

OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS

MAXILLARY OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH THE USE OF BIPHOSPHONATES

VANESSA REBEKA FERREIRA DE LUNA SILVA¹, ERICKA JULIANNE SANTOS DO AMARAL^{2*}, TAYSNARA YSMAELEY DE ANDRADE³, MARIANA DE LYRA VASCONCELOS CAVALCANTI⁴

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Odontologia da Universidade Unifavip; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Odontologia da Universidade Unifavip 3. Professor Doutor, da disciplina de Cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do curso de Odontologia da Universidade Unifavip, 4. Preceptora, da disciplina de estágio supervisionado I e II do Curso de Odontologia da Universidade Unifavip

* Rua Manoel Antonio da Silva, 193, Rendeiras, Caruaru, Pernambuco, Brasil. CEP: 55022-375. juliannedoamaral@gmail.com

Recebido em 26/09/2023. Aceito para publicação em 07/10/2023

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura atual acerca da correlação entre a osteonecrose maxilar e o uso de bifosfonatos, expondo fatores como manifestações orais da osteonecrose, efetividade e mecanismo de ação dos bifosfonatos, acompanhamento e manejo clínico mediante a essa condição patológica **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão literária descritiva de abordagem qualitativa e exploratória sobre osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos, foram pesquisados e incluídos artigos científicos, acessados nas bibliotecas eletrônicas, trabalhos acadêmicos e livros de referência sobre o tema. **Resultados:** De acordo com os trabalhos encontrados na literatura, pacientes com a condição de osteonecrose maxilar apresentam comumente manifestações clínicas como lesões ósseas expostas e não expostas, infecção, dor, e fístula, logo, o cirurgião-dentista junto a equipe multidisciplinar deve avaliar o caso em questão e apresentar formas de tratamento para melhor resolutiva da condição patológica, seja feito de forma conservadora, cirúrgica ou através da lasertapia e terapia de células-troncos, propiciando assim uma maior qualidade de vida ao paciente **Conclusão:** Portanto, de acordo com os estudos analisados, convém fazer uma abordagem multidisciplinar entre cirurgião-dentista e médico oncologista, firmando também um compromisso entre paciente e profissional para um quadro de prognóstico eficaz, por meio de uma resolutiva promissora e baseada em evidências científicas

PALAVRAS-CHAVE: “Osteonecrose maxilar; Bifosfonatos; Odontologia; Patologia oral; maxila.

ABSTRACT

Objective: To review the current literature on the correlation between maxillary osteonecrosis and the use of bisphosphonates, exposing factors such as oral manifestations of osteonecrosis, effectiveness and mechanism of action of bisphosphonates, monitoring and clinical management of this pathological condition **Methodology:** The present study addresses Based on a descriptive literary review with a qualitative and exploratory approach on maxillary osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates, scientific articles, accessed in electronic libraries, academic works and reference books on the topic were researched and included. **Results:** According to studies found in the literature,

patients with the condition of maxillary osteonecrosis commonly present clinical manifestations such as exposed and unexposed bone injuries, infection, pain, and fistula, therefore, the dental surgeon together with the multidisciplinary team must evaluate the case in question and present forms of treatment to better resolve the pathological condition, whether done conservatively, surgically or through laser tape and stem cell therapy, thus providing a greater quality of life for the patient **Conclusion:** Therefore, according to the studies analyzed, it is advisable to take a multidisciplinary approach between a dentist and an oncologist, also establishing a commitment between patient and professional for an effective prognosis framework, through a promising solution based on scientific evidence.

KEYWORDS: Maxillary osteonecrosis; Bisphosphonates; Dentistry; Oral pathology; Jaw.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose é uma condição patológica que se caracteriza pela presença de uma área necrótica exposta no osso da região maxilofacial. Essa condição deve persistir por mais de 8 semanas e não deve ser resultado de radioterapia na área craniofacial¹.

Desse modo, utiliza-se uma classe de medicamentos amplamente prescritos para o tratamento dessa condição e de demais doenças ósseas, como a osteoporose e o câncer ósseo metastático, atuando preferencialmente nos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, inibindo assim a sua atividade.

Outrossim, existem duas principais subclasses de bifosfonatos: os não-nitrogenados (por exemplo, etidronato e clodronato) e os nitrogenados (por exemplo, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato).

Os bifosfonatos não-nitrogenados são internalizados pelos osteoclastos, onde são metabolizados em análogos citotóxicos da adenosina trifosfato de pentose (ATP), levando à inibição da via metabólica do ATP e, conseqüentemente, à morte dos osteoclastos, levando a condição de osteonecrose da maxila.

Já os bifosfonatos nitrogenados, como o alendronato e o zoledronato, têm um mecanismo de ação mais complexo. Eles são reabsorvidos pelos osteoclastos e

inibem a enzima farnesil pirofosfato sintase, que está envolvida na síntese do isoprenóide farnesil pirofosfato. A inibição dessa enzima leva à interrupção da via do mevalonato, que é responsável por guiar a síntese de várias moléculas, incluindo o colesterol. Essa interrupção interfere no metabolismo dos osteoclastos, levando à supressão de sua atividade e à redução da reabsorção óssea.

Devido a presença de bifosfonatos nas células, substâncias que têm a capacidade de reduzir o metabolismo óssea, a recuperação tecidual após um trauma, seja ele induzido ou fisiológico, não ocorre de maneira adequada, resultando em lesões na região óssea exposta.

O objetivo principal desta revisão literária é investigar a efetividade da medicação, bem como o seu mecanismo de ação, manifestações clínicas, prognóstico e plano de tratamento em pacientes com essa condição. Além disso, busca-se fornecer subsídios para a ampliação dos estudos nessa área tão importante.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão literária descritiva de abordagem qualitativa e exploratória sobre osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos, foram pesquisados e incluídos artigos científicos, acessados nas bibliotecas eletrônicas *Scientific Electronic Library On Line* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED, publicados entre o ano de 2010 e 2022, selecionando publicações específicas sobre osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos. Os descritores utilizados foram: “Osteonecrose maxilar”, “bifosfonatos”, “odontologia”, “patologia oral”, “maxila”, “conservadores de densidade óssea”, “implantodontia”, “laserterapia”, “osteoporose”, “manejo clínico” e “doenças maxilomandibulares” nos idiomas português e inglês. Também foram utilizadas outras fontes, como livros didáticos na área de Odontologia, bem como trabalhos acadêmicos de pós-graduação e mestrado, realizados entre 2000 e 2023.

Como resultados, a pesquisa na LILACS resultou em 65 artigos, dos quais alguns foram excluídos, pois não estavam de acordo com os critérios da pesquisa. A pesquisa realizada na PUBMED não resultou em artigos relacionados ao tema. Sendo assim, foram obtidos 13 resultados que passaram por posterior leitura exploratória com análise crítica interpretativa para finalizar com escrita do artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

Os Bifosfonatos (BFs) são compostos sintéticos análogos do pirofosfato, que têm sido amplamente utilizados no tratamento da hipercalcemia decorrente de condições de reabsorção óssea, tais como osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, displasia fibrosa e osteosclerose².

Mesmo que a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos seja uma condição rara, ela pode causar um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que são acometidos. Esses indivíduos

podem apresentar manifestações clínicas como lesões ósseas expostas e não expostas, infecção, dor, fístulas intraorais ou extraorais, hipoestesia e fratura patológica³.

Pacientes que passam por tratamentos oncológicos têm uma incidência significativamente maior de desenvolver osteonecrose dos maxilares devido à administração prolongada de altas doses de bifosfonatos por via endovenosa³.

Estudos têm demonstrado que essa incidência é ainda maior quando a medicação é administrada por essa via, em comparação com a administração da medicação via oral³.

Além disso, indivíduos com doenças ósseas preexistentes, como osteoporose, estão mais vulneráveis a desenvolver essa condição em comparação com a população em geral. A fragilidade óssea decorrente dessas condições torna os pacientes mais suscetíveis aos efeitos negativos dos bifosfonatos, aumentando o risco de osteonecrose dos maxilares³.

A administração endovenosa de bifosfonatos é frequentemente necessária nos pacientes oncológicos devido a sua ação de tratar ou prevenir adisseminação de metástases ósseas. Embora esses medicamentos desempenhem um papel crucial na gestão do câncer, eles também podem afetar negativamente a saúde bucal⁴.

É importante ressaltar que o acompanhamento regular por profissionais de saúde especializados é fundamental para a detecção precoce, prevenção e manejo adequado da osteonecrose em pacientes expostos a bifosfonatos. A conscientização sobre os fatores de risco, como a via de administração e as altas doses desses medicamentos, a presença de doenças ósseas preexistentes, é crucial para uma abordagem preventiva eficaz⁴.

Quando relacionado a implantodontia, essas drogas podem prejudicar significativamente a longevidade das reabilitações com implantes e induzir à osteonecrose dos maxilares, causando graves danos à saúde bucal e interferindo negativamente na qualidade de vida desses pacientes. Isso permitirá uma abordagem adequada na realização de procedimentos cirúrgicos invasivos, como extrações dentárias e instalação de implantes, a fim de evitar a ocorrência de osteonecrose dos maxilares nesse grupo de pacientes⁵.

Em um estudo retrospectivo conduzido no Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Estadual de Grandes Portes (HEG), foram analisados 26 pacientes que fizeram uso de bifosfonatos (BFs). “Entre esses pacientes, dez apresentaram exposição óssea nos maxilares, sendo que 80% desses casos ocorreram na mandíbula, com uma média de tempo de exposição de um ano”⁶.

Dentre os fatores desencadeantes identificados, “as principais causas foram extrações dentárias (38,5%), instalação de implantes dentários (7,6%) e trauma protético (4%). Apenas um paciente desenvolveu osteonecrose dos maxilares de forma espontânea, sem um fator desencadeante específico”⁷.

No estudo, verificou-se que o medicamento mais utilizado pelos pacientes foi o pamidronato, representando 54% dos casos, seguido pelo ácido zoledrônico com 30% e alendronato com 15%. Quanto à via de administração, a forma endovenosa foi a mais

prevalente, sendo utilizada em 85% dos pacientes analisados⁷.

Em um dos casos clínicos apresentados, foi adotada a abordagem de utilizar plasma rico em fibrina para preenchimento da loja cirúrgica após a remoção do implante. O uso de concentrados plaquetários tem demonstrado eficácia na cicatrização de lesões tanto crônicas quanto agudas, desempenhando um papel crucial como fonte de fatores de crescimento que potencializam e melhoram a qualidade da regeneração tecidual⁸.

O tempo de uso dos bifosfonatos, o seu uso associado ao estrogênio e a idade superior dos pacientes, como pacientes com idade superior a 60 anos também pode potencializar o risco de desenvolver osteonecrose maxilar⁹.

Pacientes que recebem a droga de forma sistêmica apresentam exposição óssea de forma mais rápida, enquanto pacientes que ingerem a droga via oral necessitam de um tempo maior de uso da medicação para apresentar exposição óssea¹⁰.

O tratamento da osteonecrose maxilar tem sido objeto de pesquisa e discussão contínua. Estudos recentes destacam a importância de uma abordagem interdisciplinar, envolvendo a colaboração entre cirurgiões-dentistas, oncologistas e equipe de saúde bucal. Alguns estudos sugerem que a terapia com laser de baixa potência pode ajudar a melhorar a cicatrização e controlar os sintomas da osteonecrose em maxilares^{11,12}.

Durante o tratamento odontológico, é essencial que o cirurgião-dentista esteja atento durante a anamnese para identificar pacientes que façam uso crônico de bifosfonatos visando minimizar as possíveis complicações associadas a essa medicação.

Por outro lado, os oncologistas devem orientar seus pacientes a realizar uma avaliação odontológica prévia e manter uma boa saúde bucal. Dessa forma, é possível garantir uma abordagem adequada e interdisciplinar visando o bem-estar e a segurança dos pacientes⁷.

A laserterapia apresenta um potencial promissor no controle da osteonecrose em maxilares. Em um estudo clínico foi observado que a laserterapia proporciona melhorias significativas nos sinais clínicos em pacientes com osteonecrose. Considera-se um resultado bem-sucedido quando são verificados a ausência de sinais de infecção, redução da sintomatologia dolorosa, cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo e ausência de sinais de infecção, redução da sintomatologia dolorosa, cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo e ausência de fístulas orais ou cutâneas. Esses achados destacam a eficácia da laserterapia como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da osteonecrose em maxilares⁷.

Além disso, novas modalidades terapêuticas têm sido exploradas, como a terapia regenerativa utilizando fatores de crescimento e células-tronco mesenquimais. Estudos demonstraram resultados promissores com o uso de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β), na promoção da regeneração óssea e cicatrização em pacientes com osteonecrose maxilar⁸.

Além das abordagens terapêuticas, a prevenção e a identificação precoce da osteonecrose maxilar são fundamentais. Estudos sugerem que uma avaliação odontológica prévia é crucial antes do início de tratamentos com bifosfonatos, permitindo a detecção e o manejo precoce de fatores de risco que possam contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose⁹; ¹⁰ Essa abordagem preventiva visa minimizar o risco de complicações e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a terapias com bifosfonatos.

Pesquisas têm mostrado que a combinação dos fatores de crescimento com as células-tronco mesenquimais pode potencializar os efeitos regenerativos. As células-tronco mesenquimais possuem capacidade de diferenciação em diferentes tipos celulares, incluindo células ósseas, além de apresentarem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Essas características tornam as células-tronco mesenquimais um componente valioso na terapia regenerativa da osteonecrose maxilar¹¹.

No entanto, é importante ressaltar que mais estudos são necessários para fornecer evidências mais robustas sobre a eficácia e a segurança da terapia regenerativa na osteonecrose maxilar. O desenvolvimento de protocolos padronizados, a otimização das doses de fatores de crescimento e o aprimoramento das técnicas de administração das células-tronco mesenquimais são aspectos que devem ser abordados para maximizar os benefícios clínicos dessa abordagem terapêutica^{12,13}.

4. DISCUSSÃO

A osteonecrose é uma condição relativamente rara, mas potencialmente debilitante, caracterizada pela morte do osso afetado. Há várias abordagens para o tratamento da patologia, e a escolha da melhor opção depende da gravidade da condição e das necessidades do paciente. Os tratamentos dividem-se em: conservadores, cirúrgicos e também existem modalidades complementares que incluem fatores de crescimento, laser de baixa intensidade e são usados como o próprio nome sugere, para complementar os tratamentos anteriormente citados.

Os autores citados nos tratamentos em estudo, reconhecem a importância de abordagens terapêuticas inovadoras no tratamento da osteonecrose, mas eles possuem focos diferentes, uma vez que destaca-se a eficácia promissora da laserterapia no controle da osteonecrose, baseada em um estudo clínico que demonstrou melhorias significativas nos sintomas dos pacientes. Eles definem critérios importantes de sucesso, incluindo a ausência de sinais de infecção, redução da dor, cicatrização da mucosa e ausência de fístulas orais ou cutâneas⁷.

Exploram-se abordagens terapêuticas adicionais, como o uso de fatores de crescimento, como o PDGF e o TGF- β , juntamente com células-tronco mesenquimais, na regeneração óssea e cicatrização em pacientes com a condição⁸.

Determinados autores enfatizam a importância da pesquisa nessa área, destacando que mais estudos são necessários para fornecer evidências mais robustas sobre a eficácia e a segurança dessas terapias. Além disso,

mencionam a necessidade de desenvolver protocolos padronizados e otimizar as técnicas de administração.

Todos os autores reconhecem a necessidade de prevenção e identificação precoce da osteonecrose, bem como a importância de pesquisas contínuas para aprimorar as opções terapêuticas disponíveis. Eles oferecem perspectivas complementares sobre como tratar essa condição de maneira eficaz.

5. CONCLUSÕES

Conclui-se que existem evidências científicas que estabelecem uma conexão entre o uso de bifosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose maxilar. Que essa relação é complexa e multifatorial, como fatores como a dose administrada, a duração do tratamento, a classe dos bifosfonatos e a presença de fatores de risco individuais desempenhando papéis importantes na narrativa.

Além disso, enfatiza-se a importância da comunicação interdisciplinar entre dentistas, médicos e pacientes para prevenir, diagnosticar e gerenciar essa condição de forma eficaz.

Portanto, a prevenção e o tratamento da osteonecrose é essencial, e envolve a avaliação cuidadosa de qual plano de ação seguir, juntamente com a educação do paciente sobre a importância de saúde bucal eo relato imediato de qualquer adversidade.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Gegler A, *et al.* Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol.* 2003; 52(1):25-31.
- [2] Vilela-Carvalho LN, *et al.* Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia.* 2018; 31(2):48-63.
- [3] Stramandinoli-Zanicotti RT, *et al.* Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. *RSBO: Rev Sul-Bras Odontol.* 2018; 15(1).
- [4] Brozoski MA, *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52:265-270.
- [5] Gomes AM. Eletrotransferência do gene do hormônio de crescimento de camundongo associada à administração de células-tronco mesenquimais em modelo murino de osteogênese imperfeita. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- [6] Hochmuller M, *et al.* Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. *Rev Bras Multidisciplinar.* 2021; 24(2):233-247.
- [7] Izquierdo CM, Gerhardt O, Marília W, Blessmann JB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico: revisão de literatura. 2011.
- [8] Fernandes ND, *et al.* Osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos: como prevenir e tratar. *Res Soc Dev.* 2022; 11(12):e210111234568-e210111234568.
- [9] Hochmuller M, *et al.* Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. *Rev Bras Multidisciplinar.* 2021; 24(2):233-247.
- [10] Spezzia S. Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose no complexo ósseo maxilo-mandibular. *Rev Ciênc Odontol.* 2019; 3(2):27-34.
- [11] Moura AM, *et al.* Osteorradionecrose em maxila e mandíbula decorrente de tratamento radioterápico jaw osteoradionecrosis arising from radiotherapy treatment. *Braz J Health Rev.* 2022; 5(1):2052-2060.
- [12] Maciel GBM, *et al.* O papel da infecção e inflamação na etiopatogênese da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. *Rev Fac Odontol-UPF.* 2023; 28(1).
- [13] THOMÉ, Ana Carolina Antunes. Osteonecrose maxilar relacionado ao uso de medicamentos. [tese de doutorado]. 2015.