

ARTIGO DE REVISÃO

Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica

Interaction of Bisphosphonates at dental surgery

FORTE ACCB^a e Frascino AVM

^a: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU; Av. Santo Amaro, 1239, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04505-002

RESUMO

Osteonecrose nos ossos dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) na administração intravenosa (IV), é uma complicação devido à realização de procedimentos cirúrgicos invasivos, que afeta a qualidade de vida dos pacientes que recebem ou receberam tratamento com esses medicamentos. Essa classe de medicamentos é principalmente utilizada para o tratamento de neoplasias ósseas malignas e osteoporose pós-menopausa. Este trabalho tem por objetivo revisar aspectos importantes sobre tal complicação e recomendar formas de prevenção e de tratamento.

Palavras-chaves: bisfosfonatos, doenças ósseas, osteonecrose dos maxilares, prevenção

ABSTRACT

Osteonecrosis in the bones of the jaws associated with the use of bisphosphonates (ONMAB) in the intravenous administration (IV) generally is a complication due to invasive surgical procedures that affects the quality of life of patients that receives treatment with these medications. This class of medication is usually used to the treatment of malignant bone tumors and post-menopausal osteoporosis. This work has the objective of review important aspects of this complication and show preventive procedures and treatment.

Keywords: bisphosphonates, bone diseases, osteonecrosis of the jaws, prevention

INTRODUÇÃO

Os Bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que possuem emprego para o tratamento de Mieloma múltiplo, doença de Paget e controle do metabolismo de cálcio, sendo que seu uso terapêutico vem sendo utilizado principalmente para o tratamento de neoplasias ósseas malignas, osteoporose e osteopenia. Bisfosfonatos existem em duas vias

de administração: Oral (VO): (etidronato, tiludronato, alendronato, risedronato e ibandronato) e Intravenosa (IV): (pamidronato e zoledronato). Esta classe de medicamentos possui ação terapêutica que deriva da alteração dos mecanismos de reabsorção e remodelação óssea.

Com o crescimento do uso em longo prazo desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização.

A Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de Bisfosfonatos IV, quando submetidos a procedimentos odontológicos invasivos ou em casos de infecções secundárias e traumatismos. Clinicamente observam-se ulcerações na mucosa oral com exposição do osso subjacente e que são extremamente dolorosas. As lesões são persistentes e de difícil tratamento.

A variedade de sinais e sintomas clínicos da ONMAB, suas medidas preventivas, os efeitos da interrupção do uso dos bisfosfonatos, bem como os indicadores de prognóstico e a etiologia desta complicação permanecem indefinidos. Além disso, a efetividade e eficiência de tratamento para a ONMAB não tem sido adequadamente caracterizadas. Desta forma, o objetivo desta revisão foi apontar sobre a interferência dos bisfosfonatos nos procedimentos cirúrgicos realizados nos ossos maxilares e sobre seus impactos na reparação de feridas, além de determinar os fatores de risco, as características clínicas, e conduta terapêutica recomendada.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Mecanismo de ação dos Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são compostos por uma estrutura química semelhante a do pirofosfato inorgânico¹⁹, sendo estes medicamentos agentes de uma substância endógena denominada ácido pirofosfórico, encontrados no organismo sob a forma de pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea.²¹

Os BFs agem inibindo a enzima farnesil difosfato síntase, o que gera uma série de alterações citoesqueléticas de relevância, e reduz significativamente a capacidade reabsortiva dos osteoclastos, induzindo-os a apoptose, tendo como resultado a diminuição da taxa remodeladora e reabsortiva, além de estimularem a atividade osteoblástica. ^{9 13}

Esses medicamentos são classificados em dois grupos: Bisfosfonatos não nitrogenados (clodronato, tiludronato e etidronato) e os nitrogenados (ibandronato, pamidronato, zoledronato, alendronato e risedronato). ⁷

A terapêutica com BFs são rotineiramente utilizados em casos de câncer metastático de mama, próstata, pulmão, osteoporose pós-menopausa, Mieloma múltiplo e doença de Paget ^{2 11} e a dose-dependente e via de administração desta droga está relacionada diretamente com o risco aumentado para a necrose avascular dos maxilares. ²¹

Este fármaco quando administrado por via IV possui cerca de 50% de sua dose acumulada na matriz óssea mineralizada, permanecendo nestes sítios, por meses ou anos, até que ocorra o processo de reabsorção óssea. ¹⁵

Devido à maxila e a mandíbula possuírem atividades diárias e serem locais que apresentam remodelações ósseas constantes em torno dos ligamentos periodontais, é possível que os níveis de fármaco no interior dos ossos maxilares sejam seletivamente elevados em comparação com outras partes do esqueleto, uma vez que, esses medicamentos são preferencialmente depositados nos ossos com altas taxas de turnover. ⁵

Conceito de Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de Bisfosfonatos

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, conceituou em 2007 a ONMAB, como sendo caracterizada por uma área de osso necrótico exposto na região dos maxilares, com duração de oito semanas ou mais, em pacientes que recebem ou receberam tratamento com BFs de maneira sistêmica. ¹

Dose x Tempo

Marx 2003, ^{4 8 15} relatou que pacientes que recebem altas doses de tratamento com BFs, apresentam maior incidência para a ocorrência do aparecimento de Osteonecrose dos maxilares (ONM). A administração por VO, apresenta uma menor prevalência da ocorrência

desta complicação na maxila e/ou mandíbula (00,1% para 00,4%), quando comparados com a administração destas drogas por via IV (0,8% a 0,12%). Ocorrendo com mais frequência às lesões de ONM em pacientes que fazem uso de BFs, para tratamento de mieloma múltiplo, metástases ósseas e osteoporose.

Alguns estudos demonstram que a ONMAB está diretamente relacionada à utilização de BFs IV e com sua utilização mensal e por um período superior a três anos. Os BFs de utilização por VO para o tratamento de osteoporose e osteopenia podem acarretar o aparecimento desta lesão, uma vez que o tempo de uso é considerado um fator de risco.^{3 18}
²² O fármaco quando administrado por VO, sofre pouca absorção pelo organismo, além disso, é afetado pela alimentação, principalmente quando ingeridos com leite, de modo que devem ser tomados em jejum.¹⁴

Em um estudo onde foram observados pacientes tratados com ácido zoledrônico, as chances de ocorrência para o desenvolvimento de ONM foram de 9,5 a mais em relação aos pacientes tratados somente com pamidronato, ambos sendo administrados por via IV. Desta forma, o desenvolvimento da ONMAB não depende somente da dose cumulativa, mas também da potência dos BFs e o grau que essas drogas possuem para inibição da taxa de reabsorção e remodelação óssea.²³

Complicações mais frequentes decorrentes do uso de Bisfosfonatos

A Osteonecrose dos maxilares é uma complicação decorrente do uso dos BFs e esses fármacos uma vez que são depositados na matriz óssea mineralizada se tornam capazes de diminuir o metabolismo ósseo, ocasionando em uma remodelação e reparação de feridas deficientes, após a ocorrência de traumas, sejam eles fisiológicos ou induzidos, levando à exposição de um osso necrótico na região da maxila e/ou mandíbula.

Intervenções cirúrgicas que ocasionam o trauma induzido são fatores predisponentes associados à ONMAB, ocorrendo em 60% dos casos após cirurgias orais, como as exodontias.

As lesões de Osteonecrose dos maxilares (ONM), apresentam uma maior incidência na região mandibular, quando comparados com a região maxilar, sendo mais comum o aparecimento destas lesões em áreas de mucosa menos espessa, como proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioidea.^{12 16 20}

Uma das principais queixas relacionadas com a ONMAB é a dor intensa acaba causando morbidez significativa aos pacientes. Os principais sinais clínicos relacionados com as lesões são: mobilidade dentária, parestesia, edema, eritema e ulceração.⁶

Os efeitos adversos causados por esta classe de medicamentos e que não estão relacionados com necrose óssea são: distúrbios gastrointestinais, úlceras pépticas e em alguns casos esofagite.¹⁴

Marx et al, durante suas análises, identificaram que a presença de doenças periodontais, cáries e abscessos dentários, bem como a idade e tempo de uso destas drogas são fatores de co-morbidade.

Ruggiero et al (2004)¹⁷ em suas pesquisas relataram 63 casos de ONMAB. No qual o diagnóstico mais frequente foi o de mieloma múltiplo em 28 pacientes, seguido de câncer de mama em 21 pacientes, câncer de próstata (três pacientes), outras doenças ósseas malignas (cinco pacientes) e sete pacientes com diagnóstico de osteoporose em tratamento com BFs, e sem histórico anterior de terem realizado quimioterapias ou possuírem doenças ósseas malignas. A maxila foi acometida em 38% dos pacientes, sendo 19 casos com envolvimento unilateral e cinco bilaterais. A mandíbula foi acometida em 63% dos pacientes, onde 37 lesões foram unilaterais e três bilaterais e apenas um paciente apresentou todos os quadrantes acometidos por lesões ósseas necróticas. O quadro clínico mais frequentemente observado foi de dor e tecido ósseo exposto em local onde houve uma extração dentária prévia, porém 14% dos pacientes não tinham realizado qualquer tipo de procedimento cirúrgico. Ao ser solicitado exame de imagem, pode-se observar osso com aspecto mosqueado, formações de sequestros, sinusite crônica e fistulas buco-sinusais. Ao exame microscópico foi observado tecido de granulação e osso necrótico com restos de bactérias, na qual os autores realizaram cultura do material, que foi identificado como sendo parte da microbiota natural do meio oral. O tratamento desta complicação variou de debridamento sob anestesia local até procedimentos cirúrgicos para remoção de todo osso envolvido na lesão. Neste estudo foi possível observar que a interrupção do uso de BFs não obteve grande impacto sob a progressão do processo.

As lesões de ONMAB e seus aspectos radiográficos podem ser observados nas Figuras I, II, III, IV, V



FIGURA 1 – Imagem cedida pelo Dr. Aldo Silva Mayrink

Radiografia Panorâmica, demonstrando área de sequestro ósseo na região da mandíbula.

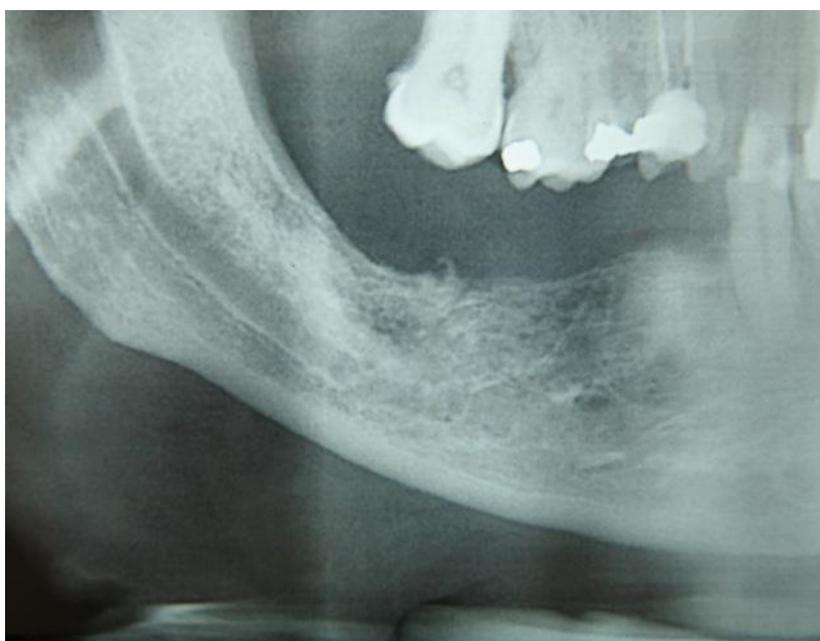


FIGURA 2 – Imagem cedida pelo Dr. Aldo Silva Mayrink

Imagem radiográfica, região da mandíbula lado esquerdo, apresentando áreas de rarefação óssea, devido à lesão de necrose.



FIGURA 3 – Imagem cedida pelo Dr. Aldo Silva Mayrink

Lesão necrótica com osso exposto na região de mandíbula.



FIGURA 4 – Imagem cedida pelo Dr. Aldo Silva Mayrink



FIGURA 5 – Imagem cedida pelo Dr. Aldo Silva Mayrink

Formas de prevenção e predição da ocorrência de complicações

A associação do uso dos BFs com fatores que predisõem o aparecimento de tal complicação, deve ser criteriosamente estudada, bem como, sinais e sintomas devem ser caracterizados:⁹

Tratamentos preventivos como o restaurador e periodontal, antes de se iniciar a terapêutica com BFs é definido como tratamento de controle de infecção secundária. Na presença de ONMAB um tratamento menos invasivo, limitando-se ao tecido mole alterado e remoção de sequestro ósseo necrótico, poderá ser o tratamento mais adequado para este tipo de complicação. A terapia por meio da câmara hiperbárica é um tratamento coadjuvante que vem se mostrando eficaz para o tratamento destas lesões, por apresentar melhoras nos quadros clínicos dos pacientes acometidos com ONMAB, reduzindo o quadro clínico de inflamação, pela ação proveniente da liberação de gás do processo infeccioso, além de aumentar à perfusão de oxigênio nos tecidos e hemácias, favorecendo desta forma a cicatrização das lesões. ¹⁰

Capelari et al, 2010 em seus estudos notaram que a ONM é comum em pacientes tratados com BFs por VI, porém os efeitos cumulativos da terapia crônica por VO também aumentam a incidência desta complicação. É recomendado o estabelecimento de higiene bucal meticulosa aos pacientes e quaisquer procedimentos odontológicos devem ser realizados preferencialmente antes do início do tratamento com BFs.⁶

Desta forma o tratamento da ONMAB deverá ser realizado de forma mais atraumática possível, evitando a realização de procedimentos cirúrgicos invasivos, como as exodontias. As infecções odontogênicas devem ser tratadas com antibiótico terapia sistêmico por VI ou VO de forma agressiva, até que se cesse a secreção purulenta. O tratamento por meio de laser terapia, poderá ser utilizado na prevenção da progressão das lesões, promovendo a bio-estimulação do tecido necrosado e conseqüentemente proporcionando diminuição no quadro de dor. A ideia é que esses pacientes permaneçam em acompanhamento para um controle adequado por um longo período e de forma multidisciplinar com o médico especialista da patologia, cirurgião dentista especialista em Buco-Maxilo-Facial e outras áreas da saúde. É de extrema importância que esses pacientes recebam orientações de seus médicos sobre quaisquer riscos, sinais ou sintomas que a terapêutica com BFs pode acarretar, bem como, o cirurgião dentista deve realizar todo o tipo de prevenção e estabelecer diagnóstico prévio dos focos de infecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Bisfosfonatos são uma classe de medicamentos usados mundialmente para melhora de quadros relacionados a doenças ósseas, como osteoporose, câncer metastático, mieloma múltiplo e doença de Paget. A osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos é de difícil tratamento e a qualidade de vida dos pacientes é diminuída devido a evolução do processo oncológico. Pacientes com tal patologia devem visitar o cirurgião dentista periodicamente, a fim de, diminuir a infecção com terapia antibiótica e antimicrobiana, bem como, para diminuir sinais e sintomas. Contudo para melhor diagnóstico e tratamento dos pacientes deve existir um consenso simultâneo entre o médico especialista da patologia e o cirurgião dentista especialista em Buco-Maxilo-Facial

Agradecimentos

Agradeço a todos os professores por proporcionar-me o conhecimento, não apenas racional, mas também a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional. Em especial, agradeço ao meu orientador Dr. Alexandre Vianna Frascino pela confiança e apoio na elaboração deste trabalho.

Agradeço imensamente ao Dr. Aldo Silva Mayrink pelas imagens gentilmente cedidas e que contribuíram muito para a ilustração e enriquecimento deste trabalho.

Aos meus pais que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

REFERÊNCIAS

1. AAOMS American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369-76.
2. ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1144-50
3. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: so many hypothesis, so few data. *J Oral Mazillofacial Surg* 2009; 67(5):61-70.
4. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369-76.
5. Baqain ZH et al. Osteonecrosis of the jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a Jordanian teaching hospital. *Ann R Coll Surg Engl*, 2010, 92:489-494.
6. Capelari MM, Zillioto T, Marzola C, Filho Toledo JL, Pastori CM, Toledo GL, Zoretto DLG, Oliveira MG: Osteonecrose dos maxilares associada à bisfosfonatos revista da literatura e relato de caso clínico, 2010:435-470.
7. Devogelaer P. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(4):33-5.
8. Durie BGM, Kat M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;(1): 99-102.
9. Felgueiras JC. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares, Universidade Fernando Pessoa, Monografia apresentada para obtenção do grau de licenciatura em Medicina dentária, 2008: 1-48.
10. Ficarra G, Beninati F: Bisphosphonate – related Osteonecrosis of the Jaws: Na Update on Clinical, Pathological and management aspects. *Head and Neck Pathol*, 2007, 132-140.

11. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Ver* 1998; 19(1):80–100.
12. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ* 2008; 72(8):919–29.
13. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*, 2011, 51 (4): 401-407.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia* 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
15. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?. *Bone*. 2009;44:4-
16. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosponate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008; 52(1):111–28.
17. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosemberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527-34.
18. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 ; 67(5 Suppl): 2-12.
19. Santini D, Vesparini GU, Vincenzi B, Picardi A, Vazaturo F, La Ceasa A. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1468-76.
20. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007; 19(4):487–98
21. Tarassolf P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients, *J Oral Maxillofacial Surg*, 2003, 61: 1238-9.
22. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M □ □ Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28(4): 365-
23. Zervas KE, Verrou Z. Teleioudis. Incidence, risk factors and management of ONJ in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br. J. Haematol*. 2006; 134(6): 620–23.