

Considerações sobre o paciente em tratamento com bisfosfonatos: o que todo cirurgião-dentista precisa saber

Considerations about the patient being treated with bisphosphonates: what every dentist needs to know

Lia Silva de CASTILHO^I
Sheila Silva Monteiro Lodder LISBOA^{II}
Letícia Nunes COSTA^{III}
Ênio Lacerda VILAÇA^{IV}
Maria Elisa Souza e SILVA^V
Rodrigo Richard da SILVEIRA^{VI}

Correspondência para/Correspondence to:
Lia Silva de CASTILHO
E-mail: liacastilho@ig.com.br

RESUMO

Esta é uma revisão narrativa da literatura sobre o manejo odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. O artigo aborda a relação entre o uso deste medicamento e o aparecimento de osteonecrose dos maxilares, quais os mecanismos envolvidos na instalação da doença, quais são os pacientes de risco e quais os procedimentos odontológicos que podem desencadear o problema. Finalmente, aponta o tratamento nos casos em que a osteonecrose já tenha se instalado.

Palavras-chave: Osteonecrose da arcada osseodentária associada a bisfosfonatos. Bisfosfonatos. Osteonecrose.

ABSTRACT

This is a review of the literature on the management of dental patients taking bisphosphonates. The article discusses the relationship between the use of this drug and the onset of osteonecrosis of the jaws, the mechanisms involved in the onset of the disease, which patients are at risk and what dental procedures that can trigger the problem. Finally, the treatment points where the osteonecrosis is already installed.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Bisphosphonates; Osteonecrosis.

^{I,IV,V,VI} Professores Adjuntos do Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia da UFMG; ^{II} Professora Adjunta do Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG; ^{III} Aluna de graduação do curso de Odontologia da UFMG.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são medicamentos empregados no controle da osteoporose, doença de Paget, mielomas, metástases ósseas, entre outras. Clinicamente estes medicamentos são considerados drogas seguras tendo em vista a sua capacidade de prevenir a reabsorção óssea (PAZIANAS et al., 2010).

Dentre as reações adversas relacionadas ao uso crônico dos bisfosfonatos podem ser citados os problemas gastrointestinais, problemas renais, sintomas associados a reações agudas (febre, calafrios, mialgia e artralgia), fibrilação arterial, inflamação ocular, câncer no esôfago, fraturas subtrocantéricas ou de diáfise (PAZIANAS et al., 2010). O uso crônico dessas medicações também pode causar a osteonecrose de maxilares, reconhecida pela primeira vez em 2003 (MARX, 2003). A maioria dos casos relatados está relacionada ao uso intravenoso da droga. Entretanto, a complicação tem sido associada à administração da medicação por via oral, apesar da baixa incidência.

Os bisfosfonatos ainda são conhecidos por suas longas meia-vidas (por exemplo, a meia-vida de liberação óssea do alendronato é de 11,9 anos) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2011; KUIJPERS et al., 2011).

O objetivo desta revisão narrativa da literatura é fornecer ao cirurgião-dentista, clínico geral, subsídios para prevenir, reconhecer, prestar os primeiros cuidados, monitorar e encaminhar, quando necessário, ao cirurgião bucomaxilo facial ou periodontista o paciente que usa cronicamente medicamentos bisfosfonatos e que apresenta a osteonecrose dos maxilares.

Para tanto, foi realizada uma busca na base de dados Medline de 2006 até 2013, via SCOPUS (Elsevier), com os termos “osteonecrosis”, “jaw” e “bisphosphonates”. Foram selecionados os artigos que tratavam do problema em humanos, em uso crônico de bisfosfonatos e administrados por via oral.

REVISÃO DA LITERATURA

Os bisfosfonatos empregados para o tratamento da osteoporose são administrados por via oral e são fracamente absorvidos no trato gastrointestinal (cerca de 1 a 2%) (SALDANHA et al., 2012). Estes medicamentos

também são usados por via oral para o tratamento da displasia fibrosa, osteogênese imperfeita (LEE; PIEN; SUZUKI, 2011) e artrite reumatoide. Como eles são frequentemente prescritos devido à sua eficiência contra a perda óssea generalizada é razoável supor que o evento de osteonecrose maxilar associada ao uso crônico de bisfosfonatos irá aumentar com o aumento do emprego da medicação. Em sua maioria, os pacientes que irão desenvolver a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos são mulheres, com mais de 60 anos, que tenham usado este medicamento por mais de três anos (CONTE-NETO et al., 2011). São classificados como portadores do problema aqueles que além do uso da medicação, possuam exposição óssea por mais de oito semanas e que não possuam história pregressa de radioterapia nos maxilares (RUGGIERO et al., 2009).

Em sua revisão de literatura, Benlidayi e Guzel (2013) apontam que a prevalência mundial da osteonecrose dos maxilares, associada ao uso de bisfosfonatos, varia de 0,01% a 0,06% entre indivíduos que recebem a medicação por longos períodos. Como alguns casos leves e moderados se resolvem por si mesmos e não são reconhecidos, os cálculos da incidência e prevalência se tornam imensamente difíceis.

O mecanismo de ação molecular dos bisfosfonatos depende de um átomo de nitrogênio na cadeia alquílica da molécula. Bisfosfonatos que não contêm nitrogênio são convertidos intracelularmente em análogos não hidrolisáveis de ATP que são tóxicos para as células. Bisfosfonatos contendo nitrogênio são retomados por osteoclastos maduros que perdem sua integridade citoesquelética, tornando-se inativos e sofrendo morte celular por apoptose (HERAS RINCÓN et al., 2007).

Os bisfosfonatos que contêm nitrogênio são os medicamentos que predisõem o paciente a um risco mais elevado do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

Seus representantes são o alendronato (Alendil®, Bonalen®, Cleveron®, Endronax®, Endrox®, Fosamax®, Minusorb®, Ostenam®, Osteoform®, Osteoral® e Recalfé®), orisedronato (Actonel®, Osteoblock®, Risedross® e o genérico), o ibandronato (Bonviva®) e o zolendronato (Zometa® e Adasta®) (BENLIDAYI; GUZEL, 2013). Estes quatro medicamentos são aprovados para uso tanto nos Estados Unidos pela FDA quando pela Europa

para osteoporose por diminuir significativamente as fraturas ósseas ao longo de um período de três anos de observação (PAZIANAS et al., 2010).

A necrose óssea dos maxilares não tem sido relacionada com o uso de outras terapias que reduzem a taxa de remodelação óssea, incluindo terapias de reposição hormonal, ranelato de estrôncio, calcitonina e moduladores seletivos de receptores de estrogênio, os quais possuem um mecanismo de ação diferente dos bisfosfonatos (BORROMEO et al., 2011).

A interrupção da terapia com bisfosfonatos é controversa. Por sua estrutura molecular análoga dos perfosfatos, estes medicamentos são acumulados em níveis elevados dentro da matriz óssea. Por isso, mesmo com a suspensão do medicamento ele ainda continua no organismo por muito tempo. O médico é quem deve decidir pela descontinuidade da droga (HERAS RINCÓN et al., 2007).

Baseados em um minucioso exame das evidências científicas até o momento, observa-se que nenhum estudo fornece um mecanismo plausível para elucidar a maneira sobre como o uso crônico dos bisfosfonatos poderiam levar à osteonecrose de maxilares (PAZIANAS et al., 2010). Por isso, Heras Rincón et al.(2007) formulam uma pergunta que norteia as pesquisas em relação ao tema: se os bisfosfonatos são empregados para prevenir fraturas ósseas porque estariam relacionados à osteonecrose dos maxilares? Talvez por que os ossos da maxila e mandíbula possuam uma remodelagem mais rápida e o ambiente altamente contaminado da cavidade oral poderiam ser explicações para a exacerbação do problema.

A remodelação óssea envolve a reabsorção do osso maduro e danificado por osteoclastos e os osteoblastos reconstróem a área como osso neoformado. Os bisfosfonatos reduzem a taxa de remodelação óssea e assim a remoção de áreas danificadas ficaria comprometida (SALDANHA et al., 2012).

O osso tratado com os bisfosfonatos é mais susceptível à necrose do que ossos normais (KUIJPERS et al., 2011). Também existe a possibilidade do efeito colateral estar relacionado ao uso de corticóides e/ou metotrexato empregados concomitantemente aos bisfosfonatos (CONTE-NETO et al., 2011; BENLIDAYI; GUZEL, 2013) e à reposição hormonal com estrógeno (SALDANHA et al.,

2012). Usuários da medicação, submetidos à hemodiálise, com taxa de hemoglobina diminuída, os obesos, os imunossuprimidos, os fumantes e os diabéticos também apresentam maior propensão ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (SALDANHA et al., 2012; BENLIDAYI; GUZEL, 2013).

Os bisfosfonatos, entretanto, não são a única causa da osteonecrose. Os resultados do estudo prospectivo de Lee, Pien e Suzuki (2011) relatam que o *Actinomyces* contribui diretamente para a patogênese da doença e poderia ser prontamente controlado com o emprego prolongado de terapia antibiótica por períodos de 3 a 12 meses, aliado ao debridamento cirúrgico com ou sem sequestrotomia e administração de plasma rico em plaquetas em casos mais graves.

A patogênese da osteonecrose dos maxilares reflete um modelo multifatorial que inclui fatores adicionais como predisposição genética centrada no metabolismo ósseo. Uma nova hipótese patogênica considera o papel dos bisfosfonatos acumulados no osso em concentrações suficientes para serem diretamente tóxicas ao epitélio oral.

Isso resultaria na falência da cura de lesões dos tecidos moles, tais como aquelas relacionadas ao uso de próteses mal adaptadas ou como nas associadas às cirurgias odontológicas (SALDANHA et al., 2012). De fato, os tecidos moles são facilmente perfurados tal como naquele adjacente a um toro palatino ou na mucosa lingual posterior da mandíbula (LEE; PIEN; SUZUKI, 2011).

O médico que decide prescrever tais medicamentos deve orientar o seu paciente a procurar um cirurgião-dentista para um completo exame da cavidade bucal antes do início do tratamento. Se há necessidade de um tratamento odontológico não invasivo, não há necessidade de protelar o seu início. Entretanto, se há necessidade de exodontias ou cirurgias periodontais, a cobertura antibiótica com amoxicilina ou clavulanato de amoxicilina deve ser considerada (HERAS RINCÓN et al., 2007). Em pacientes que já se encontram em tratamento com bisfosfonatos, evitar as cirurgias é sempre recomendável (BENLIDAYI; GUZEL, 2013).

Mesmo que habitualmente cerca de 5% do total de exodontias evoluam para o quadro de alveolite seca

esta se resolve espontaneamente em 2 a 3 semanas em um indivíduo saudável. O osso afetado pelos bisfosfonatos, em combinação com a saliva infectada de bactérias, é incapaz de responder ao desafio infeccioso e caminhar para a cura. O aparente e exclusivo envolvimento dos ossos maxilares pode ser um reflexo do ambiente único da cavidade bucal (SALDANHA et al., 2012).

Radiografias panorâmicas e periapicais são úteis para detectar a osteonecrose, mas não em suas fases iniciais. A tomografia computadorizada também não é útil para a detecção da doença em pacientes assintomáticos (BENLIDAYI; GUZEL, 2013). A terapia com bisfosfonatos pode resultar em uma densa massa óssea com características de osteopetrose. Além disso, radiografias panorâmicas podem revelar áreas de esclerose, destruição, sequestros ósseos ou fraturas patológicas (SALDANHA et al., 2012).

Um exame de sangue, o sêrum C telopeptídeo terminal (CTX), feito em jejum, é realizado para avaliar o risco de osteonecrose em pacientes que estão sob o uso de bisfosfonatos há mais de três anos. Valores superiores a 150 pg/ml permitem que qualquer procedimento cirúrgico possa ser realizado sem necessidade de suspensão da medicação e com mínimo risco. Quando valores mais baixos do que 150 pg/ml são alcançados, então a medicação poderia ser suspensa por um período de 4 a 6 meses, por decisão médica. Saldanha et al., (2012) ponderam, entretanto, que o valor do teste é incerto.

O estágio zero da osteonecrose dos maxilares por uso crônico de bisfosfonatos é controlado com analgésicos, quando indicado. Quando nenhum sinal de inflamação está presente, colutórios contendo antissépticos bucais (como digluconato de clorexedina a 0,12%) são recomendáveis. Pacientes no estágio I devem ser examinados clinicamente com uma frequência trimestral. Caso o médico opte pela suspensão do uso dos bisfosfonatos, a melhora é gradual. Os bochechos com solução antisséptica estão indicados para tratamento da exposição óssea (estágios II e III) e, nestes casos, a terapia antibiótica também deve ser considerada. Casos refratários requerem combinação entre antimicrobianos (BENLIDAYI; GUZEL, 2013). É bom ressaltar que a clindamicina sozinha não cobre *Actinomices* ou *Eikenella corrodens*, microrganismos comumente encontrados no osso exposto (HERAS RINCÓN et al., 2007). Debridamento para aliviar a irritação do

tecido mole é necessário. Sequestros ósseos espontâneos ou resolução do processo após o debridamento cirúrgico pode ser conseguido com a suspensão dos bisfosfonatos (BENLIDAYI; GUZEL, 2013).

O tratamento das lesões para um paciente no estágio III (osso necrótico exposto, com sintomatologia dolorosa, infecção, e/ou fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise se estendendo à borda inferior, além de parestesia) pode ser através do uso de colutório de digluconato de clorexedina, terapia antibiótica, controle da dor e/ou debridamento ou ressecção cirúrgica.

Apenas nos casos mais graves é que a cirurgia é inevitável. Os procedimentos cirúrgicos podem levar a uma piora dos sintomas e ao aumento do osso exposto (KUIJPERS et al., 2011). Estes procedimentos são reservados para os casos de grandes segmentos de necrose e fraturas (BENLIDAYI; GUZEL, 2013).

O oxigênio hiperbárico não tem eficiência comprovada e por isso não é recomendado (HERAS RINCÓN et al., 2007). Opinião diversa é apresentada por Saldanha et al. (2012). Estes autores consideram que o oxigênio hiperbárico (2,4 atmosferas, 100% de oxigênio por 90 minutos) depois de 30 sessões demonstra evidências de melhora do quadro no estágio I. Se o paciente não apresenta melhora, então ele é considerado como não responsivo e avança para o estágio II.

Outra maneira alternativa de auxiliar no tratamento seria o uso de hormônio da paratireoide. Este hormônio aumenta a atividade e o número de osteoclastos através da sua ação sobre os osteoblastos. Este aumento no metabolismo ósseo permite um aumento na remodelação óssea a qual contribui para a resolução da osteonecrose. Além disso, tem-se o laser que, ainda de forma incipiente, tem se mostrado promissor no tratamento das lesões (McLEOD et al., 2011).

O tratamento endodôntico é preferível sempre que possível às exodontias. No caso de pacientes que usam próteses totais e parciais, além do correto ajuste oclusal deve-se orientar o paciente a removê-las à noite e manter uma excelente higiene oral. Um exame clínico sistemático da cavidade bucal deve ser realizado periodicamente entre 3 a 4 meses (HERAS RINCÓN et al., 2007; CONTE-NETO et al., 2011).

Implantes ósseo integrados e qualquer tratamento odontológico invasivo estão contraindicados (HERAS RINCÓN et al., 2007).

Orientações para suspensão do fumo e ingestão de álcool também são úteis. Para Heras Rincón et al., 2007, o paciente deve ser orientado a manter sempre limpas suas próteses removíveis e não usá-las à noite de preferência.

Caso se opte por uma abordagem não cirúrgica e pela continuação da terapia antimicrobiana é recomendável a ingestão de dieta pastosa com suspensão do uso de próteses removíveis durante o período (KUIJPERS et al., 2011).

Pacientes que possuem próteses removíveis mal ajustadas que machucam a mucosa, também são considerados de risco à osteonecrose. As lesões são mais frequentes na mandíbula e em proeminências ósseas com mucosa mais delgada (BENLIDAYI; GUZEL, 2013). A doença periodontal também eleva o risco do problema porque sua presença pode necessitar de procedimentos periodontais invasivos ou de exodontias que aumentam o risco da morbidade.

Da mesma forma, movimentações ortodônticas devem ser encaradas com cautela, pois envolvem a formação e reabsorção óssea. Os tratamentos endodônticos não são por si desencadeadores do evento em questão, mas cuidados devem ser tomados para minimizar os riscos como colocação do dique de borracha de forma mais traumática possível, evitar a ultrapassagem do periápice. A apicetomia é totalmente contraindicada (BORROMEO, et al., 2001).

Fantasia (2009) propõe que seja realizada uma confirmação de infecção bacteriana através de cultura e não somente com identificação histológica de debris bacterianos aderidos ao osso necrótico exposto.

Saldanha et al. (2012) propõem, para pacientes com osteonecrose a partir do estágio II: uso de enxaguantes orais, antimicrobianos e antifúngicos sistêmicos, suspensão do uso do bisfosfonatos e nenhuma terapia odontológica; ou, se imprescindível, que seja o menos invasiva possível, como por exemplo tratamentos endodônticos e terapia periodontal de suporte em vez de extração. Para antimicrobianos sugerem o seguinte esquema terapêutico:

Tabela 1 - Esquema terapêutico para pacientes com osteonecrose a partir do estágio II.

	Fármaco e esquema posológico
Padrão	Amoxicilina 500 mg de 6 em 6 h ou de 8 em 8 horas, 10 dias. Manutenção: de 12 em 12 h.
Pacientes alérgicos às penicilinas	Clindamicina 150 a 300 mg de 6 em 6 horas Eritromicina 100 mg de 6 em 6 horas
Infecções graves	Amoxicilina clavulanato 500 mg de 6 em 6 h + metronidazol 500 mg de 8 em 8 h. Ciprofloxacina 500 mg de 12 em 12 h + metronidazol 500 mg de 8 em 8 h. Eritromicina 500 mg de 6 em 6 h + metronidazol 500 mg de 8 em 8 h.

Fonte: SALDANHA et al.(2012)

DISCUSSÃO

Apesar de existirem várias publicações associando o uso crônico dos bisfosfonatos à osteonecrose dos maxilares, nenhum estudo prospectivo demonstrou que a terapia com estes medicamentos contribui para a patogênese do problema (PAZIANAS et al., 2010).

Existem muitos protocolos, guias e sugestões para a prevenção, controle e resolução da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos com pouca evidência que suporta a tomada de uma decisão em detrimento de outra. Ensaios clínicos controlados e randomizados de qualidade são essenciais para responder a maioria das atuais incertezas (McLEOD et al., 2011).

Terapias mais modernas como o oxigênio hiperbárico e o uso do laser não são consenso na literatura sobre a sua utilidade. No caso do primeiro, Heras Rincón et al.(2007) não o recomendam, mas Saldanha et al. (2012) veem neste tratamento uma abordagem apropriada ao problema. No caso do laser, para McLeod et al., (2011) não existem evidências científicas que justifiquem o uso desta tecnologia sobre outras técnicas mais convencionais no controle da osteonecrose dos maxilares.

A melhora da higiene bucal é fundamental para a prevenção do aparecimento da doença. Pacientes que possuam dificuldades motoras devem ser orientados ao uso de escovas elétricas e/ou dispositivos que

facilitam o uso do fio dental, além de um aconselhamento dietético para controle da frequência e consistência dos alimentos sacarosados. Indivíduos que possuam deficiências cognitivas que os impeçam de realizar (ou de aceitar dos cuidadores) uma boa higienização bucal também devem ter um controle mais rigoroso da ingestão de sacarose.

CONCLUSÃO

O envelhecimento da população, conseqüentemente a uma melhora na qualidade de vida, pode levar a um maior uso de bisfosfonatos e a uma maior frequência da osteonecrose dos maxilares associada. Para detectar possíveis pacientes em risco, um completo prontuário

odontológico fornece informações valiosas ao cirurgião-dentista, clínico geral. A partir das informações coletadas, o profissional pode estabelecer um plano de trabalho que seja condizente ao quadro apresentado pelo paciente, em conjunto com a equipe médica. Esta abordagem integrada tem maiores chances de sucesso na promoção de saúde bucal do usuário de bisfosfonatos.

REFERÊNCIAS

BENLIDAYI, I. C.; GUZEL, R. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a challenging adverse effect. *ISRN Rheumatology*, may 2013.

BORROMEO, G. L. et al. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, v. 56, n.1, p. 2-9, mar. 2011.

BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12 ed, New York: McGraw-Hill, 2011. 2084 p.

CONTE-NETO, N. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. *Head & Face Medicine*, v.7, p. 1-7, apr. 2011.

FANTASIA, J. E. Bisphosphonates—what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg*, v.67, n.5, suppl., p.53-60, may 2009.

HERAS RINCÓN, I. et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v.12, n.4, p.267-71, aug. 2007.

KUIJPERS, S. C. et al. Unusual case of a conservatively treated pathological fracture after sequestrectomy in a patient with long-term oral bisphosphonate use. *J Craniomaxillofac Surg*, v.39, n.1, p. 69-72, jan. 2011.

LEE, C. Y. S., PIEN, F. D., SUZUKI, J. B. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dentistry*, v.20, n.5, p. 331-336, oct. 2011.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, v.61, n. 9, p. 1115-1117, sep. 2003.

MCLEOD, N. M. H. et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v.49, n.5, p. 335-342, jul. 2011.

PAZIANAS, M. et al. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*, v.6, p.325-343, 2010.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, v.67, n.5, suppl, p.2-12, may 2009.

SALDANHA, S. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology*, v. 29, n.3, p. 177–187, sep. 2012.