

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

UILIAN SAMPAIO SANTIAGO

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

**PORTO VELHO
2022**

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

UILIAN SAMPAIO SANTIAGO

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Artigo Científico apresentado ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas - FACSETE, Como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Msc. Bruno Costa Martins de Sá -
FACSETE

Coorientador: Esp .Márcio Tomé -FACSETE

PORTO VELHO
2022

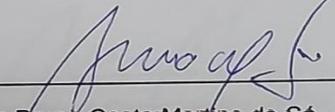
Uilian Sampaio Santiago

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

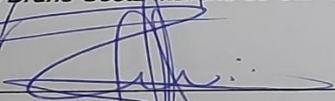
Trabalho de Conclusão de Curso de
Especialização *Lato sensu* Faculdade
Sete Lagoas, como requisito parcial para
a obtenção do título de Especialista em
Implantodontia.

Área de concentração: Implantodontia

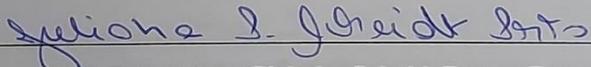
Aprovado em 10/06/22 pela banca constituída dos seguintes professores:



Profº Msc Bruno Costa Martins de Sá - Facsete



Profº Esp. Renan Pereira da Silva - Facsete



Profº Esp. Juliana Pinheiro Scheidt Porto - Facsete

Porto Velho 10 de 06 2022.

RESUMO

O uso de medicamentos antirreabsortivos pode predispor a ocorrência de uma condição chamada de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. Entre esses medicamentos estão os bisfosfonatos, que podem induzir essa patologia. A etiologia está relacionada principalmente a via de administração da droga, tempo de uso e fatores locais e sistêmicos associados. Um protocolo de condutas recomendadas para tratamento da complicação foi elaborado pela AAOMS (American Association of Oral & Maxillofacial) em 2014, elegendo a conduta indicada de acordo com o estágio que se encontra. Desta forma, é notório a importância de se estabelecer protocolos bem definidos para diagnosticar e tratar a osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Com isso, esta revisão de literatura busca apresentar a osteonecrose dos maxilares induzidas pelo uso de bisfosfonatos, além da sua etiologia, estágios da doença, formas de tratamento e prevenção da doença.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Osteonecrose dos maxilares, Implantodontia.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
REVISÃO DE LITERATURA	8
AÇÃO DOS BISFOSFONATOS E DEFINIÇÃO DE OSTEONECROSE	8
VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS BFS E RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE.....	9
CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A AAOMS	10
TRATAMENTO, PREVENÇÃO E PREVALÊNCIA.....	10
DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos antirreabsortivos pode predispor a ocorrência de uma condição chamada de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. Entre esses estão os bisfosfonatos, que são usados no tratamento de doenças relacionadas à perda de minerais do osso, por conta do aumento da sua reabsorção. Podem ainda ser classificados de acordo com a composição em nitrogenados e não nitrogenados e quando à sua geração: Primeira, Segunda e Terceira geração, além da via de administração em oral e intravenoso. Atualmente, os mais usados são o Alendronato de sódio e o Ácido Zoledrônico, que são administrados via oral e intravenosa, respectivamente. ^{1,2}

Tabela 2 – Bisfosfonatos de uso atual: a manipulação da estrutura básica alterará a atividade biológica e o poder do fármaco

Medicamentos	Nome Comercial	Geração	Administração	Potência
Etidronato	Didronel	1ª	VO	1X
Tiludronato	Skelid	2ª	Oral, IV	10X
Clodronato	Bonefos, Loran	2ª	VO	10X
Pamidronato	Aredia	2ª	IV	100X
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteofarm Osteonan Osteotrat Bonalen Endronax Minusorb	3ª	VO	500X
Ibandronato	Bondronati, Bonviva	3ª	VO	1000X
Residronato	Risedross, Actonel	3ª	VO	2000X
Zoledronato	Zometa	3ª	IV	10000X

Figura 1: Bisfosfonatos de uso atual

As características desses medicamentos no tecido ósseo, relacionados a fatores de riscos locais e sistêmicos, representam condições que podem desencadear a osteonecrose dos ossos maxilares. Ela se apresenta como deiscência de mucosa bucal, com exposição óssea e tecido necrótico e com irregularidades. Este quadro, que pode ser sintomático ou assintomático, surge após uma cirurgia dentoalveolar ou

instalação de implantes, próteses mal adaptadas. Além disto, podem estar associados à supuração, mobilidade dental, quadros de sinusite e fratura patológica.^{4,5}

Apesar da literatura disponível nos periódicos, nota-se que ainda existem divergências acerca deste assunto. A ocorrência da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é diretamente proporcional ao tempo de uso da droga, fatores locais e sistêmicos, vias de administração e a duração do tratamento. A osteonecrose acontece em decorrência da vascularização reduzida, em que o tecido ósseo não consegue se remodelar devido à incapacidade de angiogênese o que acaba ocorrendo áreas necróticas naquela região.

Nesse sentido, a presente revisão teve como objetivo explorar a literatura sobre a osteonecrose dos maxilares induzida pelos bisfosfonatos com o intuito de fornecer informações e esclarecer dúvidas, acerca deste tema.

REVISÃO DE LITERATURA

AÇÃO DOS BISFOSFONATOS E DEFINIÇÃO DE OSTEONECROSE

Na década de 60, Neumann W e Fleisch H ^{6,7}, depois de estudos, demonstraram que o pirofosfato reduzia consideravelmente a formação e dissolução de cristais de fosfato de cálcio, atuando na regulação da calcificação. Nos anos 80 e 90 o pirofosfato foi comercializado para uso em doenças que afetam a reabsorção óssea.

Os Bisfosfonatos (BFs) são medicamentos análogos deste pirofosfato inorgânico, o qual apresenta alta afinidade por cristais de fosfato de cálcio, hidroxiapatita. O mecanismo de ação baseia-se na inibição dos osteoclastos, que são células que fazem a reabsorção da matriz óssea. Apresentam-se em duas categorias divididas em nitrogenados e não-nitrogenados. Os BFs nitrogenados interrompem a via do mevolanato, que com essa quebra, provoca a morte celular, afetando a reabsorção óssea. Já os não-nitrogenados, depois de metabolizados pelos osteoclastos, ocasionam a morte das células por passarem a ser substratos da adenosina trifosfato (ATP); afetam a reabsorção óssea. ^{8 9}

A osteonecrose dos maxilares associada aos BFs é uma doença que foi descrita pela primeira vez em 2003, caracterizando por ser uma patologia que se apresenta clinicamente com a exposição de osso necrótico. No entanto, essa condição não é causada apenas pelo uso de BFs, mas também pelo uso de antiangiogênicos e inibidores do fator para a diferenciação dos osteoclastos. Rankin ¹⁰⁻¹³

Para distinguir de outras patologias ósseas, no ano de 2007 a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) ¹⁰, estabeleceu parâmetros e critérios para definir a osteonecrose dos maxilares associadas aos usos de bisfosfonatos, onde essas três condições precisam estar presentes para definir como osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. São esses:

- I - uso atual ou prévio de bisfosfonatos e/ou antiangiogênicos;
- II – Necrose óssea na região maxilofacial por mais de 8 semanas;
- III – inexistência de radioterapia nos ossos maxilares.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS BFS E RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE

A via de administração dos bisfosfonatos, tempo de uso, dosagem e o tipo de medicamento, desempenham fatores de risco e da osteonecrose dos maxilares associado aos bisfosfonatos, estando diretamente proporcional ao seu surgimento. A via endovenosa relaciona-se ao paciente em tratamentos oncológicos, já a via oral está associada às doenças ósseas, como osteoporose e osteogênese imperfeita. O risco de osteonecrose dos maxilares existe e varia de 0,8% a 12%. A ocorrência é mais frequentemente relacionada ao uso endovenoso, em que os pacientes que recebem BFs por via endovenosa e são submetidos à cirurgia dentoalveolar, possuem pelo menos 7 vezes mais chances de desenvolver osteonecrose explicável pela alta seletividade e deposição nos tecidos ósseos, sendo absorvidos 50% e permanecendo em tecido ósseo por mais de 10 anos. Nos casos da via oral, apenas 1% é incorporado ao osso.

Tabela 1 - Indicações clínicas para o uso dos bisfosfonatos e sua via de administração.

Via oral	Via endovenosa
Osteoporose	Hipercalemia Maligna
Doença de Paget	Adenocarcinoma Mamário
Osteogênese Imperfeita	Adenocarcinoma Prostático
	Câncer Pulmonar
	Mieloma Múltiplo

Figura 2: Indicações clínicas para o uso de bisfosfonatos e suas vias de administração.

Relacionam-se a osteonecrose condições bucais como extrações dentárias,

cirurgias periodontais, próteses mal adaptadas e doença periodontal o que corroboram para o desenvolvimento desta condição. Além disso, fatores locais e sistêmicos como a diabetes, pacientes imunossuprimidos, alcoolismo, fumo e pacientes que fazem uso de medicações como corticosteróides e agentes quimioterápicos. ^{11,12, 13, 14}

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A AAOMS

De acordo com a AAOMS, em 2014 a osteonecrose dos maxilares classificam-se em diferentes estágios. Estágio 0: pacientes sem evidência de exposição óssea, sintomas inespecíficos – os sintomas incluem odontalgia sem causa dentária aparente – dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar além de alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração; na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante e espessamento do ligamento periodontal. Estágio I: há osso necrótico exposto nos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, são assintomáticos e não possuem sinal clínico de infecção. No estágio II: há exposição de osso necrótico que está associado à infecção, presença de dor e eritema local com ou sem pus. Já no estágio III: o osso está exposto e necrótico, associado à infecção local, e há presença de dor além de uma ou mais alterações como: fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise. ^{10,15,16}

TRATAMENTO, PREVENÇÃO E PREVALÊNCIA

O tratamento inicial no estágio 0 se dá pela orientação de higiene e educação do paciente (esclarecer riscos) manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos á base de penicilina: Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilina-V®) – 500 mg, 6/6 h - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxicilina®) – 500 mg, 8/8 h, já no estágio I as medidas de controle e tratamento se dão pela orientação quanto a higiene e educação do paciente (esclarecer riscos), e a solução de Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) 2 ou 3 vezes ao dia. Além disso, o acompanhamento clínico trimestral, proteção do osso exposto ao trauma mastigatório (splints, próteses devem ser revistas e redesenhadas), analgésicos e a revisão das

indicações da terapia continuada com bisfosfonatos. ^{10, 15, 19}

O plano de tratamento para o estágio II se dá com o uso de Clorexidina 0,12% (Periogard®) – 3 vezes ao dia, analgésicos, irrigação local com clorexidina a cada 72 horas por 4 semanas ou PVPI e uso de antibióticos a base de penicilina, como: Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilin-V®) – 500 mg, 6/6 h, Amoxicilina (Amoxil®, Amoxacilina®) – 500 mg, 8/8 h, Amoxicilina+ácido clavulânico (Clavulin®) - 500mg+125mg, 8/8 h ou Clindamicina (Clindacin®, Dalacin C®) – 300mg, 12/12 h associado com Metronidazol (Flagyl®) – 500mg, 8/8 h, por fim, debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e conseguir o controle da infecção. Já no estágio III, são indicados enxaguatórios bucais de ação antibacteriana, o uso de antibióticos a base de penicilina, analgésicos e o debridamento cirúrgico ou ressecção, como forma de tratamento no estágio mais avançado. ^{10, 15, 19}

No entanto, a principal forma de tratar é a prevenção. Porque é imprescindível que antes do tratamento com BFs, uma boa saúde oral deve ser alcançada, com uma adequação do meio bucal, com a realização de todos os procedimentos considerados, invasivos, como: Exodontias, cirurgias periodontais e implantes. Nesse caso, o adiamento de pelo menos um mês é considerado necessário para se alcançar uma boa reparação óssea, e previamente, terapia profilática antibiótica. Já nos casos de tratamento conservador a terapia com BFs não necessita ser adiada. ^{15,16}

A prevalência da osteonecrose é consenso entre diferentes estudos, que a mandíbula é mais acometida do que na maxila, devido ao seu grau de vascularização ser menor que na maxila. ^{3, 2, 10, 15,17}

DISCUSSÃO

Os BFs, ao longo dos anos, vêm demonstrando grande melhoria na qualidade de vida daqueles pacientes portadores oncológicos e com osteoporose grave. Desse modo, são utilizados mundialmente em larga escala, onde mais de 2,5 milhões de pacientes estejam em tratamento no mundo e tenham recebido BFs endovenoso. Além do mais um grande número de pacientes, todos os anos, recebem BFs por via oral para tratar doenças como osteoporose e aquelas induzidas por glicocorticóides.

A osteonecrose dos maxilares induzidas por BFs é uma importante patologia, tendo em vista o grande número de pacientes que recebem este tipo de medicamento atualmente. ^{11, 15}

A etiologia da osteonecrose dos maxilares é muito abordada em literatura. Com isso, acredita-se que alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento desta condição, entre elas: características específicas da droga como a supressão do turnover ósseo, fixação com a hidroxiapatita (principalmente nos casos de administração por via endovenosa), o efeito antiangiogênico somado a dosagens dos medicamentos, via de administração, tempo de uso, patologia a ser tratada e a presença de fatores de risco locais e sistêmicos. ^{3-10, 11-17}

A terapia bem-sucedida da osteonecrose induzida por bifosfonatos visa à estagnação do avanço da doença e a ausência de exposição óssea, bem como a restauração de integridade da mucosa. A terapia deve ser remanejada toda vez que o paciente apresentar progressão dessa condição. Um protocolo de condutas recomendadas para tratamento da complicação foi elaborado pela AAOMS em 2014, elegendo a conduta indicada de acordo com o estágio que se encontra. Desta forma, é possível a melhora da sintomatologia, prevenindo novas lesões e retardando a progressão da doença. No entanto, a terapia cirúrgica, de acordo com a literatura disponível, confirma a necessidade de deixar para trás a terapia mais conservadora, optando pela remoção do osso necrótico, debridamento cirúrgico e o controle microbiano. Além disso, novas tendências como a laserterapia, fluorescência, fibrina rica em plaquetas (PRF), oxigenoterapia hiperbárica e ozonioterapia surgem como opções coadjuvantes no tratamento da osteonecrose dos maxilares associadas ao uso de bisfosfonatos. ^{10-19, 20, 21}

A incidência e a gravidade da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos estão diretamente relacionadas com a dose, o modo de administração e a duração do tratamento. Com base nisso, o risco de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em paciente que fazem uso dessa medicação por via oral é significativamente menor quando comparado ao uso via endovenosa.

Em um estudo de 2014, foram observados 63 casos de osteonecrose dos

maxilares relacionadas com o uso de bisfosfonatos. Destes pacientes, 90% foram submetidos ao tratamento por via endovenosa. Porque quando administrados, 50% das moléculas estão viáveis para se ligar à hidroxiapatita e por via oral apenas 1% se torna viável.³⁻²²

CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é uma importante complicação onde sua origem é multifatorial. Além disso, não é completamente elucidada pela literatura, pois, não apresenta uma incidência bem definida sendo de suma importância estabelecer protocolos bem definidos para diagnosticar e tratar a osteonecrose induzida por bisfosfonatos necessitando de mais estudos para esclarecimento do diagnóstico e posterior tratamento.

O tratamento é resumido ao controle microbiano e debridamento cirúrgico, associado a terapias coadjuvantes no tratamento como a laserterapia e o PRF e a prevenção da ONMB é o melhor tratamento.

Pacientes que serão submetidos ao tratamento com bisfosfonatos deverão, primeiramente, passar por consultas prévias com cirurgiões dentistas com o intuito de eliminar todo e qualquer foco infeccioso e é de fundamental importância que o cirurgião dentista tenha conhecimento da relação entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose.

ABSTRACT

The use of antiresorptive drugs may predispose to the occurrence of a condition called drug-induced osteonecrosis of the jaw. Among these drugs are bisphosphonates, which can induce this pathology. The etiology is mainly related to the drug administration route, time of use and associated local and systemic factors. A protocol of recommended procedures for the treatment of the complication was prepared by the AAOMS in 2014, choosing the indicated procedure according to the stage at which it is. Thus, the importance of establishing well-defined protocols for diagnosing and treating bisphosphonate-induced osteonecrosis is evident. Thus, this literature review seeks to present bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, in addition to its etiology, disease stages, forms of treatment and disease prevention.

Keywords: Bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaws, Implantology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velaski DP, Hochmuller MB, Koth VS, Barbieri S. Etiopatogenia da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos. 2020; 22: 84-96.
2. Santos W.B, Pereira RS, Gonçalves CVB, Nascimento SV, Silva AHM, Costa AMG, et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health. 2019; 12(2): 1-8.
3. Jesus AP, Filho FSS, Cardoso JA, Câncio AV, Simões CC, Farias JG. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. 2019; 24(1): 22-30.
4. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2010; 136(8):1117- 24
5. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. 2008; 21(5): 505-510.
6. Fleisch H. Bisfosfonatos: mecanismos de ação. Endocrine Reviews. 2007. pg 80-100.
7. Fleisch H. Bisfosfonatos na doença óssea. Academic Press, Switzerland. 2000.
8. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med. 2006; 12(1):17-25.
9. 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: 584-594.

10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10): 1938-1956.
11. Martins MAT, Giglio AD, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(1): 41- 6.
12. Sigua-Rodriguez EA, Ribeiro RC, Brito ACR, Alvarez-Pinzon N, Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent.* 2014; 2014(1): 1-5
13. 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.* 2009; 67(5): 2-12.
14. Barin LM, Pillusky FM, Pasini MM, Danesi CC. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo, [S.I.].* 2016; 28(2): 126 – 134.
15. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research, [S. I.].* 2010; 12(1).
16. Apro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology.* 2008; 19: 420-32.
17. Sales KO, Conceição LS. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura.

Facit Business and Technology Journal. 2020; 1(14).

18. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, Lannetti G. J Craniofac Surg. 2006; 17(6):1080-1083
19. Carvalho LNV, Duarte NT, Figueiredo MA, Ortega KL . Osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamento e prevenção. CES odontológica. , Medellín. 2018; 31(2): 48-63.
20. Treiger Y, Treiger S, Zeitoune S, Schoichet JJ, Villas-Boas R. et al. Osteonecrose de maxilares relacionada ao uso de medicamentos: considerações em Implantodontia. ImplantNewsPerio 2019; 4(1): 106-15.
21. Macedo FGC, et al. Considerações atuais acerca do tratamento de pacientes com osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos. ImplantNewsPerio. 2020; 5(1): 93-100.
22. Martins MAT, Giglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato: importante complicação do tratamento oncológico. Ver Bras hemetol hemoter. 2009; 31(1).