

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA À UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONATOS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ATUAIS?

Ítalo de Macedo Bernardino; Tiago Ribeiro Leal; Robeci Alves Macedo Filho; Gustavo Dias Gomes da Silva; Rosa Maria Mariz de Melo Sales Marmhoud Coury

*Universidade Estadual da Paraíba
e-mail: italo.macedo50@gmail.com*

Resumo: Atualmente, um dos temas mais discutidos e pesquisados refere-se à associação entre a utilização de bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose dos maxilares. Objetivou-se realizar uma revisão da literatura sobre as evidências científicas atuais acerca da associação do uso de bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. Realizou-se uma busca dos principais artigos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados SciELO, LILACs, BBO e Medline, utilizando como descritores “bisfosfonatos” e “osteonecrose dos maxilares”. Verificou-se que dentre as manifestações clínicas, destacam-se: dor, mobilidade dentária, edema, eritema e ulceração na mucosa e, quando envolve a maxila, sinusite. Do ponto de vista microscópico, observam-se osteíte condensantes associadas à presença de linfócitos e granulócitos. As regiões anatômicas mais afetadas são o torus lingual e a linha milohioidea na mandíbula e o torus palatino na maxila. Radiograficamente, só são evidentes as áreas com extenso comprometimento ósseo. As modalidades de tratamento disponíveis na literatura são bastante variadas e desafiadoras, devendo ser indicadas de acordo com o grau clínico da doença. Nesse sentido, torna-se fundamental que os Cirurgiões-Dentistas possam atuar em conjunto com os demais profissionais de saúde objetivando diagnosticá-lo precocemente e oferecer melhor qualidade de vida para os pacientes.

Palavras-chave: Doenças Maxilares, Diagnóstico, Terapêutica.

Introdução

Os bisfosfonatos representam uma droga bastante prescrita por profissionais do mundo todo para o tratamento da osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo, a exemplo da doença de Paget, metástases ósseas e mieloma múltiplo (MARTINS et al, 2009; BROZOSKI et al, 2012). Eles são semelhantes às moléculas naturais de pirofosfato e têm sido largamente utilizados no tratamento destas condições uma vez que se ligam fortemente aos cristais de hidroxiapatita da matriz óssea mineralizada, sendo capazes de inibir a

de osteoclástica, a proliferação de células tumorais e a angiogênese (REIRIZ; ZORZI; LOVAT, 2008; CARDONA et al, 2009).

Somado a isso, em razão das moléculas de bisfosfonatos não serem rapidamente metabolizáveis no organismo humano, a sua concentração a nível ósseo permanece por longos períodos de tempo, resultando no aumento da massa e mineralização óssea, com o aumento na densidade mineral, aumento da resistência e redução do risco de fratura óssea (LOPES et al, 2009; RUGGIERO et al, 2009; PASSERI; BERTOLO; ABUABARA, 2011). Apenas em 2003, foram reportados na literatura científica os

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

primeiros casos de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) (MARX, 2003). Após esta data, diversos pesquisadores de diferentes países também reportaram casos semelhantes, intensificando a realização de pesquisas e discussões sobre as melhores formas de lidar com este problema (GEGLER et al, 2006; PEREIRA et al, 2009; DOTTO; DOTTO, 2011; IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011; BROZOSKI et al, 2012).

Atualmente, podem ser encontrados no mercado bisfosfonatos de administração oral e intravenosa. Os bisfosfonatos orais são basicamente empregados no tratamento da osteoporose, embora existam outras indicações menos frequentes a exemplo da Doença de Paget e da Osteogênese Imperfeita, enquanto que os de administração intravenosa são usualmente indicados para o tratamento da hipercalemia associada ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos com metástase óssea (LOPES et al, 2009).

A variedade de sinais e sintomas clínicos da ONMB, as medidas preventivas, os efeitos da interrupção do uso dos bisfosfonatos, bem como os indicadores de prognóstico e a etiologia dessa doença permanecem pouco elucidados. Além disso, a efetividade e a eficiência de tratamento para a ONMB não têm

sido adequadamente caracterizadas (BROZOSKI et al, 2012).

Diante deste contexto, este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão da literatura sobre as evidências científicas atuais acerca da associação entre o uso de bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose dos maxilares.

Metodologia

Este estudo é do tipo revisão de literatura, a qual foi desenvolvida a partir da busca de artigos científicos disponíveis em bases de dados online, tais como: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia) e MEDLINE (via Pubmed). Os descritores em português utilizados foram: “bisfosfonatos” e “osteonecrose dos maxilares”. O descritor em inglês utilizado, cadastrado no MeSH, foi: “*Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw*”. Foram incluídos 22 artigos científicos originais que estavam mais relacionados ao objetivo do trabalho. Um livro texto de um renomado pesquisador da área de Patologia Oral e Maxilofacial também foi incluído. Artigos disponíveis em mais de uma base de dados foram considerados apenas uma vez.

Os artigos foram selecionados por sua relevância e grau de evidência científica, mediante leituras críticas, exploratórias e

seletivas do material de pesquisa, contribuindo para o processo de síntese e análise dos resultados de vários estudos, criando um corpo de literatura compreensível. Durante o processo de análise e de síntese foi fundamentada uma relação aberta com o texto, possibilitando o alcance dos objetivos, sendo imprescindível a interlocução entre autor e literatura. Buscou-se explorar questões como: histórico do uso de bisfosfonatos; fatores de risco para a ocorrência de osteonecrose dos maxilares; aspectos clínicos, imagenológicos, histopatológicos, modalidades terapêuticas e prevenção.

Resultados

A etiopatogenia da ONMB continua em investigação, mas a relação entre o uso de bisfosfonatos e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após manipulação ou trauma tem ficado cada vez mais clara (SANTOS et al, 2008; SOUSA; JARDIM JÚNIOR, 2008). Vários fatores de risco estão sendo estudados atualmente e os principais são exodontias prévias, cirurgias periodontais, tratamento endodôntico, tempo de exposição ao fármaco e via de administração (PAZIANAS et al, 2007; NUNES et al, 2010).

Como consequência, pode gerar exposição do osso mandibular ou maxilar
qua

ndo localizada próximo a regiões traumatizadas ou infectadas, possivelmente como resultado da incapacidade do tecido ósseo afetado em sofrer reabsorção e remodelação diante de inflamações geradas por estresse mecânico, exodontia, implantes dentários, próteses mal adaptadas ou infecções pulpares e periodontais (PAZIANAS et al, 2007; MAAHS et al, 2009).

Os bisfosfonatos interferem no mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, influenciando a reabsorção e reduzindo o *turnover* ósseo. No nível celular, eles interferem o recrutamento dos osteoclastos, sua viabilidade e sua atividade sobre o osso. Quanto à atividade antirreabsortiva, um dos fatores mais importantes do efeito dos bisfosfonatos refere-se à inibição da atividade osteoclástica. A diminuição do processo de reabsorção óssea resultante pode ser explicada pelo fato de que os metabólitos dos compostos não nitrogenados são tóxicos aos osteoclastos, levando-os à morte. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzirem fator de inibição dos osteoclastos, resultando em diminuição na reabsorção óssea. Em razão de o processo de metabolismo ósseo estar baseado nos processos de reabsorção e deposição, a

remodelação óssea fica comprometida (BROZOSKI et al, 2012).

As regiões anatômicas mais afetadas pela ONMB são o tórus lingual e a linha milohioidea na mandíbula e o tórus palatino na maxila. Dentre as possíveis manifestações clínicas, destacam-se: dor, mobilidade dentária, edema, eritema e ulceração na mucosa e, quando envolve a maxila, sinusite (RIBEIRO et al, 2011). Radiograficamente, só são evidentes as áreas com extenso comprometimento ósseo (GUTTEMBERG et al, 2008). Do ponto de vista microscópico, observam-se osteítis condensantes associadas à presença de linfócitos e granulócitos, podendo estar presentes agregados de microrganismos (NEVILLE et al, 2009).

Discussão

Nos últimos anos, a ONMB tem despertado um interesse crescente de dentistas e cirurgiões buco-maxilo-faciais e pode ser definida como uma área de exposição óssea na região maxilo-facial que não cicatriza dentro de 8 semanas em um paciente que está recebendo medicação bisfosfonato e não teve a radiação para a região da cabeça-pescoço (COLELLA; CAMPISI; FUSCO, 2009). É uma complicação que pode ocorrer em pacientes portadores de doença osteolítica, a exemplo do mieloma múltiplo, ou por

tadores de metástases tumorais em tecido ósseo, osteoporose e que fizeram uso de droga do grupo dos bisfosfonatos (SANTOS et al, 2008).

As modalidades de tratamento disponíveis na literatura são bastante variadas e desafiadoras, devendo ser indicadas de acordo com o grau clínico da doença. O tratamento da ONMB deve ser feito por uma equipe multiprofissional. Em geral, a conduta terapêutica compreende o uso de antimicrobianos, plasma rico em plaquetas, oxigenação hiperbárica, debridamento local da lesão e cirurgia (ARDILA MEDINA, 2010). A suspensão ou substituição da utilização do fármaco deverá ser bem avaliada quanto à relação custo-benefício no bem-estar do paciente e exibe a realização de estudos prospectivos que demonstrem suas vantagens e desvantagens (SANTOS et al, 2008).

Para prevenir a ocorrência de ONMB, recomenda-se que os pacientes que estão prestes a iniciar a terapia com bisfosfonatos sejam submetidos a um exame clínico odontológico completo, a fim de identificar possíveis infecções existentes, dentes comprometidos e próteses dentárias mal adaptadas. Caso a terapia com bisfosfonatos possa ser retardada, a cirurgia preventiva para eliminar possíveis infecções deve ser realizada. Uma saúde bucal adequada durante o tratamento é vital e todos os

pacientes devem ser informados sobre a importância de uma boa higiene oral (REIRIZ; ZORZI; LOVAT, 2008).

O objetivo principal da atuação preventiva para os pacientes que apresentam risco, ou do tratamento para aqueles que já desenvolveram a ONMB, é a preservação da qualidade de vida, controlando a dor e os quadros de infecção, assim como prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose (BROZOSKI et al, 2012).

As orientações aos pacientes com maior risco de desenvolver ONMB são fundamentais. Estes pacientes devem ser avaliados criteriosamente por médicos e cirurgiões-dentistas, principalmente aqueles que fazem uso da droga na forma intravenosa. A indicação da suspensão dos bisfosfonatos em caso de ONMB até o momento tem sido uma medida empírica, não se conhecendo ainda que importância existe em relação à reparação da exposição óssea (SANTOS et al, 2008).

Com o número crescente de casos de ONMB, a natureza não remissiva da lesão e a morbidade associada, os pacientes que recebem bisfosfonatos devem ser orientados quanto à possibilidade de desenvolver a doença, antes de iniciar o tratamento, principalmente pamidronato e ácido zoledrônico, devendo também ser ori

entados a realizar tratamento odontológico prévio (SANTOS et al, 2008).

A ênfase para o tratamento dos pacientes que recebem bisfosfonatos endovenosos consiste em diminuir o risco de ONMB, minimizando-se a necessidade de procedimentos cirúrgicos e invasivos. Os pacientes, nestes casos, devem ser orientados quanto aos cuidados necessários à manutenção da saúde bucal e quanto aos métodos de higienização, e devem ser avaliados clinicamente e radiograficamente, de preferência antes da terapêutica farmacológica ser iniciada (BROZOSKI et al, 2012).

A comunicação do médico que realiza a prescrição da medicação com o cirurgião-dentista do paciente é fundamental para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a ONMB antes do início da terapia medicamentosa (BROZOSKI et al, 2012). Estudos experimentais *in vitro*, *in vivo* e clínicos são necessários para que se possa compreender melhor o desenvolvimento da ONMB. Resultados de pesquisas futuras poderão contribuir para o delineamento de protocolos de prevenção e de tratamento adequados para os pacientes (BROZOSKI et al, 2012).

Conclusões

Diante dos resultados obtidos, pode-se verificar que na literatura existem muitas evidências que sugerem a associação entre

a utilização prolongada de bisfosfonatos, em especial na forma intravenosa, e maior propensão à ocorrência de osteonecrose dos maxilares. Nesse sentido, torna-se fundamental que os cirurgiões-dentistas compreendam o problema e possam atuar em conjunto com os outros profissionais da saúde objetivando realizar o diagnóstico precoce, planejar eventuais intervenções em pacientes em situação de risco, prevenir novos casos potenciais e contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes. Mais pesquisas devem ser conduzidas a fim de comparar as diferentes modalidades terapêuticas e verificar qual a mais indicada para cada estágio clínico da doença.

Referências

ARDILA MEDINA, C. M. Treatment alternatives for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. **Avances en Odontoestomatología**, v. 26, n. 3, p. 153-159, 2010.

BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 265-270, 2012.

CARDONA, F. et al. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: actualización y puesta al día. **Anales Sis San Navarra**, v. 32, n. 3, p. 423-437, 2009.

COLELLA, G.; CAMPISI, G.; FUSCO, V.

Am

erican association of oral and maxillofacial surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 12, p. 2698-2699, 2009.

DOTTO, M. L.; DOTTO, A. C. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. **RFO**, v. 16, n. 2, p. 229-233, 2011.

GEGLER, A. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.

GUTEMBERG, A. S. Bisphosphonates and bone: what have we learned?. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 16, n. 1, p. 769-772, 2008.

IZQUIERDO, C. M.; OLIVEIRA, M. G.; WEBER, J. B. B. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. **RFO**, v. 16, n. 3, p. 347-352, 2011.

LOPES, I. et al. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: uma patologia secundária grave. **Arquivos de Medicina**, v. 23, n. 5, p. 181-185, 2009.

MAAHS, M. A. P. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. **Revista**

Odonto Ciência, v. 24, n. 4, p. 337-344, 2009.

MARTINS, M. A. T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 1, p. 41-46, 2009.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 1, p. 1115-1118, 2003.

NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NUNES, V. H. S. et al. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares – uma revisão de literatura. **Revista de Periodontia**, v. 20, n. 3, p. 20-27, 2010.

PASSERI, L. A.; BERTOLO, M. B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 404-407, 2011.

PAZIANAS, M. et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and

clinical characteristics. **Clinical Therapeutics**, v. 29, p. 1548-1558, 2007.

PEREIRA, F. A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 38, n. 4, p. 283-286, 2009.

REIRIZ, A. B.; ZORZI, P. M.; LOVAT, C. P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. **Clinics**, v. 63, n. 2, p. 281-284, 2008.

RUGGIERO, S. L. et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, p. 2-12, 2009.

RIBEIRO, R. C. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 40, n. 5, p. 264-267, 2011.

SANTOS, P. S. S. et al. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 6, p. 501-504, 2008.

SOUSA, F. R. N.; JARDIM JÚNIOR, E. G. Osteonecrose associada com o uso dos bisfosfonatos. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 8, n. 3, p. 375-380, 2008.