

Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: Revisão de literatura

Khalila Chequer Cotrim*
Fábio Matos Chiarelli**
José Ricardo Muniz Ferreira***
Luiz Fernando Nemer Vieira****
Eduardo C. L. de Chaves e Mello Dias*****

*Osteonecrosis of the jaw induced by bisphosphonates:
Review of literature*

Resumo

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da remodelação óssea, sendo esta uma razão para serem utilizados no tratamento de doenças que interferem no metabolismo ósseo. Apesar de serem amplamente utilizados como agentes terapêuticos na redução da morbidade dos doentes oncológicos e no tratamento da osteoporose pós-menopausa, nos últimos anos, têm sido relatados casos de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem uso desta classe de drogas. A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é definida como uma exposição óssea necrótica que permanece na cavidade oral por mais de oito semanas em pacientes que fazem uso da droga e não foram irradiados na região de cabeça e pescoço. A osteonecrose tem sido descrita em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos após procedimentos cirúrgicos bucais, incluindo o procedimento de instalação de implantes dentais. Desta forma, torna-se de grande valia que o cirurgião-dentista reconheça seus sinais e sintomas e saiba como tratar o paciente acometido por esta doença. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura científica relacionada a Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos e fornecer uma atualização na relação entre bisfosfonatos e implantes dentários.

Abstract

Bisphosphonates are potent inhibitors of bone remodeling, being a reason for use in treating diseases that affect bone metabolism. Despite being widely used as therapeutic agents in reducing the morbidity of oncological patients, and treatment of postmenopausal osteoporosis, in recent years, cases of osteonecrosis of the jaw have been reported. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw, (BRONJ) has been described in patients taking bisphosphonates after oral surgery procedures, including the placement of dental implants surgery. Thus it is of great value for the dental surgeon to recognize their signals and symptoms and how to treat patients with this disease. This review is an update of relationship between bisphosphonates and dental implants. The aim of this paper is to review the scientific literature regarding osteonecrosis of the jaw induced by bisphosphonates and provide an update of the relationship between bisphosphonate and dental implant.

Palavras-Chave

Bisfosfonatos, osteonecrose dos maxilares, implantes dentais.

Keywords

Bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, dental implants.

Introdução

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que têm uma grande afinidade pelo cálcio. Desaparecem rapidamente da circulação, unem-se aos minerais dos ossos e concentram-se seletivamente, em osso.¹ Uma vez absorvidos pelo organismo, ligam-se à hidroxiapatita dos ossos. Durante o processo de reabsorção óssea, são incorporados pelos osteoclastos levando à sua inativação e, conseqüentemente, apoptose, resultando na redução da reabsorção e diminuição da remodelação óssea.²

Estes fármacos são indicados para o tratamento do mieloma múltiplo, metástase óssea, hipercalcemia maligna assim como na prevenção e tratamento de osteoporose e doença de Paget.³

Os bisfosfonatos podem ser divididos em duas principais categorias: não nitrogenados e os bisfosfonatos nitrogenados. O Aledronato é o bisfosfonato oral nitrogenado mais comumente usada no tratamento para osteoporose e osteopenia.^{3,6} Conseqüentemente, é com essa droga que o cirurgião-dentista acaba tendo mais contato na clínica diária.

Embora os bisfosfonatos tenham sua eficácia clínica comprovada, diversos casos de osteonecrose dos maxilares, envolvendo pacientes em tratamento com a droga por uso prolongado, têm sido descritos na literatura, desde quando Marx, em 2003, relatou o primeiro caso reconhecendo os sérios efeitos adversos desta droga.^{2,4}

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos foi definida como uma exposição de osso necrótico que pode surgir nos maxilares de pacientes tratados por bisfosfonatos intravenoso ou oral, nunca irradiados na cabeça ou na área de pescoço e que permanecem por mais de oito semanas.⁵

Está revisão de literatura, propõe-se a expor o que o que são os bisfosfonatos, e como esta droga, que está sendo amplamente usada na medicina, causa a osteonecrose, sua maior complicação para os cirurgiões-dentistas. Também busca elucidar, para a classe odontológica, como identificar as características da osteonecrose. Assim, sabendo de suas características, determinar quando o paciente que faz uso desta droga deve ou não receber a terapia com implantes dentários e como tratar o paciente que é acometido por esta doença.

*Especialista em implantodontia - São Leopoldo Mandic - Vitória/ES. **Doutorando em Periodontia, Mestre e Especialista em Implantodontia e Professor do Curso de Especialização em Implantodontia - São Leopoldo Mandic - Vitória/ES. ***Mestre e Especialista em Implantodontia, Especialista em Periodontia e Professor do Curso de Especialização em Implantodontia - São Leopoldo Mandic - Vitória/ES. ****Mestre e Especialista em Implantodontia, Especialista em Prótese e Professor do Curso de Especialização em Implantodontia - São Leopoldo Mandic - Vitória/ES. *****Doutorando em Implantodontia - São Leopoldo Mandic/SP; Mestre e especialista em Implantodontia - Unigranrio/RJ; Professor Coordenador do Curso de Especialização em Implantodontia - São Leopoldo Mandic - Vitória/ES. E-mail: eduardodias@uol.com.br

Quadro 1 – Tipos de bisfosfonatos disponíveis no mercado, nome comercial, indicação, potência e via de administração.

Genérico	Comercial	Indicações	Potência	Via
Etidronato	Didronel	Paget	1x	IV
Tiludronato	Skelid	Paget	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Neoplasias	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	Paget/Neoplasias	100x	IV
Aledronato	Fosamax Alendi Recaife Endrox Cleveron Osseoral Osseoform Osseoran Osseotrac Osseofar Bonafen Endronax Misusorb	Osteoporose Paget	500x	Oral
Ibandronato	Bonviva	Osteoporose	1000x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	Osteoporose	2000x	Oral
Zoledronato	Zometa	Osteoporose	10000x	IV

Revisão de Literatura

Todos os compostos do bisfosfonato acumulam-se, por longo períodos de tempo, na matriz óssea mineralizada. Dependendo da duração do tratamento e do bisfosfonato específico prescrito, este fármaco pode manter-se por anos no organismo. Durante a reabsorção óssea, os bisfosfonatos são libertados da matriz óssea e podem ser reincorporados em osso recentemente formado ou ser fagocitados pelos osteoclastos.¹ Este último processo resulta na perda da capacidade do osteoclasto reabsorver osso, promovendo assim a apoptose, ou seja, a morte programada de célula. Desta forma, a remodelação óssea fisiológica fica gravemente comprometida em pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos.¹

Essas drogas são geralmente bem toleradas e associadas a poucos efeitos adversos quando administradas por um período curto de tempo. Nos casos de uso prolongado, diversas complicações tais como distúrbios gastrintestinais, úlceras pépticas, complicações renais e hepáticas, além da osteonecrose dos maxilares têm sido observadas.⁹

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos está relacionada com uso prolongado de medicamentos da classe dos bisfosfonatos. Trata-se de uma complicação bucal relativamente desconhecida e que tem chamado a atenção dos profissionais nos últimos anos, uma vez que vários medicamentos da classe dos bisfosfonatos estão disponíveis no mercado (Quadro 1) e vêm sendo amplamente usados.⁷

A necessidade de reparação e remodelação sofre um grande aumento quando existe uma infecção na maxila ou mandíbula, quando há uma extração dentária ou outra manipulação do tecido ósseo como na instalação de implantes dentários. Em casos de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, o osso é incapaz de responder a esse aumento de necessidades, devido não só à sua reduzida capacidade de remodelação e regeneração, mas também devido à hipovascularização, o que pode resultar no aparecimento da osteonecrose. Assim sendo, a osteonecrose parece resultar de uma complexa interação entre metabolismo ósseo, trauma local (mecânico ou infeccioso), hipovascularização e uma necessidade acrescida de reparação óssea.¹¹

Embora a Associação Americana de cirurgiões Bucomaxilofaciais tenha definido somente em 20078, os primeiros casos clínicos da osteonecrose foram publicados por Marx em 2003, onde relatou uma série de 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com bisfosfonatos e tiveram exposição óssea dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. Nestes casos, a mandíbula foi afetada em 80 %, a maxila em 14% e ambas em 6% dos pacientes. As lesões estavam associadas em 78% dos casos a extrações dentais e nos outros 22% desenvolveram-se espontaneamente.¹⁰

Quadro 2- Classificação, apresentação clínica e estratégia de tratamento do paciente fazendo uso de bisfosfonato com osteonecrose.

Classificação do paciente	Apresentação clínica	Estratégias de tratamento
Paciente de Risco	Sem aparente osso necrótico exposto. Assintomático	Não requer tratamento
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrosado. Sintomas não específicos de achados clínicos e radiográficos.	Não requer tratamento
Estágio 1	Osso necrótico exposto Não há evidências de inflamação ou infecção.	Tratamento não cirúrgico Digluconato de clorexidina 0,12%
Estágio 2	Osso exposto necrosado Dor Eritema Inflamação ou infecção com ou sem drenagem purulenta.	Digluconato de Clorexidina 0,12% Antibioticoterapia Antiinflamatório
Estágio 3	Osso exposto necrosado Dor Inflamação ou infecção mais um destes sintomas: Osso exposto necrosado estendendo-se além da região alveolar, fístula extra oral, comunicação antral/sinusal ou osteólise estendida até a borda inferior da mandíbula ou assoalho sinusal.	Tratamento cirúrgico Antibioticoterapia

A maior série de casos descrita na literatura foi publicada por Ruggiero et al. (2004), que relataram 63 casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. A maxila foi envolvida em 38% dos casos sendo, 19 casos com envolvimento unilateral e 5 com bilateral. A mandíbula foi envolvida 63% dos casos, com 37 unilaterais e 3 bilaterais.³

Os mais frequentes sinais e sintomas clínicos da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos são a ausência ou atraso na cicatrização do tecidos duros e moles, após extrações dentárias. O trauma de dispositivos protéticos mal adaptados estão igualmente implicados neste processo patológico.^{3, 10, 11}

Nas fases iniciais da osteonecrose pode-se não detectar manifestações radiográficas. Normalmente, os pacientes não apresentam sintomas, mas podem desenvolver dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar. Em pacientes que desenvolvem a osteonecrose espontaneamente, a queixa inicial mais comum é a presença de desconforto intra-oral. Desta forma, o diagnóstico da osteonecrose é baseada na história dentária e médica de cada paciente, assim como na observação de sinais e sintomas clínicos deste processo patológico.^{1,3,10,11,12}

O tratamento odontológico de pacientes que recebem uma terapia com bisfosfonato oral ou intravenoso deve ser, principalmente, preventiva. Outras considerações de tratamento envolvem a modificação do plano de tratamento dentário, tais como, adiar procedimentos cirúrgicos e realizar qualquer intervenção dentária antes do uso do bisfosfonatos. Já naqueles pacientes que desenvolveram a osteonecrose, o tratamento é sintomático com uso de enxaguatórios bucais, antibioticoterapia, anti-inflamatórios e procedimentos invasivos em casos mais avançados.^{1,11}

Em 2009, a associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais, modificou e revisou o esquema proposto por Ruggiero et al. em 2007 para os sinais e sintomas dos estágios da osteonecrose assim como os tratamentos para cada estágio, conforme resumido no Quadro 2. Foi

divulgado que bisfosfonatos intravenosos administrados em pacientes para tratamento de câncer, contraindicam o procedimento de instalação de implantes dentários. No caso de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais, existem três possibilidades, sendo a primeira se o paciente estiver fazendo uso da medicação por menos de três anos e não tiver riscos clínicos, a instalação de implantes pode ser feita sem nenhuma alteração na cirurgia convencional. Na segunda possibilidade, se o paciente estiver em tratamento com bisfosfonatos por menos de três anos com uso concomitante de corticóides, o uso bisfosfonato deve ser interrompido três meses antes do procedimento cirúrgico e não deve ser administrado novamente até a cicatrização óssea e tecidual completa. Já na terceira possibilidade, se o paciente faz uso de bisfosfonatos por mais de três anos, o procedimento cirúrgico da instalação de implantes só deve ser feito três meses após a interrupção do bisfosfonato, e este só deve ser novamente administrado após cicatrização óssea e tecidual completa.^{8,14}

Discussão

A maior parte dos casos de osteonecrose dos maxilares relatadas na literatura está associada às formas injetáveis destes medicamentos, como o pamidronate e o ácido zoledrônico.¹⁵ Os efeitos em longo prazo dos bisfosfonatos orais podem ainda provar ser de preocupação clínica substancial, já que o aledronato, em 2009, chegou a ter mais de 190 milhões de prescrições em todo o mundo, segundo a atualização da associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais.¹⁴

Inúmeros são os tratamentos propostos na literatura para a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, como por exemplo: uso de plasma rico em plaqueta, oxigênio terapia hiperbárica, laser de baixa potência, antibioticoterapia e uso de corticoides. Estes tratamentos visam a uma melhora definitiva desta complicação, porém não existem relatos na literatura que comprovem a sua eficácia absoluta.^{3,4}

Alguns estudos apontaram que o aparecimento da osteonecrose em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos foi precedido por procedimentos de exodontia ou cirurgias dentoalveolares em 86% e 78% respectivamente.^{2,3} Desta forma, o risco da osteonecrose parece aumentar com a manipulação dental, doença periodontal ativa, má higiene oral, próteses mal adaptadas, extrações dentárias, implantes dentais, cirurgias periapicais¹⁴, não deixando de citar que é relatado na literatura exposição óssea espontânea de pacientes que fazem uso da droga.²

Uma cuidadosa avaliação da condição bucal e a realização do tratamento odontológico necessário, previamente ao início da terapia com bisfosfonatos, a instrução de higiene bucal e um rigoroso acompanhamento clínico podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenir o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.¹⁸

O desafio do tratamento da osteonecrose está se tornando um dos pilares de interesse na cirurgia oral e maxilofacial. Novos casos são atendidos e notificados diariamente por cirurgiões maxilofaciais ou cirurgiões-dentistas, bem como oncologistas. Porém, não há na literatura científica nenhum tratamento totalmente efetivo para a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.¹⁶

Todos os pacientes em tratamento com bisfosfonatos devem receber informações completas quanto ao risco de aparecimento da osteonecrose e a possibilidade de perda do implante após o uso prolongado de bisfosfonatos. Um consentimento formal deve ser obtido antes do procedimento cirúrgico.

Conclusão

As características básicas da osteonecrose induzida por bisfosfonatos são: osso necrótico exposto na cavidade oral por mais de oito semanas em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos sem terem recebido radiação na cabeça ou pescoço. A terapia da osteonecrose é variável, e as múltiplas abordagens incluem o uso de analgésicos sistêmicos, antiinflamatórios, debridamento cirúrgico, uso de antibióticos e oxig-

enoterapia hiperbárica. O procedimento de instalação de implantes dentários é contraindicado em pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos intravenosos para tratamento de câncer. Naqueles pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais, a estratégia para instalação de implantes irá depender do tempo de utilização da droga.

Referências Bibliográficas

- 1- Migliorati CA, Casiglia J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine Position Paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
- 2- Marx RE. *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws*. Canada: Quintessence; 2007
- 3- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg 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.
- 4- Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent* 2003;48:268.
- 5- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the Jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-1575.
- 6- Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007;78:584-94.
- 7- Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. *Rev. Port Estomatol Cir Maxilofac*, 2009;50:229-236.
- 8- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
- 9- Campos LM, Liphaut BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatría* 2003;79(6):481-488.
- 10- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced necrosis of the Jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-8.
- 11- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
- 12- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- 13- Ruggiero SL. and S.J. Drew. Osteonecrosis of the Jaws and Bisphosphonates therapy. *J Dent Res* 86(11):1013-1021, 2007.
- 14- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper On Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Of the Jaws - 2009 update. *J Oral Maxillofacial Surg* 2009;67:2-12.
- 15- Fantasia JE. Bisphosphonates - What the Dentist Needs to Know: Practical Considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:53-63.
- 16- Lam DK, Sandor G, Holmes HI: A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 73:417, 2007
- 17- Tarassoff P, Csemak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1238-9.
- 18- Gegler A, Cherubini K, Antônia MZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2006; 52(1):25-31.