

OSTEONECROSE RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS

**Isadora Serafim Barbosa¹; Arthur Lima Machado¹; Iara Luiza Lima dos Santos¹;
Luiz Alves Barbosa Neto¹; Nathally Nadia Moura de Lima¹; Juscelino de Freitas
Jardim²**

¹Discente do curso de Odontologia da UniCatólica;

²Docente do curso de Odontologia da UniCatólica;

E-mail: juscelino_freitas@hotmail.com

RESUMO

Os bisfosfonatos (BPs) são largamente utilizados na terapia de pacientes portadores de doenças metabólicas ósseas, tais como: metástases tumorais em tecido ósseo derivadas de câncer de próstata ou mama, pacientes com osteoporose e doença de Paget. A droga reduz a reabsorção óssea por inibir a atividade dos osteoclastos, bem como estimulando a apoptose e inibindo o recrutamento deste tipo de células, além de estimular a atividade osteoblástica. Este trabalho objetiva apresentar os principais aspectos da osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. Trata-se de uma revisão de literatura, com artigos na língua inglesa, com os descritores: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Bisphosphonate-related Osteonecrosis, pesquisados na base de dados: MEDLINE. Foram encontrados 26 artigos, dentre os quais foram selecionados 17 trabalhos de relevância que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão. Complicações associadas ao uso de bisfosfonatos tem ganhado destaque nos últimos anos em decorrência da manifestação de forma expressiva em doentes tratados com estes fármacos, principalmente os intravenosos. A osteonecrose da maxila ou mandíbula é a principal consequência destas complicações. Ainda que esta complicação possa ser espontânea, a conduta dos procedimentos orais invasivos (exodontias, cirurgia endodôntica, cirurgia periodontal e implantes osseointegrados) são referidos como fatores de risco dominantes para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por BPs. Embora não elucidada, acredita-se que a patogenia desta complicação possa estar relacionada com a profunda inibição da função dos osteoclastos, alterando o *turnover* ósseo, e consequentemente, o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea.

Palavras-chave: Osteonecrose. Maxilares. Bisfosfonatos. Reabsorção óssea.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BPs) são análogos químicos do ácido pirofosfórico que, no organismo humano, ocorre como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea (LICATA, 1997). São uma classe de medicamentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição da diferenciação e ativação osteoclástica e através da indução de apoptose osteoclástica. A terapia com BPs tem sido frequentemente utilizada no tratamento de doenças ósseas metabólicas, no tratamento de hipercalcemia relacionada com mieloma múltiplo, câncer de próstata e câncer de mama, bem como no controle de metástases ósseas, reduzindo a dor e o risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteroides.

A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003. Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram aumento da ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso do BPs, especialmente os intravenosos (OLIVEIRA et al., 2014). O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas. Entretanto, nem sempre se tem o conhecimento total dos possíveis efeitos indesejáveis dos fármacos indicados para determinadas doenças. Assim, a associação causal entre um fármaco e seu efeito adverso pode vir a ser observada diversos anos após a liberação de seu uso. Em algumas situações, pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes (GEGLER et al., 2015).

A osteonecrose avascular induzida por bisfosfonatos é caracterizada pela destruição do complexo vascular dos maxilares e infecção secundária da matriz óssea (MARX, 2003). É resultante da perda temporária ou permanente do suprimento sanguíneo, sem o qual o osso necrosa e pode entrar em colapso (NASE; SUZUKI, 2006). Relatos de casos e até séries de casos (MARX, 2003) têm tentado associar o uso crônico de bisfosfonatos com osteonecrose em pacientes submetidos à exodontias ou cirurgias envolvendo tecido ósseo da maxila e mandíbula ou até mesmo em pacientes sem história de intervenção nessas estruturas. A maioria dos casos de Osteonecrose Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos (ORUB) tem sido consequente à administração

intravenosa do medicamento, mas também podem decorrer da administração por via oral (FARRUGIA et al., 2006; PURCELL; BOYD, 2005), e muitos desses pacientes têm história de exodontia recente (MIGLIORATI et al., 2005). Porém, mesmo sem história de procedimento dento-alveolar recente, pode haver sinais de osteólise (RUGGIERO et al., 2004) e ocorrer necrose avascular dos maxilares com exposição óssea espontânea (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003). Os casos espontâneos podem ser atribuídos a características anatômicas e fisiológicas, pois geralmente ocorrem na região posterior da mandíbula, que apresenta mucosa de espessura fina (MARX, 2005). Além disso, os casos espontâneos na mandíbula podem resultar das peculiaridades da vascularização nesse osso, cujas artérias são terminais. Esse é um dos motivos por que a quimioterapia também está associada a casos de osteonecrose (BAGAN et al., 2005).

Considerando-se a dificuldade do manejo de pacientes que fazem uso desse medicamento e a importância da lesão, o presente trabalho teve como objetivos a busca de informações sobre os efeitos dos bisfosfonatos no tecido ósseo e sua associação com a osteonecrose.

METODOLOGIA

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura versando a osteonecrose da maxila e mandíbula relacionada ao uso de bisfosfonatos. Desta maneira foi realizada uma busca dos artigos científicos na base de dados MEDLINE.

Os descritores utilizados foram: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Bisphosphonate-related Osteonecrosis. Após a busca, foram encontrados 26 artigos, dentre os quais foram selecionados 17 artigos de relevância.

Para este trabalho, foram incluídos artigos na língua inglesa, independente do seu ano de publicação. Dentre os artigos selecionados, um trabalho clássico de casuística foi adotado, representando amostras de resultados que sintetizam as informações condizentes com os demais.

Foram utilizados como critérios de exclusão artigos na língua portuguesa, chinesa, russa e artigos que não se encontravam na íntegra nas bases de dados pesquisados.

RESULTADOS E DISCURSÃO

Foram encontrados 26 artigos na base de dados MEDLINE. Após análise 17 artigos se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão. Os resultados foram estruturados de forma a condensar as indispensáveis informações dos artigos.

A tabela 1 propõe-se observar casos referentes à osteonecrose pelo uso de bifosfonato associados com a utilização de alendronato. No período de 2009 a 2013 foi realizada uma pesquisa com 18 pacientes, idade média de 68 anos (65-85). A distribuição por gênero mostrou que apenas um dos pacientes com ORUB era do sexo masculino, enquanto os demais 17 casos desenvolveu-se em pacientes do sexo feminino, que foram diagnosticados e tratados no Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia, da Universidade Nacional de Rosario, Argentina. (LÓPEZ-D'ALESSANDRO et al., 2014)

A presença de fatores associados que desencadeiam início da doença foi confirmada em 44,4% dos pacientes; 5 pacientes tiveram extrações dentárias, 2 tiveram trauma relacionada a prótese, e 1 tinham sido submetidos a implantes dentários; Nenhum dos 10 pacientes restantes tinham qualquer elemento particular associado com o aparecimento da doença (LÓPEZ-D'ALESSANDRO et al., 2014).

O período de uso de bifosfonatos anteriores ao aparecimento de ORUB foi estabelecido, em média, 4,11 anos, sendo este o período de administração antes do aparecimento da doença. Quanto à doença original, que requeria a administração de bifosfonatos, determinou-se que 77,8% dos pacientes tinham sido diagnosticados com osteoporose, e os restantes 22,2% tinham osteopenia.

No que diz respeito as características clínicas das lesões, a maioria deles eram áreas de osso necrótico exposto inferior a 2 cm, com pouco sangramento e pouco doloroso, alguns também foram secundariamente infectadas corroborando com outros autores (MARX et al., 2005).

Em 94,4% dos casos foram observadas apenas as lesões individuais, enquanto 5,6% dos casos foram detectadas lesões tanto no osso maxilar e na mandíbula. Em apenas um dos casos, uma área de envolvimento mandibular significativo, com uma fistula extraoral, foi encontrada, o assunto era uma paciente que tinha recebido alendronato continuamente por um período de 10 anos (GEGLER et al., 2006; LÓPEZ-D'ALESSANDRO et al., 2014).

Os efeitos adversos mais comuns da administração intravenosa dos BP's são hipertermia e síndrome gripal, facilmente resolvidos com analgésicos e antipiréticos. Podem ocorrer hipocalcemia e hipofosfatemia transitórias, geralmente sem repercussão clínica. Úlcera gástrica e estenose do esôfago também foram relatadas. Também podem inibir a mineralização óssea, levando a um quadro clínico e histológico de osteomalácia, que é o amolecimento dos ossos devido à mineralização anormal. Entre os efeitos adversos orais, foram relatadas ulceração do assoalho bucal e osteonecrose dos maxilares (RUGGIERO et al., 2004).

Tabela 1 – Casos associados à osteonecrose pelo uso de bifosfonato (LÓPEZ-D'ALESSANDRO et al., 2014)

Período de Administração	Lesão Maxilar	Lesão Mandibular	Doença Original
4 anos	-	Sim	Osteoporose
10 anos	-	Sim	Osteoporose
7 anos	Sim	-	Osteopenia
3,5 anos	Sim	-	Osteoporose
3 anos	-	Sim	Osteoporose
4 anos	Sim	-	Osteopenia
3 anos	-	Sim	Osteoporose
2 anos	Sim	-	Osteoporose
3,5 anos	Sim	-	Osteoporose
3 anos	-	Sim	Osteoporose
4 anos	-	Sim	Osteoporose
3 anos	-	Sim	Osteoporose
3 anos	Sim	-	Osteopenia
4 anos	Sim	-	Osteopenia
7 anos	Sim	-	Osteoporose
5 anos	Sim	-	Osteoporose
3 anos	-	Sim	Osteoporose
2 anos	Sim	-	Osteoporose

CONCLUSÕES

A osteonecrose induzida por BPs é uma lesão descrita recentemente, sem tratamento eficaz para o seu controle, e com crescente frequência nos tempos atuais. O número de pacientes com ORUB tem aumentado anualmente após os primeiros relatos de Marx (2003) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com bisfosfonatos (BFT) administrados por via EV. É de suma importância que os profissionais de saúde se

familiarizem com esta nova condição, assim como os critérios de conduta para o uso dos BPs.

O protocolo proposto pela Associação Americana de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial (AACTBMF) é uma alternativa eficiente para guiar os profissionais que atendem estes pacientes com o intuito de prevenir novas lesões e manejar da melhor maneira possível, as lesões existentes.

O número de casos certamente vai aumentar e consideramos que estamos diante a doença do futuro. Em 2007, os critérios para diagnosticar a ORUB foram fornecidos pela AACTBMF da seguinte forma: (1) tratamento atual ou anterior com BFT; (2) exposição óssea na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas; e (3) sem história de radioterapia em região maxilar.

Ainda, mais estudos são necessários para esclarecer a patogênese desta condição de alta morbidade para os pacientes, bem como estabelecer protocolos de tratamentos adequados, uma vez que não existe consenso entre as autoridades sobre a terapêutica a ser aplicada nestes pacientes em uso deste grupo de medicamentos.

REFERÊNCIAS

AACTBMF. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillofac Surg**. 65:369-376, 2007.

BAGAN, J.V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **Journal Oral Pathology Medicine**. 34: 120–123, 2005.

LÓPEZ-D'ALESSANDRO E, MARDENLLI F, PAZ M, ESCOVICH L. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of maxillary bone. A review of 18 cases. **J Clin Exp Dent**.;6(5):e530-4. 2014.

FARRUGIA, M.C. et al. **Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates**. *Laryngoscope*. 116, 115–120, 2006.

GEGLER, A; CHERUBINI, K; FIGUEREDO, M. A. Z; YURGEL, L. S; AZAMBUJA, A. A. Bisphosphonates and maxillary osteonecrosis: literature review and two case Reports. **Revista Brasileira de Cancerologia** 52(1): 25-31, 2006.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**. 61:1115-8, 2003.

MARX, R.E; SAWATARI, Y; FORTIN, M; BROUMAND, V. **Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 63, 1567–1575, 2005.

MIGLIORATI, C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal Clinical Oncology.* 21:4253–4254, 2003.

MIGLIORATI, C.A. Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *Journal of American Dental Association.* 136:1658–1668, 2005.

NASE, J.B; SUZUKI, J.B. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *Journal of American Dental Association.* 137:1115–1119, 2006.

PURCELL, P.M; BOYD, I.W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Medicine Journal.* 182:417–418, 2005.

RUGGIERO, S. I. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia.* 62(5): 527-534, 2004