

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BIFOS- FONATO

Gustavo Eiji Onuma Kubo¹; Gustavo Barbosa Marim¹; Ryan Guido¹; Caio C. F. Mota^{2,5}; Victor Soares Mangiolaro^{3,5}; Ramez Hassan Mahmoud^{4,5*}

¹ Graduando em Odontologia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Cirurgião-Dentista – UNICESUMAR, esp. em Implantodontia – UNINGA, esp. em Farmacologia Aplicada à Clínica e Prescrição – UNICESUMAR; ³ Cirurgião-Dentista – UNESP, esp. em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial – Associação Brasileira de Odontologia, esp. em Implantodontia – Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas; ⁴ Doutorando em Odontologia – UNESP, Mestre em Odontologia (Implantodontia) – UNESP, Esp. em Implantodontia – Associação Brasileira de Odontologia, Araçatuba, Esp. em Ortodontia – Universidade Cruzeiro do Sul, Esp. em Odontologia do Trabalho – Faculdade São Leopoldo Mandic; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: ramezbr@hotmail.com

RESUMO

Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, uma doença sistêmica que atinge mulheres entre 50 e 60 anos de idade, também são utilizadas para tratar outras doenças relacionadas a falta de remodelação óssea, sendo assim, o fármaco atinge diretamente os osteoclastos e osteoblastos, células responsáveis pela reabsorção óssea e deposição óssea. Entretanto, apesar de apresentar tantos efeitos benéficos para a realização correta da remodelação óssea, também são observados efeitos maléficos e adversos nos pacientes que utilizam o mesmo, como: úlceras, intolerância gastrointestinal, erosões esofágicas, mialgia e falência renal, além de osteonecrose que será o tema abordado. A osteonecrose nos ossos maxilares e mandibulares desenvolvida pelo uso do bifosfonato está associado aos efeitos adversos na remodelação óssea e relacionado a supressão do turnover ósseo, a osteonecrose se inicia geralmente com uma patologia na restauração óssea chamada osteomielite que é classificada como inflamação da medula óssea com tendência de morte dos osteoblastos, o bifosfonato além de produzir efeitos maléficos para os ossos também afetam o tecido mole que está acima da inflamação óssea, geralmente prejudicando o epitélio oral, esse efeito ocorre devido o acúmulo de concentração do bisfosfanato no osso formando uma toxicidade e por consequência não cicatrização do epitélio e mucosa oral.

PALAVRAS-CHAVE: bifosfonato; osteonecrose; osteoporose; menopausa; estrogênio; exodontia.

1 INTRODUÇÃO

Os cuidados com a saúde durante o processo de envelhecimento tornaram-se condição importante na vida de muitos cidadãos, principalmente através de mudanças de hábitos relacionados a uma alimentação mais saudável, prática

de atividades físicas, atenção à saúde mental, dentre outros, fato que tem contribuído para o aumento da longevidade da população, especialmente entre as mulheres. Entretanto, esse envelhecimento populacional desencadeia outras questões que se interligam ao processo de senescência feminino,

como por exemplo a menopausa que se caracteriza principalmente pela redução na produção de hormônios, especificamente o estrogênio (MAHMOUD et al., 2016).

Sabe-se que um dos principais efeitos da deficiência de estrogênio no organismo feminino relaciona-se ao metabolismo ósseo aumentando consideravelmente o risco para desenvolvimento da osteoporose (JONES; BOELAERT, 2015)

Diante disto, torna-se imperativo pensar nos efeitos colaterais causados por um dos principais medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose, os bifosfonatos (ROGERS et al., 2011; COXON et al., 2008)

De acordo com Pereira et al. (2009), esses medicamentos são amplamente utilizados para o tratamento da osteoporose e geralmente são bem tolerados, sendo as reações adversas mais comuns quando administrados por via oral.

De acordo com Zandi et al. (2016), a osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ) é uma complicação séria da terapia de um tipo de bifosfonato de maior potência contendo nitrogênio (NBFs). A cirurgia óssea alveolar, especialmente a extração dentária, parece ser o principal gatilho associado à BRONJ. A teoria de dentro para fora sugere que BRONJ é principalmente um distúrbio esquelético. De acordo com essa teoria, o principal mecanismo pelo qual os BFs induzem à osteonecrose dos maxilares é pela inibição da remodelação óssea (redução da atividade dos osteoclastos e indução à apoptose dos osteoclastos), inibição da neovascularização e possível infecção local.

Segundo Milani et al. (2012), o conceito de BRONJ definido pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) é: “Em pacientes atualmente ou previamente tratados com bisfosfonatos, o tecido

ósseo exposto na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, em pessoas sem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço”. Dor, parestesias e dificuldade de mastigação, que levam a uma redução significativa na qualidade de vida do paciente, são características comuns da lesão.

Embora a grande maioria dos casos de osteonecrose esteja associada à modalidade intravenosa do medicamento devido à sua maior potência, maior exposição ao fármaco e maior disponibilidade no organismo, também pode ocorrer em pacientes que fazem uso da medicação oral. E como os bisfosfonatos são atualmente prescritos rotineiramente para estabilizar a perda óssea da osteoporose em milhões de mulheres na pós-menopausa, atenção especial dos cirurgiões-dentistas é fundamental pois esse público é considerado de potenciais pacientes em clínicas odontológicas (MILANI et al., 2012).

Através deste estudo foi possível entender a importância do bifosfonato no processo de remodelação óssea e seus benefícios em indivíduos portadores de doenças que afetam os ossos, principalmente a osteoporose que afeta principalmente mulheres com mais de 50 anos em razão da menopausa.

No entanto o objetivo do artigo é relatar os inúmeros casos de osteonecrose desenvolvidos nos ossos maxilares e mandibulares de pacientes que utilizam o medicamento em consequência dos seus efeitos adversos nos ossos da face, diferentemente do que ocorre no sistema esquelético do restante do corpo.

A metodologia utilizada para a realização da pesquisa bibliográfica foi a busca de artigos científicos através de revisão literária fundamentada em periódicos publicados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Todos relacionados aos

efeitos adversos do bifosfonato nos ossos da face, investigando também casos clínicos de indivíduos com osteonecrose.

2 CLASSIFICAÇÃO E IMPORTÂNCIA DO BIFOSFONATOS

Com ênfase no envelhecimento da população em especial no sexo feminino, alguns outros imprevistos surgem após certa idade. Isso ocorre devido à diminuição da produção de um hormônio chamado estrogênio. Nas mulheres essa redução ocorre por volta dos 40-50 anos de idade. Entretanto, em torno dos 50 a 55 anos, a mulher entra em uma etapa de vida que é considerada como menopausa, nessa etapa os ciclos menstruais param. Os ovários param de liberar óvulos e de produzir estrogênio (GRAEF, LOCATELLI; SANTOS, 2012; BERENSTEIN, 2001).

De acordo com Morgan-Martins et al., o estrogênio é um mediador químico produzido, principalmente pelos ovários a partir do colesterol, que age nos órgãos reprodutivos e não reprodutivos. Portanto, o impacto dessa alteração hormonal afeta algumas partes do corpo como o cérebro; pele; músculos, e emoções devido à queda dos níveis desse hormônio, produzindo ondas de calor; mau humor; suores noturnos; ansiedade. Com a parada completa da produção de estrogênio, os ossos podem enfraquecer, aumentando os riscos de fraturas pelo desenvolvimento da osteoporose (PHILIPPA ROXBY, 2019).

A osteoporose é uma doença óssea sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo; há aumento da fragilidade óssea e, portanto, risco aumentado de fratura com trauma mínimo.

A condição da estrutura óssea de uma pessoa pode ser determinada por meio de exames de imagem. A densi-

tometria óssea é melhor para diagnosticar osteoporose ou osteopenia (quando a perda de massa óssea chega a 30%). Esse procedimento é capaz de identificar anormalidades mais precocemente do que os exames convencionais, que mostram perda de calcificação apenas quando a condição é irreversível (NAUM, 2018).

Um teste de densidade óssea dura de 15-20 minutos e geralmente analisa os ossos da coluna e do fêmur (região do quadril). A radiação é emitida pela parte inferior da maca em que o paciente se encontra e é captada por detectores, que geram imagens que são transmitidas a um monitor. Nos casos em que o paciente não pode se deitar na máquina, como é o caso de pacientes obesos, o estudo pode ser realizado no osso do antebraço do braço não dominante do sujeito (NAUM, 2018).

Existem algumas formas para o tratamento de osteoporose, dentre elas estão: calcitonina; PTH (estimulador da formação óssea); raloxifeno; terapia de reposição hormonal; cálcio e vitamina D; bifosfonatos (BFs, agentes antirreabsortivos).

Os BFs são utilizados como primeira escolha no tratamento da doença de Paget, da osteoporose, doenças ósseas crônicas ou em cânceres metastáticos (pulmão, mama e próstata). Contudo, esses medicamentos atuam diretamente sobre os osteoclastos, são células que agem na reabsorção óssea, de tal modo que elas são afetadas pelo medicamento causando uma diminuição da remodelação óssea e, assim os BFs apresentam efeitos inibidores sobre os mediadores da inflamação, sendo capazes de influenciar o processo de reparo de lesões ósseas (FELGUEIRAS, 2008).

Os BFs podem apresentar duas formas, aqueles que contém nitrogênio (pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico); e aqueles que não possui nitrogênio em

sua composição (tiludronato e etidronato). Os BFs são semelhantes sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Esse composto químico sofre rápida hidrólise enzimática e possui um átomo central de oxigênio (P-O-P). Nos BFs, esse átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática. Desta forma, por não haver uma enzima capaz de romper a ligação P-C-P, ocorre a longa disponibilidade metabólica dos BFs (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

Os efeitos adversos no uso dos BFs orais são úlceras, intolerância gastrointestinal, erosões esofágicas, mialgia e falência renal além do risco de desenvolvimento da osteonecrose, sendo os BFs de alta potência (endovenosos) os principais causadores da osteonecrose nos maxilares (MARX, 2003).

3 OSTEONECROSE E OUTRAS CONSEQUÊNCIAS DO BIFOSFATO PARA A ODONTOLOGIA

O tecido ósseo embora seja duro, tem um metabolismo ativo onde se tem dois fenômenos clínicos: deposição e reabsorção. Com o passar dos anos, os seres humanos durante o envelhecimento sofrem uma série de alterações metabólicas e com isso o desenvolvimento da osteoporose, onde a reabsorção óssea supera a formação. Nesse caso, o BF é tão eficaz por se ligar fortemente ao tecido ósseo e não se desprender mais, porém em estudos recentes mostraram que o fêmur é o osso mais atingido por essa ligação, o que com o passar do tempo acaba se tornando com um aspecto de “vidro”, sob o ponto de vista biomecânico. Contudo, os BFs como um meio farmacêutico para tratamento de osteoporose e para o câncer no sistema esquelético, exercem

efeitos fundamentais no metabolismo do cálcio, impedindo a descalcificação, que é mediada por osteoclastos, desequilibrando assim a reabsorção e a remodelação óssea.

Os BFs são uma classe de medicamentos que previnem a diminuição da densidade mineral óssea, sendo geralmente usados no tratamento de osteoporose e outras doenças que causam fragilidade óssea.

Segundo Passeri (2011), a diminuição no processo de reabsorção óssea que é causada pelos BFs se dá através de duas propriedades, sua afinidade com os minerais que constituem os ossos e o efeito de inibir a função do osteoclasto, sendo esse o efeito que aumenta a toxicidade dos compostos não nitrogenados aos osteoclastos. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzirem um fator de inibição das células de remodelação óssea, o qual leva a diminuição na reabsorção óssea. Sendo assim, o medicamento apresentado tem grande importância para pessoas com deficiência na remodelação óssea e principalmente indivíduos portadores de anomalias cancerígenas no tecido ósseo, porém o BF apresenta efeitos adversos nos ossos maxilares, predispondo ao desenvolvimento da osteonecrose.

A osteonecrose dos maxilares pode ser uma complicação relacionada ao uso de BFs em doses elevadas, principalmente por via intravenosa. Caracteriza-se pela exposição óssea na cavidade bucal. Observa-se que a lesão primária, se inicia no osso com a supressão do “turnover” ósseo, posteriormente a estrutura óssea se mostra exposta e não cicatrizada, que pode persistir por no mínimo oito semanas, sendo assim, intervenções odontológicas que envolvem o tecido ósseo como implantes, tratamentos periodontais e endodônticos devem ser expressiva-

mente avaliados (CORDEIRO et al., 2018).

Os efeitos maléficos dos BFs não afetam só o tecido ósseo, mas também podem desenvolver anomalias nos tecidos moles e mucosa oral. Apesar de não estar claro o motivo pelo qual a lesão apresenta como principal característica clínica a perda da cobertura de tecido mole na mandíbula ou maxila, uma hipótese sugerida que pode explicar a causa disso é que um acúmulo de concentração do BF no osso seja capaz de oferecer toxicidade ao epitélio oral que por sua vez não cicatriza de forma correta, enquanto sofre alguma injúria causada por eventual procedimento odontológico invasivo ou por trauma subclínico de prótese mal adaptada, abrindo um caminho para infecção secundária do osso subjacente. Dados histológicos mostram evidências de necrose óssea e infecção, mas geralmente não mostram sinais de isquemia. A lesão primária está no osso e está relacionada com a supressão do turnover ósseo (PASSERI, 2011).

O processo da osteonecrose se inicia com a osteomielite que é exatamente a inflamação de origem infecciosa que ocorre através da não cicatrização do tecido ósseo decorrente dos efeitos maléficos dos BFs. Segundo Milorolo et al. (2008), o indivíduo portador da inflamação aguda vai identificar sintomas de inchaço e eritema nos tecidos e mucosa acima da região afetada, que são indicadores da fase de celulite do processo inflamatório do tecido ósseo e geralmente está acompanhada de febre. Já os sinais da inflamação crônica não apresentam casos de febre, mas são geralmente identificadas aberturas intra- e extra-buciais no tecido mole.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos observados, a osteonecrose associada

ao uso de BF é uma patologia de característica grave e que ainda não possui medidas terapêuticas para sua cura, portanto a melhor opção para o enfrentamento desta patologia é a prevenção. Com isso, torna-se essencial a realização de higiene bucal completa para os pacientes que utilizam o medicamento, mantendo o mesmo longe do risco de realizar procedimentos cirúrgicos odontológicos invasivos.

A conscientização do cirurgião-dentista sobre a etiologia da osteonecrose é fundamental, pois o profissional pode realizar procedimentos cirúrgicos no osso e acarretar o desenvolvimento da osteonecrose pela traumatização dos tecidos bucais, com isso o paciente deve passar a informação sobre o uso do fármaco para o profissional.

REFERÊNCIAS

BERENSTEIN, E. A inteligência hormonal da mulher: como o ciclo menstrual pode ser aliado, e não inimigo do equilíbrio feminino. Rio Janeiro: Objetiva, 2001.

BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. Ed. Elsevier Ltda. Rev. Bras. Odontol., v. 70, n. 2, p. 265-270, 2012.

CANTANHEDE, A. L. C. et al. Osteomielite mandibular refratária em paciente com osteopetrose. Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., v. 16, n. 1, p. 51-55, 2016.

CARVALHO, V. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de Medicamentos: Diagnóstico, tratamento e prevenção. CES Odontol., v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.

COXON, F. P. et al. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by

osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone.*, v. 42, n. 5, p. 848-860, 2008.

FELGUEIRAS, J. C. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. Universidade de João Pessoa, Porto, 2008.

FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas, *Quim. Nova*, v. 28, p. 274-280, 2005.

GRAEF, A. M.; LOCATELLI, C.; SANTOS, P. Utilização de fitoestrógenos da soja (*Glycine Max*) e *Angelicasinensis* (*Dong Quai*) como uma Alternativa terapêutica para o tratamento dos sintomas do climatério. *Evidência*, v. 12, n. 1, p. 83-96, 2012.

JONES, C. M.; BOELAERT, K. The endocrinology of ageing: a mini-review. *Gerontology*, v. 61, n. 4, p. 291-300, 2015.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws? A growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 61, p. 1115-1118, 2003.

MILANI, C. M. et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: Relato de caso. *Odonto*, v. 1, n. 1, p. 27-33, 2012.

MILORO, M. et al. Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson. 3.ed. São Paulo: Santos, 2008.

NAUM, C. O exame que permite o diagnóstico precoce da osteoporose e da osteopenia. 2018. Disponível em: <<http://conter.gov.br/site/noticia/densitometria-ossea>>.

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

PEREIRA, F. de A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. *Rev. bras. cir. Cabeça pescoço*, 2009.

ROXBY, P. O que acontece com o corpo da mulher quando entra na menopausa. *BBC News Brasil*, 2019. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-48339993>>.

SANTOS, L. M.; CAMPOY, M. A. Vivenciando a menopausa no ciclo vital: percepção de mulheres usuárias de uma unidade básica de saúde. *O Mundo da Saúde*, v. 32, n. 4, p. 486-494, 2008.

ZANDI, M. et al. O ponto de partida para a osteonecrose dos maxilares relacionada ao bisfosfonato: osso alveolar ou mucosa oral? Um estudo experimental controlado randomizado. Elsevier Ltd, 2016.