33.
- [14]. Scansseti M, Soares L, Silva DG, Tinoco EMB, Falabela ME. Osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bifosfonato. *Perio News*. 2013; 3:176-82.
- [15]. Mourão CFA, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao bifosfonato: revisão de literatura. *Revista Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. 2013; 42(2):113-7.
- [16]. Paz FJS, Paiva THS, Barbosa KGN. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato: uma revisão de literatura. *Clipe Odonto UNTAU*. 2014; 6(1):59-68.
- [17]. Aiex LS, Jimenez MVJ, Miena AP. Osteonecrose mandibular relacionada com bifosfonato orais em pacientes idosos polimedamentados. *Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade, Rio de Janeiro*. 2015; 10(36):1-7.
- [18]. Neto T. *Revista da Associação dos Médicos Estomatologistas Portugueses*. 2015; 14:13-15.