

OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATO: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Beatriz Rezende Santos¹**Jackson Florindo Sales¹****Ricardo Alexandre Gandra²****Walter Barros Leonel²**walter_barros_ctbmf@hotmail.com**ÁREA DE CONHECIMENTO:** Ciências da Saúde**PALAVRAS-CHAVE:** Bifosfonato; Osteonecrose; Lesão óssea;

INTRODUÇÃO

Os bifosfanatos (BFs) são medicamentos análogos aos pirofosfatos, não metabolizados, capazes de se depositarem no osso e inibir a função osteoclástica (Berenson JR *et al.*, 2002). Esses fármacos constituem uma parte da terapia de tratamento para pacientes que apresentam desde um caráter moderado a severo de hipercalcemia com câncer, pacientes com lesões osteolíticas associada ao câncer de mama e mieloma múltiplo em conjunto com quimioterapia antineoplásica e para lesões osteolíticas originárias de qualquer tumor sólido (Merigo E *et al.*, 2005). Há inúmeros trabalhos clínicos que têm demonstrado a eficácia dos BFs na diminuição da lise óssea mediada por osteoclastos, redução da dor óssea e complicações esqueléticas (Dimitrakopoulos I *et al.*, 2006). Tais alterações ocorrem normalmente em consequência da ativação de osteoclastos, que é mediado por diferentes citocinas produzidas pelas células tumorais, o que leva a reabsorção óssea permitindo o crescimento tumoral. Existem diferentes tipos de BFs aprovados para uso clínico, divididos em gerações, sendo que as propriedades anti-reabsortivas dos bifosfonatos aumentam, em média, dez vezes entre as gerações da droga (Choi JY *et al.*, 2007). Os que recebem a denominação de endovenosos são indicados para pacientes oncológicos e os de uso oral para tratamento de outras doenças que ocasionam lise óssea, dentre elas a osteoporose. Os de utilização endovenosa incluem o pamidronato, um BF de segunda geração e o ácido zoledrônico, o mais potente BF de uso clínico, de última geração (Migliorati CA *et al.*, 2005). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece os bifosfonatos para tratar a osteogênese imperfeita, permitindo a obtenção de bons resultados oriunda da diminuição de fraturas ósseas. Embora, haja benefícios da terapia com bifosfonatos, esses fármacos vêm sendo associados, desde 2003, a uma complicação complexa que afeta exclusivamente a mandíbula e a maxila denominada de osteonecrose dos maxilares (Graziani F *et al.*, 2006). Assim sendo, o presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura acerca das peculiaridades relacionada da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos.

METODOLOGIA

¹ Acadêmicos do curso de Odontologia da Faculdade Vértice - UNIVÉRTIX - Matipó.

² Cirurgiões-Dentistas –Professora da Faculdade Vértice - UNIVÉRTIX - Matipó.

O presente trabalho é uma pesquisa de caráter básico, qualitativo, descritivo-exploratório, e que utiliza-se do método de revisão bibliográfica. Por meio de embasamento científico foi analisado a relação de osteonecrose associada ao uso de bifosfanato

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Atualmente, faz-se necessário pesquisas científicas para confirmação da ocorrência de osteorradionecrose associada ao uso de bifosfonato. Logo, a American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS), estabeleceu os três critérios necessários para que este tipo de lesão óssea possa estar associada ao uso destes fármacos: o paciente está sendo sendo ou já foi submetido à terapia dos bifosfonatos, exposição necrótica óssea nos maxilares persistindo por mais de oito semanas e ausência de história de irradiação sobre a região anatômica (Marx RE *et al.*, 2005). O estabelecimento destas características é de suma importância para a instituição de protocolos de atendimento e terapias de osteonecrose. A osteonecrose pode apresentar-se de forma assintomática durante semanas, meses e anos, porém pode culminar em dor ou exposição do osso mandibular ou maxilar, quando estiver situada nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas. Mobilidade dentária, edema na mucosa, eritema, ulceração e, quando a maxila está envolvida, a presença de sinusite crônica são alguns dos sinais e sintomas que procedem as manifestações clínicas. Vale também ressaltar que, pode ocorrer de forma espontânea ou em uma região prévia à cirurgias dentárias (Gegler A *et al.*, 2006). No que se refere ao aspecto microscópico, é possível identificar osteítas condensadas associadas com a presença de linfócitos e presença de granulócitos, agregados bacterianos e não há evidência de metástase óssea (Harper RP *et al.*, 2007). Dentre os fatores predisponentes a ocorrência de osteonecrose, pode-se destacar a existência de histórico de exodontias, tratamentos periodontais e endodônticos, trauma por prótese, o tempo de duração dos bifosfonatos, bem como a via de administração e o tipo de BF's utilizado (Berenson JR RP *et al.*, 1996). É preciso estudos para verificar a relação entre osteonecrose associada aos Bfs e a diabetes, consumo de álcool, fumo, condições de higiene oral e associação com outras drogas quimioterápicas (Merigo E *et al.*, 2005). As regiões anatômicas mais atingidas são mandíbula, sobretudo torus lingual e a linha milohioídea, seguida da maxila, principalmente torus palatino, sendo que a incidência na mandíbula é duas vezes maior quando comparada a maxila (Migliorati CA E *et al.*, 2005). Tal fato, pode estar relacionado com a maior variação da densidade óssea. Tendo em vista os efeitos dos BFs nos ossos maxilares, é necessário dar ênfase na prevenção de seus efeitos colaterais. Deve-se realizar exames clínicos e radiográficos dos pacientes antes de submetê-los à terapia dos BFs, com o intuito de avaliar possíveis infecções dentais, se verificadas, realizar os procedimentos convenientes (extrações dentárias, tratamentos endodônticos e periodontais), além da remoção de torus mandibulares ou maxilares (Todos os procedimentos deverão ser feitos com cobertura de antibióticos (Graziani F *et al.*, 2006). Nesse contexto, por mais que a literatura sugira a penicilina como medicamento de escolha, deve-se priorizar as drogas com maior eficácia sobre a microbiota bucal, principalmente, os anaeróbios obrigatórios, que são os maiores beneficiados com a condição de redução de aporte sanguíneo nos maxilares (Migliorati CA *et al.*, 2005). Os pacientes que já fazem uso dos Bfs, a prevenção deve-se

consistir na avaliação odontológica com aplicação de flúor e profilaxia; não é indicado a realização de procedimentos cirúrgicos, o que leva a preferência por amputar a coroa e tratamento endodôntico de raízes, bem como a ancoragem de dentes com mobilidade graus 1 e 2 (Migliorati CA *et al.*, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica claro, portanto, que estudos futuros devem ser realizados para melhor esclarecimento sobre o mecanismo de ação dos BFs nos ossos maxilares, com o intuito de propor o tratamento adequado. Juntamente a isto, a prevenção é imprescindível, sendo o cirurgião-dentista peça-chave na orientação quanto à higiene bucal e eliminação de quaisquer focos infecciosos ou irritativos em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, instituindo critérios de avaliação odontológica semelhantes àqueles aplicados a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço

REFERÊNCIAS

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Documento de posição sobre bisfosfonato: osteonecrose relacionada da mandíbula. **J Maxillofac Surg**, v. 65, n. 3, p. 369-76, 2007.

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, et al. Diretrizes de prática clínica da American Society of Clinical Oncology: o papel dos bifosfonatos no mieloma múltiplo. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 17, p. 3719-36, 2002.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L., Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Eficácia do pamidronato na redução de eventos esqueléticos em pacientes com mieloma múltiplo avançado. **N Engl J Med.**, v. 334, n. 8, p. 488-93, 1996.

Choi JY, Kim HJ, Lee YC, Cho BO, Seong HS, Cho M, Kim SG. Inibição da consolidação óssea por pamidronato em defeitos ósseos da calvária. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.103, n. 3, p. 321-8, 2007.

Dimitrakopoulos I, Megopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate - Osteonecrose avascular induzida dos maxilares: relato clínico de 11 casos. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 35, n. 7, p. 588-93, 2006.

Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Rev Bras Cancerol**, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.

Graziani F, Cei S, Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Associação entre osteonecrose dos maxilares e terapia crônica com bifosfonatos intravenosos de alta dosagem. **J J Craniofac Surg**, v. 17, n. 5, p. 876-9, 2006.

Harper RP, Fung E. Resolução de osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos: possível aplicação para hormônio da paratireoide em baixa dosagem intermitente. **J Maxillofac Surg**; v. 65, n. 3, p. 573-80, 2007.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand Osso exposto por bisfosfonato (osteonecrose / osteopetrose) dos maxilares: fatores de risco, reconhecimento, prevenção e tratamento. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 63, n. 11, p. 1567-75, 2005.

Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Necrose óssea da mandíbula sem extrações dentárias prévias associada ao uso de bifosfonatos (pamidronato e zoledronato): relato de quatro casos. **J Oral Pathol Med.**, v. 34, n. 10, p. 613-7, 2005.

Migliorati CA. Bisfosfanatos e necrose óssea avascular da cavidade oral. **J Clin Oncol.**, v. 21, n. 22, p. 4253-4, 2003.

Migliorati CA. Osteonecrose oral associada a bisfosfonatos. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 99, n. 2, p. 135, 2005.

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. **Osteonecrose do osso mandibular e maxilar associada a bisfosfonatos: uma complicação oral emergente da terapia de suporte contra o câncer.**, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Gerenciando o cuidado de pacientes com osteonecrose associada a bisfosfonatos: um documento de posição da American Academy of Oral Medicine. **J Am Dent Assoc.**, v. 136, n. 12, p. 1658-68, 2005.