

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of medications

Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de medicamentos

DOI:10.34119/bjhrv7n2-279

Originals received: 03/01/2024

Acceptance for publication: 03/22/2024

Lucas Lemos Dupont

Graduando em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: 2020102706@app.asces.edu.br

Larissa Taynan Vieira Cavalcante

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: 2020102838@app.asces.edu.br

Lucas Eduardo Ribeiro de Vasconcelos

Graduando em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: 2020102678@app.asces.edu.br

Laura Heloísa Cavalcante Silva

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: 2020102723@app.asces.edu.br

Maria Luísa Cassimiro de Queiroga e Silveira

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: 2022102161@app.asces.edu.br

Gabrielle Helena Monte Rodrigues

Residente em Oncologia e Cuidados Paliativos

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: gabrielaamrodrigues24@gmail.com

Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota

Doutora em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA), Universidade de Pernambuco

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: claudiamota@asces.edu.br

Danielle Lago Bruno de Faria

Doutora em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES - UNITA), Universidade de Pernambuco

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: danielledelago@asces.edu.br

RESUMO

A osteonecrose pode ser definida como lesão de osso exposto ou fístula em pacientes sem histórico de doença metastática ou de radioterapia, que estão sob tratamento com agentes antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, tendo suas lesões persistindo por mais de oito semanas. Este estudo tem por objetivo descrever a osteonecrose associada ao uso de medicamentos, relatando sua etiologia e suas formas de tratamento. Esta pesquisa é uma revisão narrativa de Literatura, feita por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e no PubMed. A osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos é uma patologia desafiadora, tendo áreas de tecido ósseo não vital que favorecem a colonização de bactérias e aumento da necrose óssea. Na literatura não há um protocolo específico de tratamento, contudo, o uso de terapia fotodinâmica antimicrobiana vem se mostrando uma alternativa promissora no combate a essa patologia.

Palavras-chave: osteonecrose, bisfosfonatos, terapia fotodinâmica.

ABSTRACT

Osteonecrosis can be defined as a lesion of exposed bone or fistula in patients without a history of metastatic disease or radiotherapy, who are under treatment with antiresorptive and/or antiangiogenic agents, and whose lesions persist for more than eight weeks. The aim of this study is to describe osteonecrosis associated with the use of drugs, describing its etiology and forms of treatment. This research is a narrative literature review, carried out by means of a bibliographic survey in the Virtual Health Library (VHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed databases. Drug-related osteonecrosis is a challenging pathology, with areas of non-vital bone tissue that favor the colonization of bacteria and increased bone necrosis. There is no specific treatment protocol in the literature, however, the use of antimicrobial photodynamic therapy has proved to be a promising alternative in combating this pathology.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonates, photodynamic therapy.

RESUMEN

La osteonecrosis puede definirse como una lesión de hueso expuesto o fístula en pacientes sin antecedentes de enfermedad metastásica o radioterapia, que están en tratamiento con agentes antirresortivos y/o antiangiogénicos, y cuyas lesiones persisten durante más de ocho semanas. El objetivo de este estudio es describir la osteonecrosis asociada al uso de medicamentos,

describiendo su etiología y formas de tratamiento. Esta investigación es una revisión narrativa de la literatura, realizada por medio de un levantamiento bibliográfico en las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y PubMed. La osteonecrosis relacionada a medicamentos es una patología desafiadora, con áreas de tejido óseo no vital que favorecen la colonización de bacterias y el aumento de la necrosis ósea. No existe un protocolo de tratamiento específico en la literatura, sin embargo, el uso de terapia fotodinámica antimicrobiana ha demostrado ser una alternativa prometedora para combatir esta patología.

Palabras clave: osteonecrosis, bifosfonatos, terapia fotodinámica.

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose pode ser definida como lesão de osso exposto ou fístula em pacientes sem histórico de doença metastática ou de radioterapia, que estão sob tratamento com agentes antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, tendo suas lesões persistindo por mais de oito semanas. Pode ser assintomática ou apresentar uma variedade de sinais e sintomas, o seu diagnóstico é definido por histórico médico, exames de imagem e achados clínicos. Geralmente está relacionada a terapias concomitantes com corticoides, comorbidades sistêmicas, tratamento dentário invasivo, condição de saúde intraoral, fatores genéticos e estilo de vida (DANTAS *et al.*, 2022).

Manifesta -se geralmente como uma ou mais lesões ósseas necróticas expostas na cavidade oral, podendo ser acompanhada por inflamação, eritema, supuração e perda dentária. Outros achados clínicos mais comumente associados a essas lesões são: halitose, mobilidade dentária, parestesia, presença de dor, edema em tecido mole, infecção, secreção purulenta e exposição óssea (DE SOUZA *et al.*, 2019).

A osteonecrose é muitas vezes associada ao uso de medicamentos como os bisfosfonatos, que são capazes de modular o metabolismo ósseo, sendo usados no tratamento de doenças como osteoporose e doença de Paget. Também podem ser usadas no combate a doenças malignas capazes de gerar metástase óssea, como os cânceres de mama, de próstata e o mieloma múltiplo (DE JESUS *et al.*, 2023).

A ação de certos medicamentos são responsáveis pela formação da doença. Os fármacos derivados de pirofosfato inorgânico são responsáveis pela precipitação e dissolução de fosfato de cálcio, sendo este o principal componente do osso mineralizado. Já alguns fármacos reduzem a atividade e a formação das células do corpo que estão envolvidos na quebra do tecido ósseo. No caso dos medicamentos antiangiogênicos, eles podem gerar efeitos potenciais na

diferenciação celular e na função ossea, pelo comprometimento do fator de crescimento do endotélio vascular (BORBA *et al.*, 2021).

Ademais, este estudo tem por objetivo descrever a osteonecrose associada a medicação, relatando sua etiologia e suas formas de tratamento.

2 METODOLOGIA

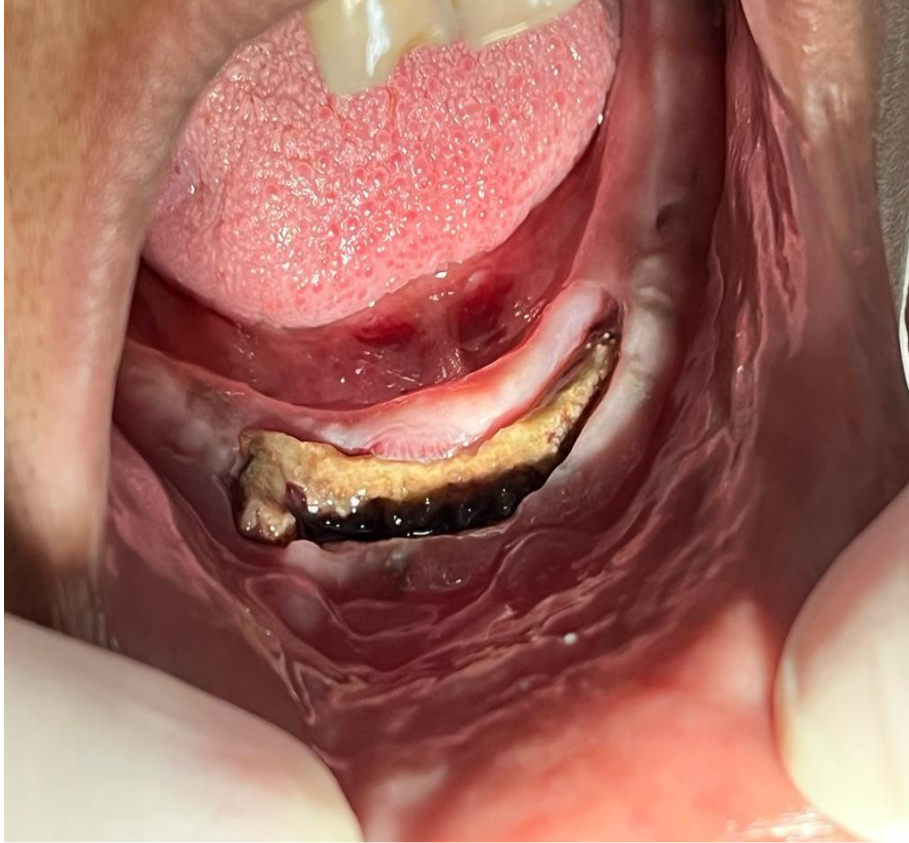
Realizou-se uma revisão narrativa de literatura, através de levantamento bibliográfico nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e no PubMed. Os descritores de busca foram “Osteonecrose”, “Bisfosfonatos” e “Terapia fotodinâmica”. Para otimizar as buscas, foram empregados os operadores booleanos AND, OR e NOT. Foram utilizados os filtros de “texto completo”, de idiomas “Português”, “Inglês” e “Espanhol” e, por fim, foram filtrados os artigos publicados nos “últimos cinco anos”, para que fossem garantidas informações atualizadas neste trabalho. Foram incluídos artigos de revisão, relato de caso, pesquisa original. Foram excluídos artigos duplicados, resenhas, debates e editoriais. A partir desta análise, foram eleitos dez artigos que contribuíram para a construção desta pesquisa.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 OSTEONECROSE

A osteonecrose associada a medicação é uma condição adversa debilitante que acomete pacientes, a longo prazo, em terapia com medicações antiangiogênicas ou antirreabsortivas (RIBEIRO *et al.*, 2022). Consiste em uma lesão intra ou extraoral com exposição de osso necrótico que pode ser sondada através de uma fístula, como pode ser observado na figura 1.

Figura 1: Imagem clínica de osteonecrose por bisfosfonato em rebordo alveolar inferior.



Fonte: Autoral.

A classe farmacológica das antiangiogênicas, são medicamentos que interferem na neoangiogênese, inibindo o fator de crescimento endotelial vascular, na sinalização da rapamicina e proliferação celular, sendo estas indicadas no tratamento de enfermidades como glioblastoma multiforme e alguns tipos de câncer de mama, renal, ovário e colorretal (RIBEIRO *et al.*, 2022).

Os farmacos antiangiogênicos desencadeiam atividade mitótica específica para células endoteliais, já para outros tipos de células como células tumorais, macrófagos, plaquetas e queratinócitos isso não ocorre. A sua atividade não é limitada apenas ao sistema vascular, mas também tem um papel funcional importante na hematopoiese, remodelação óssea, cicatrização e desenvolvimento. O papel desses medicamentos na causa da osteonecrose dos maxilares já é bem descrito e comprovado na literatura. No entanto, quando são aplicados por meio injeção intravítrea raramente é relatada a aparição da doença, o que ocasiona uma frequência real imprecisa ou desconhecida, que pode ser maior do que o número refletido de casos relatados (FERNANDES DA SILVA, 2018).

Já os antirreabsortivos são medicamentos que inibem a reabsorção óssea, tendo como exemplo desta classe os bisfosfonatos (BFs). Os BFs inibem a reabsorção óssea por induzir a

morte programada (apoptose) dos osteoclastos ou por interferir nas vias de sinalização destas células (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018). A causa da osteonecrose associada aos BFs é parcialmente compreendida, com etiologia associada ao efeito citotóxico destas drogas sobre as células, o que resulta na diminuição da capacidade reparadora dos tecidos da região bucomaxilofacial. As áreas de tecido ósseo não vital favorecem a colonização de bactérias e o aumento da necrose óssea (OLIVIO, 2021).

O denosumabe é o principal representante dos antirreabsortivos não-bisfosfonatos, consiste em um anticorpo monoclonal projetado para se ligar no antígeno chamado de ligante RANK. Diferente do mecanismo de ação dos bifosfonatos, o denosumabe não se liga permanentemente à matriz óssea, o que pode tornar o efeito residual no osso remodelado um pouco menor. O fármaco se liga e bloqueia o RANKL, alterando o processo de reabsorção óssea, devido a osteogênese ter sido afetada (BORBA *et al.*, 2021).

3.2 FORMAS DE TRATAMENTO

Não há relatos na literatura de um protocolo específico de tratamento para a osteonecrose relacionada a medicamentos, sendo empregadas terapêuticas que podem ir das mais conservadoras às mais invasivas, dependendo de como estiver o estado do paciente (DANTAS *et al.*, 2022).

A terapia medicamentosa consiste no uso prolongado de agentes antimicrobianos, ao passo que a terapia cirúrgica que pode variar das condutas mais conservadoras às mais agressivas, desde a curetagem e/ou sequestrectomia até a ressecção parcial dos ossos acometidos. A conduta clínica ideal é aquela capaz de evitar o surgimento da lesão, ou seja, a conduta preventiva (OLIVIO, 2021).

A Associação Americana de Faculdades de Medicina Osteopática (AACOM) propôs uma classificação, dividida em estágios de comprometimento da doença e condutas a serem tomadas para osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. No estágio 0, não há exposição de osso necrótico, mas alterações radiográficas estão presentes, podendo apresentar dor de dente sem causa aparente, mobilidade dentária e fístula não associada a necrose pulpar ou conexa a doença periodontal crônica; a terapia recomendada é manejo sistêmico, incluindo o uso de antibióticos e analgésicos. O estágio 1 é caracterizado pela exposição de osso necrótico, assintomático e sem sinais de infecção; o tratamento se dá com uso de enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico e revisão das indicações para continuação da terapia com bisfosfonatos. No estágio 2 ocorre exposição óssea e presença de sinais clínicos de

infecção; o tratamento nesta fase envolve o controle da dor, desbridamento, antibioticoterapia sistêmica e local. Por último, o estágio 3 é caracterizado por exposição óssea que se estende além do osso alveolar, podendo alcançar a borda inferior e o ramo na mandíbula, seio maxilar e processo zigomático da maxila, resultando em fratura patológica, comunicação oro-antral, fístula extra-oral ou osteólise, estendendo-se para a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio; o tratamento consiste no uso de enxaguatório bucal antibacteriano, antibioticoterapia sistêmica, controle da dor e desbridamento cirúrgico (DE SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

A osteonecrose não possui nenhum protocolo consensualmente aceito, isso ocorre por ser uma doença de difícil manejo e prevenção. Dessa forma, as estratégias de tratamento no âmbito odontológico devem ser voltadas para a prevenção e o controle local. Na literatura são relatados muitos casos de osteonecroses tratadas por procedimentos cirúrgicos que possuem alta taxa de sucesso. Porém, toda cirurgia desta condição pode vir acompanhada de uma série de conseqüências que não podem ser bem toleradas pelo paciente, em especial as cirurgias mais agressivas como a ressecção que remove parte do osso acometido deixando sequelas bem evidentes (BORBA *et al.*, 2021).

3.3 TERAPIA FODODINAMICA

Outra opção conservadora proposta para o tratamento de osteonecrose é a terapia fotodinâmica antimicrobiana, que consiste no emprego de luz com um comprimento de onda ressonante à banda de absorção de um fotossensibilizante (FS), que é seletivamente pré-absorvido por células microbianas e, na presença de oxigênio, é ativado, promovendo ação fototóxica. O FS ideal deve possuir potencial de inativação fotodinâmica necessário para a morte bacteriana de forma eficiente, sem que sejam causados danos às células humanas, tendo as características ideais: não ser mutagênico, ser fotoestável, ter amplo espectro de ação antimicrobiana, ter afinidade de ligação com microrganismos e baixa afinidade com células humanas. Dentre os fotossensibilizantes mais utilizados, o azul de metileno e o azul de toluidina são os mais comuns, com estruturas químicas e propriedades físico-químicas semelhantes, além de serem ambos pertencentes à família das fenotiazinas (OLIVIO, 2021).

Essa terapia apresenta efeito bactericida e bacteriostático, havendo variação na sua eficácia de acordo com a quantidade de luz irradiada e o tempo de exposição ao fotossensibilizador. Além disso, melhora as condições inflamatórias locais, devido ao efeito imunomodulador (DAVOGLIO *et al.*, 2024).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos é uma patologia desafiadora, cuja terapêutica deve levar em consideração o estado geral do paciente e a relação de risco/benefício, sendo sempre feita por uma equipe multidisciplinar. De acordo com a literatura vigente, ainda não existe um protocolo definitivo de tratamento, por isso o cirurgião-dentista pode utilizar diferentes abordagens, medicamentosas e/ou cirúrgicas, para evitar futuras complicações e amenizar o quadro patológico do paciente, obtendo assim a reparação tecidual completa. Terapias integrativas como a terapia fotodinâmica também são consideradas no manejo da osteonecrose associada aos bisfosfonatos, e têm demonstrado resultados promissores, uma vez que o método não causa desconforto ao paciente, além de ser um procedimento não invasivo, sem risco de gerar resistência bacteriana, livre de efeitos colaterais e de interações medicamentosas. Preconiza-se que todo paciente que for submetido à terapia com bisfosfonatos deve passar por uma adequação prévia do meio bucal, visando minimizar os riscos de desenvolvimento da osteonecrose.

REFERÊNCIAS

- 1-BORBA, T. O. S. ; SA, A. C. S. F. ; HONORATO, L. R. M. ; SANTANA, J. S. ; SANTOS, E. L. S. ; LIRA, A. L. ; SOUZA, F. M. M. A. ; LIMA, A. M. ; ANTUNES, A. A. ; MOTA, C.C.B.O. . **Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: uma revisão de literatura**. In: Geísa de Moraes Santana; Antônio Lucas Farias da Silva; Nágila Silva Alves; Antonia Mylene Sousa Almeida; Carolina Dourado de Faria; Isabelly Raiane Silva dos Santos; Laísa de Moraes Santana; Maria Bianca de Sousa Oliveira. (Org.). Tripé do Ensino Superior: Ensino, Pesquisa e Extensão. 1ed.: , 2021, v. 1, p. 682-691.
- 2-DANTAS, R. C. M.; DA SILVA, S. A. Denosumabe e osteonecrose dos maxilares: o que o cirurgião-dentista precisa saber?. **Revista Ciência Plural**, Ilhéus, Bahia, v. 8, n. 3, p. 1–19, 2022.
- 3-DAVOGLIO, L. M. P.; COSTA, M. M.; FEDERESI, A. *et al.* Efeitos in vitro da terapia fotodinâmica e fotossensibilizador (azul de metileno) em *Stenotrophomonas maltophilia*. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 7, n.2, p. 01-12, 2024.
- 4-DE JESUS, A. P.; SOUSA FILHO, F. S.; CARDOSO, J. A.; *et al.* Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019.
- 5-DE SOUZA JUNIOR, E. F.; SILVA, J. A.; SOARES, M. S.; DE MORAIS, H. H. A. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n.2, p. 189-203, 2020.
- 6-DE SOUZA, S. L. X.; DE LIMA, M. P.; DE LIMA JÚNIOR, J. S.; *et al.* Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). **Revista Salusvita**, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.
- 7-FERNANDES DA SILVA, J. Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos: além dos bifosfonatos. Instituto Universitário Egas Moniz, p. 1-75, 8 ago. 2018. DOI hdl.handle.net/10400.26/25602. Disponível em: <https://1library.org/document/q5e105wqosteonecrose-dos-maxilares-associada-medicamentos-alem-dos-bifosfonatos.html>. Acesso em: 2 ago. 2021.
- 8-OLIVIO, Bocalon Mariane. **Efetividade da terapia fotodinâmica antimicrobiana utilizando butil azul de toluidina e laser de baixa potência na prevenção da osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa**. Orientador: Edilson Ervolino. 2021. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, São Paulo, 2021.
- 9-RIBEIRO, M. L. A.; GATIS, M. C. Q.; VASCONCELOS, B. C. E. Conhecimento dos graduandos em odontologia sobre osteonecrose dos maxilares: da etiologia ao manejo. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac**, Camaragibe, v.22, n.3, p. 14-21, jul./set. 2022.
- 10-VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LÓPEZ-ORTEGA, K. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontologia**, v. 31, n. 2, p. 48–63, 2019.