

Ciência Atual

Revista Científica
Multidisciplinar das
Faculdades São José

2016

Volume 8 | Nº2



FACULDADES
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

Helio Huguenin Tavares Junior

Joscilene dos Santos Almeida

Carlos F. Mourão

Rafael Meira

Jonathan Ribeiro

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por uso de bifosfonatos (OMIB) é uma condição que afeta pacientes que receberam tratamento com estes medicamentos, sendo principalmente utilizados no tratamento de neoplasias malignas ósseas, doença de Paget e mais comumente nos casos de osteoporose pós menopausa. O tipo de bifosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas, parece ter relação direta com a incidência de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, onde artigos científicos do ano de 2006 ao ano de 2016 foram selecionados a partir de busca no PUBMED e SCIELO. Com essa revisão de literatura podemos afirmar que ainda não existem protocolos bem definidos de tratamento para a OMIB, observando-se apenas algumas terapias que visam o tratamento dos sintomas, e a prevenção da ocorrência desta lesão é o ponto principal no atendimento odontológico dos pacientes usuários destas drogas.

Palavras-Chave: Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos, Cirurgia Bucal, Implantes Dentários

ABSTRACT

The Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw is a condition that affects patients who received treatment with these drugs, used in mainly treatment of bone malignancy tumors, Pages't disease and most commonly in cases of post-menopausal osteoporosis. The type of bisphosphonate, route of administration, and duration of treatment with these drugs, seems to be directly related to the incidence of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. The objective of this study is to conduct a literature review on the main aspects of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates, where scientific articles of the year 2006 to the year 2016 were selected from search in PUBMED and SCIELO. With this literature review we can say that there are still no well-defined treatment protocols for OMIB, observing only a few therapies aimed at treating symptoms and preventing the occurrence of this injury is the main point in the dental care of patients using these drugs.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Oral Surgery, Dental Implants

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por uso de bifosfonatos, conhecida como OMIB, é uma complicação patológica caracterizada pela exposição de osso necrótico por mais de oito semanas nestas regiões e que não apresentam melhora. O comitê Especial de medicamentos relacionado à osteonecrose maxilar, criado pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), indica o uso do termo maxilares, pelo crescimento do número de casos de osteonecrose de maxila e mandíbula associada ao uso de bifosfonatos (MEIRA et al., 2013).

Os bifosfonatos pertencem a um grupo de medicamentos, indicados na terapêutica e profilaxia de doenças ósseas, como a osteoporose, doença de Paget, no tratamento da hipercalcemia, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa e também, em algumas neoplasias, como o câncer ósseo metastático e mieloma múltiplo (SOUZA & JARDIM JUNIOR, 2008; PIRES, 2015). Estas afecções ósseas e suas manifestações clínicas, muitas vezes, tiram o paciente do convívio social, causam significativa morbidade e contribuem para o aumento da mortalidade dos pacientes (PIRES, 2015).

Na expectativa de controlar estas manifestações clínicas, nos últimos anos, tornou-se corrente o uso de bifosfonatos, que se têm mostrado eficazes na redução da dor nas metástases ósseas, do câncer da mama e na incidência de novas metástases, além de assumir um papel importante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias (AZEVEDO, 2012).

Após alguns anos de uso clínico, começaram a ser observadas reações adversas na cavidade bucal após procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes usuários de bifosfonatos. Em alguns casos, também pode apresentar-se espontaneamente ou por injúrias na mucosa causadas por próteses mal adaptadas (HEUFELDER et al., 2014). No entanto, em 2002, surgiram evidências de ocorrências de lesões osteonecróticas da maxila e ou da mandíbula, associadas ao uso destas drogas (PIRES, 2015).

Marx, em 2003, descreveu 36 casos de ocorrência de lesões osteonecróticas dos maxilares, associadas ao uso de pamidronato e do zoledronato, alertando sobre o risco de uma crescente epidemia (MARX, 2003). Desde então, estudos têm sido realizados com o objetivo de caracterizar estes eventos, identificando-os e classificando-os como osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de bifosfonatos - OMIB (MARTINS et al., 2009; PIRES, 2015). O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a OMIB, demonstrando os protocolos de atendimento ao paciente que faz ou já fez uso de bifosfonatos, norteados os cirurgiões dentistas na abordagem e conduta de tratamento a ser utilizada.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão foram realizadas buscas de artigos científicos do ano de 2006 até 2016, nas bases de dados PUBMED/MEDLINE e SCIELO, com os termos "bisphosphonates" AND "osteonecrosis of the jaw" AND "dental surgery".

REVISÃO DA LITERATURA

ASPECTO HISTÓRICO DOS BIFOSFONATOS

Em 1845 foi descrito o primeiro caso de necrose da mandíbula, associada ao uso de fósforo. O caso envolveu trabalhadores fabris, que estiveram em contato com fósforo branco, muito utilizado na fabricação de fósforos, fogos de artifício e munições para armamentos (NETO & GOUVEIA, 2012).

Já, os primeiros bifosfonatos foram sintetizados a mais de cem anos por Von Baeyer e Hofmann, como agentes anticorrosivos, pela capacidade de inibir a precipitação de sais de cálcio (FELGUEIRAS, 2008). Somente em 1960, foi descrito, pela primeira vez na literatura, como substância capaz de inibir a reabsorção óssea (FLEISCH, 2007).

A partir de 1960, o professor Fleisch observou que o pirofosfato e o polifosfato, incorporavam cristais de fosfato de cálcio, impedindo a formação de cristais e a dissolução in vitro. A partir desta observação, chegou-se ao bifosfanato, que por sua vez agia de modo similar ao fosfato de cálcio in vitro, inibindo tanto a mineralização quanto a reabsorção óssea. A partir de então, o bifosfonato foi inserido na utilização terapêutica nas afecções ósseas (VIEIRA, 2014).

Apresentação dos bifosfonatos

Os bifosfonatos formam uma classe de substâncias químicas, apresentando-se como uma cadeia central de ligação P-C-P, duas cadeias laterais à cadeia central (R1 e R2) geminadas ao C (FIG. 1) e agem como inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

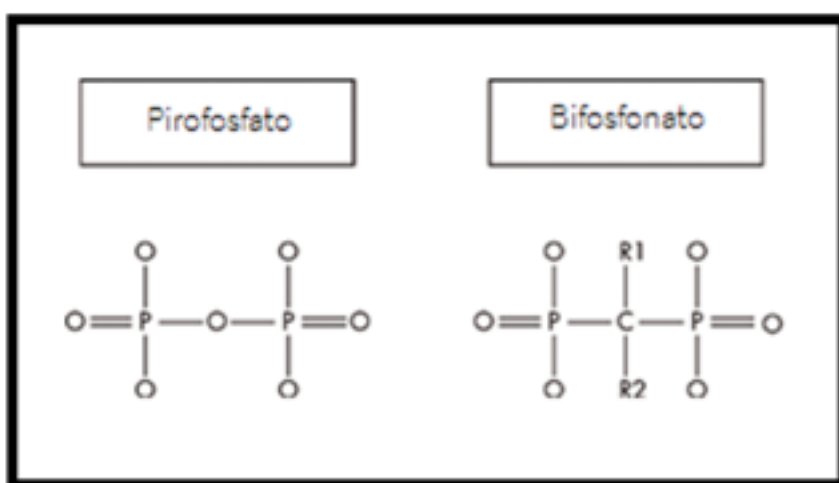


FIGURA 1 - Pirofosfato endógeno e Bifosfonato Fonte: Adaptado de NETO & GOUVEIA (2012)

São análogos químicos de uma substância endógena, denominada ácido pirofosfórico, que no organismo é encontrado sob a forma de pirofosfato (FIG. 1). Seu uso como agente terapêutico é inviabilizado, apesar de ser um inibidor natural da reabsorção óssea, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática (FELGUEIRAS, 2008). Já o bifosfonato, seu análogo sintético, onde o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono, apresenta maior resistência a degradação enzimática e conseqüentemente uma semi-vida biologicamente maior. Sendo assim, seu uso terapêutico torna-se viável, pois apresenta capacidade suficiente para influenciar o metabolismo ósseo (PIRES, 2015).

Os grupos R1 e R2 ligados ao carbono (C) central da cadeia conferem características únicas para cada fármaco. O grupo R1 fornece a afinidade dos bifosfonatos pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 confere maior potência e maior atividade farmacológica. O grupo hidroxila (OH) ligado ao grupo R1 é responsável por aumentar a fixação do bifosfonato à matriz óssea (FELGUEIRAS, 2008; NUNES, 2013).

Gerações de bifosfonatos

Os bifosfonatos são divididos em três gerações, de acordo com sua cadeia estrutural. Os de primeira geração compreendem aos compostos não-nitrogenados, ou seja, àqueles que não possuem nitrogênio (N) no grupo R2 (etidronato, clodronato e tiludronato). Já, os de segunda e terceira gerações são representados pelos compostos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato). Clinicamente, ambos são utilizados como agentes antirreabsorção, porém os bifosfonatos não-nitrogenados são menos potentes que os nitrogenados (NUNES, 2013). A TAB. 1 a seguir, mostra os principais bifosfonatos, sua potência relativa distribuída em ordem crescente de potência e presença de cadeia lateral nitrogenada ou não.

TABELA 1 - Característica dos principais Bifosfonatos.

| Tipo de Bifosfonato | Potência | Cadeia R2 Nitrogenada |
|----------------------------|-----------------|------------------------------|
| <u>Etidronato</u> | 1 | Não |
| <u>Clodronato</u> | 10 | Não |
| <u>Tiludronato</u> | 10 | Não |
| <u>Pamidronato</u> | 100 | Sim |
| <u>Alendronato</u> | 500 | Sim |
| <u>Ibandronato</u> | 1.000 | Sim |
| <u>Residronato</u> | 2.000 | Sim |
| <u>Zoledronato</u> | 10.000 | Sim |

Fonte - Adaptado de NUNES (2013).

As variações encontradas na estrutura química dos bifosfonatos, têm o propósito de aumentar a seletividade óssea, potencializar, adequar a seletividade e diminuir a toxicidade dos bifosfonatos (MIGLIORATI et al., 2006).

Via de administração

Os bifosfonatos podem ser administrados tanto por via oral, quanto por via intravenosa. Por via oral apenas uma pequena porcentagem de moléculas se ligam à hidroxiapatita do tecido ósseo, enquanto o intravenoso, cinquenta por cento das moléculas irão desempenhar sua função, ou seja, a via de administração potencializa a droga (VIEIRA, 2014).

O alendronato é um bifosfonato administrado por via oral, que é pouco absorvido pelo intestino, tornando necessário utilizá-lo em jejum, acompanhado apenas de água e intervalo de 40 a 60 minutos até a primeira refeição (MARTINS et al., 2009). Quando utilizado no tratamento da osteoporose, o alendronato deve ser administrado na dose de 10mg/dia ou 70mg/semana. O ácido zoledrônico, considerado um bifosfonato de última geração, é aplicado por via intravenosa, uma vez ao mês, com dosagem de 4mg por um período de 15 minutos (VIEIRA, 2014).

OMIB

A osteonecrose é definida como uma necrose avascular do osso, resultante da perda transitória ou permanente do fluxo sanguíneo. A osteonecrose dos maxilares induzidas pelo uso de bifosfonatos (OMIB) é definida, como a presença de osso necrótico exposto na região dos maxilares, que não cicatriza no período de oito semanas, após sua identificação clínica, em pacientes com história clínica de terapia com bifosfonatos e que nunca foram expostos a radioterapia nos maxilares (MOURÃO, MOURA & MANSO, 2013). É uma condição irreversível na qual o tecido ósseo não regenera e necrosa. Apresenta com frequência um odor necrótico, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, o que pode inclusive, até dificultar a vida em sociedade (PIRES, 2015). Um dos principais fatores de risco sugestivo para a manifestação da osteonecrose são as intervenções odontológicas mais invasivas como exodontias, implantes, tratamentos periodontais e endodônticos, além de trauma por próteses (MEIRA et al., 2013).

Patogênese

A patogênese do processo osteonecrótico está relacionada com os 2 efeitos principais dos bifosfonatos que é a inibição osteoclástica e a redução da liberação de citocinas osteoindutivas com a consequente inibição da osteogênese (MARX, 2003). Inibir a reabsorção óssea e consequentemente, diminuir o turnover ósseo, que por sua vez reduz os níveis de cálcio, é ação biológica fundamental de todos os bifosfonatos (PIRES, 2015).

Relação da dose x tempo de exposição

Segundo estudo publicado por MOURÃO, MOURA & MANSO (2013), a dose administrada dos bifosfonatos e o tempo de utilização está relacionada a maior ou menor incidência da OMIB. Portanto, foi observado que pacientes que fizeram uso de bifosfonatos por via intravenosa, de administração mensal por três anos, apresentam maior risco. Haja vista, a maior biodisponibilidade dos bifosfonatos por esta via de administração.

No entanto, estudos apontam que pacientes que utilizaram bifosfonatos por via oral, para o tratamento de osteoporose, por um longo período de tempo, podem apresentar o desenvolvimento desta lesão (VIEIRA, 2014).

Aspecto clínico

De acordo com a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais, a osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos se caracteriza clinicamente por exposições ósseas na região maxilofacial persistente por mais de oito semanas, com história médica de uso de bifosfonatos e sem histórico de tratamento radioterápico nos maxilares (AZEVEDO, 2012).

A osteonecrose pode se mostrar assintomática por semanas, meses ou anos, mas pode resultar em dor ou exposição do osso necrótico, seja na maxila ou na mandíbula, quando localizadas nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas (SOUSA & JARDIM JÚNIOR, 2008). Com aspecto clínico variado, pode ainda apresentar inflamação nos tecidos adjacentes e supuração (MOURÃO, MOURA & MANSO, 2013).

Outro achado frequente é um odor fétido, característico de necrose, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea infectadas, tornando muitas vezes difícil o paciente conviver em sociedade (PIRES et al., 20015).

Em 2009, Ruggiero et al., propôs uma forma de classificar a OMIB clinicamente, dividindo-a em três estágios, demonstrados no QUADRO 1 abaixo:

QUADRO 1 – Aspecto clínico da OMIB em seus diferentes estágios.

| ESTÁGIOS | ASPECTO CLÍNICO |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estágio 1 | Caracteriza-se pela exposição e necrose óssea associada a dor e a infecção. |
| Estágio 2 | Caracteriza-se pela exposição e necrose óssea assintomática, associada a dor e a inflamação. |
| Estágio 3 | Caracteriza-se pela exposição de tecido ósseo necrótico em paciente com dor, infecção, fratura patológica, fistula extra oral e extensa <u>osteólise</u> . |

Fonte – Baseado na classificação de Ruggiero *et al.*, (2009).

Tratamento

Existem várias possibilidades de tratamento para a OMIB, desde bochechos com antissépticos de soluções de clorexidina, debridamento local, sequestrectomia, antibióticoterapia e oxigenação hiperbárica, que são opções de tratamento utilizadas no tratamento da osteorradionecrose (PIRES, 2015).

De acordo com a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial – AAOMS, podemos dividir os pacientes para tratamento da OMIB, baseado em uma análise do estágio da doença, como demonstrado no Quadro 1, citado anteriormente na seção Aspecto Clínico da OMIB. Para tanto, inclui-se a este quadro, um estágio 0, ou paciente em risco, onde o paciente não apresenta osso necrótico exposto e que foram tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos, mas que não apresentam sintomatologia dolorosa ou presença de infecção (FELGUEIRAS, 2008).

Em estudo publicado em 2014 por Ruggiero *et al.*, é proposta uma conduta de tratamento associada ao estágio evolutivo da doença, como demonstrado no QUADRO 2, a seguir:

QUADRO 2 – Estágios da OMIB e estratégias de tratamento

| ESTÁGIO DA DOENÇA | TRATAMENTO PROPOSTO |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paciente em Risco – paciente que não apresenta osso necrótico aparente, mas que faz uso de <u>bifosfonatos</u> oral ou intravenoso. | Sem tratamento indicado, apenas orientações ao paciente. |
| Estágio 0 – paciente que não apresenta osso necrótico aparente, mas que apresenta achado clínico não específico, alteração radiográfica e sintomatologia. | Manutenção sistêmica, que incluem medicação para dor e <u>antibióticoterapia</u> . |
| Estágio 1 – paciente que apresenta osso necrótico aparente ou fistula óssea, assintomático e sem evidência de infecção. | Bochechos com agentes antibacterianos; acompanhamento clínico trimestral; Aconselhamento do paciente e revisão das indicações da continuidade da terapia com <u>bifosfonatos</u> . |
| Estágio 2 - paciente que apresenta osso necrótico aparente com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem <u>purulenta</u> . | Tratamento sintomático com antibiótico por via oral; bochechos com agentes antibacterianos; controle da dor; <u>debridamento</u> superficial para alívio da irritação da mucosa. |
| Estágio 3 - paciente que apresenta osso necrótico aparente com infecção evidenciada por dor e eritema e um ou mais dos seguintes sinais: osso exposto necrótico para além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fistula extra oral, comunicação <u>bucossinusal</u> ou nasal, <u>osteólise</u> estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar. | Bochechos com agentes antibacterianos; terapia antibiótica e controle da dor; <u>debridamento</u> e ou ressecção cirúrgica para alívio prolongado da dor e infecção. |

Fonte: Adaptado de Ruggiero *et al.* (2014).

Pires (2015), cita outras opções de tratamento como laserterapia, tratamento com paratormônio, oxigênio hiperbárico, proteínas morfogênicas ósseas (BMP-2) e plasma rico em fatores de crescimento (PRFC). Ainda, segundo Pires (2015), estas terapias têm demonstrado resultados, mas que, porém, ainda carecem de mais estudos.

DISCUSSÃO

A OMIB tem sido mais frequentemente observada em pacientes que fizeram uso de bifosfonatos por via intravenosa, do que em pacientes que fizeram uso por via oral. Pode-se observar que o zoledronato, utilizado no tratamento de displasias ósseas, apresenta uma potência vinte vezes maior que o alendronato que é utilizado no tratamento da osteoporose. Estes dados corroboram o que já se tem publicado na literatura atual, onde o risco de desenvolver a OMIB está aumentado em pacientes que fazem uso de bifosfonatos por via intravenosa (pamidronato e zoledronato). Quanto as opções de tratamento descritas por Ruggiero et al., (2014), observa-se como protocolo desde bochechos com agentes antimicrobianos, à utilização de antibióticos e ressecção cirúrgica para tratamento dos sintomas. Pires (2015), também descreveu outras terapias como laserterapia, terapia hiberbárica, terapia hormonal, além de BMP e PRF, que ainda necessitam de mais estudos.

CONCLUSÃO

Com o aumento das indicações de uso dos bisfosfonatos percebe-se a real necessidade de se continuar pesquisando seus efeitos adversos, principalmente a osteonecrose dos maxilares, um quadro clínico até então sem uma propedêutica eficaz, contribuindo para a piora da qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, H.N. Avaliação do uso de bifosfonatos em idosos estabelecendo um protocolo de prevenção odontológico à osteonecrose, 73 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2012.

FELGUEIRAS, J.C. Bifosfonatos e osteonecrose dos maxilares, 48 fls. Monografia (Licenciatura em Medicina Dentária) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2008.

FLEISH, H. Biphosphonates: mechanisms of action. *Endocrines Reviews*, [SI], v.19, n.1, p. 80-100, 2007.

HEUFELDER, M.J. et al. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, v.117, n.6, p. 429 – 435, 2014.

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

MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal Maxillofacial Surgery*, v. 61, n. 9, p. 1115 – 1117, 2003.

MEIRA, H.C. et al. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. *Dental Press Implantol*, apr./jun., n.2, p. 107-114, 2013.

MELLO-NETO, J.M. et al. Osteonecrose na mandíbula associada à terapia crônica com bifosfonatos: relato de caso clínico. UNESP, Campus de Araçatuba, out., 2012.

MIGLIORATI, C.A. et al. Tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos: uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *Journal Of The American Dental Association*, [SI], v.6, n.3, mai./jun. 2006.

MOURÃO, C.F.A.B., MOURA, A.P., MANSO, J.E.F. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, v.42, n.2, p. 113-117, abril/maio/junho 2013.

NETO, T., GOUVEIA, H. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) – artigo de revisão. *Rev Assoc Med Estomatol Portugueses*, v.14, p. 12 – 15, nov., 2012.

NUNES, L.F. Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bifosfonatos: revisão sistemática da literatura, 55 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Porto Alegre, 2013.

PIRES, A.R.F. A osteonecrose associada ao uso de Bifosfonatos, 47 fls. Dissertação (Mestrado), Universidade Fernando Pessoa, Faculdades de Ciências da Saúde, Porto, 2015.

RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Journal of Oral And Maxillofacial Surgery*, [SI], v.67, n.5 (suplemento 1), p. 2-12, may. 2009.

RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *Journal of Oral And Maxillofacial Surgery*, [SI], v.72, p. 1938-1956, 2014.

SOUSA, F.R.N., JARDIM JÚNIOR, E.G. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, João Pessoa, v.8, n.3, p. 375-380, set./dez., 2008.

VIEIRA, L.P.G. Desenvolvimento de material informativo sobre osteonecrose maxilar relacionado ao uso de bifosfonatos, 38 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2014.



www.saojose.br | (21) 3107-8600

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro