

INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA INDUÇÃO DA OSTEONECROSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA¹

Rubens da Silva Araújo², Ana Beatriz Rodrigues dos Santos³, Maria Carolina de Paiva Sousa⁴, Mayara Karla dos Santos Nunes⁵, Wellington Lima da Silva Sobrinho⁶, Wilson José de Miranda Lima⁷

¹ Pesquisa desenvolvida por colaboradores do Laboratório de Imunopatologia Experimental da Universidade Federal da Paraíba.

² Aluno do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, rubens_-_araujo@live.com - João Pessoa/PB/Brasil.

³ Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal da Paraíba, biarodriguesds@gmail.com - João Pessoa/PB/Brasil.

⁴ Aluna do curso de Graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), carolpsousa96@hotmail.com - João Pessoa/PB/Brasil.

⁵ Aluna do curso de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos (DITM/UFPB), mayarakarlasn@hotmail.com - João Pessoa/PB/Brasil.

⁶ Aluno do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal da Paraíba, wellington.sobrinho@academico.ufpb.br - João Pessoa/PB/Brasil.

⁷ Aluno do curso de Doutorado em Odontologia (PPGO/UFPB), limawjm@hotmail.com - João Pessoa/PB/Brasil.

Resumo

Os profissionais de saúde fazem uso dos bisfosfonatos para tratamento de enfermidades como tumores malignos ósseos, doença de Paget e osteoporose. Porém, o uso desse medicamento está relacionado ao surgimento de osteonecrose, que afeta principalmente ossos maxilares. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura utilizando base de dados, sobre osteonecrose induzida por bisfosfonatos, como também, a forma como o fármaco gera a lesão no tecido ósseo e seu desenvolvimento, melhorando dessa forma, o conhecimento de cirurgiões dentistas. O estudo bibliográfico evidenciou a relação do uso de bisfosfonatos e indução da osteonecrose, aspectos histológicos, bioquímicos e a nível celular, porém é notória a necessidade de mais estudos sobre o tema. É de grande importância o conhecimento do cirurgião dentista sobre pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, e o desenvolvimento da osteonecrose, pois, a forma de tratamento desses pacientes requer maior atenção e cuidado, tanto paliativos como clínicos.

Introdução

A osteonecrose, também chamada de necrose avascular é uma doença óssea que apresenta como via comum a morte dos constituintes ósseos por falta de suprimento vascular. Quando causada na mandíbula e, relacionada com bisfosfonatos é chamada

BRONJ – bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (ENGE JUNIOR et al., 2019; RUGGIERO SL et al., 2004).

Quando primeiramente descrita, a osteonecrose estava relacionada a radiação ionizante, induzida no combate de células cancerígenas. Após muitos estudos, uma família de medicamentos da classe de bisfosfonatos foram os responsáveis pelo surgimento da lesão necrótica no tecido ósseo. Atualmente, já é de conhecimento a indução de osteonecrose por medicamentos que atuam na remodelação óssea e a angiogênese (RIBEIRO et al., 2018).

Sintetizados pela primeira vez na Alemanha em 1865, os bisfosfonatos já eram conhecidos pelos químicos desde o século XIX. No início eram utilizados no meio industrial como agentes anticorrosivos e anticalcário. Porém, foram nas últimas três décadas que, ocorreu desenvolvimento de medicamentos, que atuam no tratamento de doenças do metabolismo ósseo (SOUZA et al., 2020).

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que atuam inibindo a reabsorção óssea. O efeito antirreabsortivo desses fármacos é atribuído principalmente à sua ação inibitória sobre os osteoclastos. Esses medicamentos são indicados para o tratamento de desordens osteolíticas ou do metabolismo ósseo como osteoporose, doença de *Paget*, metástases ósseas (principalmente em decorrência de tumores primários situados na mama, pulmão, próstata ou mieloma múltiplo), hipercalemia associada à malignidade, osteogênese imperfeita, entre outros (COXON FP et al., 2008; O'CARRIGAN B et al., 2017; GUDINO LC et al., 2017).

Análogos do pirofosfato, os bifosfonatos, aceleram a apoptose osteoclástica, com isso ocorre redução da mineralização do tecido ósseo de forma que, ocorre uma diminuição da taxa remodeladora. Pela falta das células responsáveis pela reabsorção da matriz óssea. Ademais, esse fármaco atua diretamente na inibição da via de recrutamento das células osteoclásticas. Portanto, o tecido ósseo passa a apresentar características como hipocelularidade, baixa de oxigênio e diminuição da vascularização (SANTOS, 2020).

A BRONJ apresenta alto grau de morbidade, também com impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Muitas perguntas relacionadas à BRONJ ainda precisam ser melhor compreendidas. Entretanto, é evidente o paradoxo desse cenário posto que um dos efeitos indesejáveis mais críticos relacionados ao uso desses fármacos ocorre justamente nos tecidos em que foram projetados para exercer uma incumbência protetora. Apesar das várias teorias que buscam elucidar os mecanismos que culminam na osteonecrose, para um melhor entendimento desta doença, se faz necessário o estudo dos complexos e

dinâmicos mecanismos que envolvem a fisiologia óssea e associado a isso, os fatores ainda não estudados, que podem influenciar esses mecanismos (FRANCO JWV et al., 2018; RUGGIERO SL et al., 2014; GEORGE EL et al., 2018).

Afetando significativamente qualidade de vida dos pacientes, a osteonecrose induzida por bisfosfonatos, causa sintomatologia dolorosa e comprometimento do sistema estomatognático, principalmente na função da mastigação. Tratar um paciente nesse estado se torna um desafio, em vista que o objetivo é manter a qualidade de vida do mesmo e controlar a dor. Não obstante, reduzir infecções, reduzir o avanço do processo e prevenir o surgimento de novas áreas necróticas, gera no cirurgião dentista um trabalho minucioso (BARROS et al., 2019)

Este trabalho teve como objetivo, realizar uma revisão de literatura sobre o uso de bisfosfonatos e a indução destes a osteonecrose. Levando em consideração aspectos da patologia dessa lesão e alterações fisiológicas dos tecidos afetados.

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura sobre as principais características da osteonecrose induzida através do uso de bifosfonatos. A pesquisa foi realizada em plataformas digitais como: Scielo, Medline, PubMed e Google Acadêmico, através dos descritores: patologia, osteonecrose e bifosfonatos. Os critérios de inclusão foram: trabalhos completos (artigos, dissertações e teses), trabalhos que abordassem exclusivamente e diretamente o tema abordado. Foram excluídas do estudo pesquisas que apresentavam apenas o resumo ou uma parte do texto, e que não estivessem disponíveis por meio eletrônico.

Resultados e discussão

Os bisfosfonatos concentram-se nos ossos por apresentarem alta afinidade pelos cristais de hidroxiapatita. Durante a reabsorção osteoclástica, esses fármacos são fagocitados juntamente com a matriz óssea degradada pela ação das proteases e ácidos liberados por essas células. Uma vez fagocitados, os bisfosfonatos atuam dentro dos osteoclastos prejudicando o desempenho de suas funções (COXON FP et al., 2008).

Análogos estruturalmente aos pirofosfatos, que são produtos naturais do metabolismo humano, e possuem diferentes gerações. Estas com distintos níveis de atividade, dependendo das alterações estruturais. O etidronato compõe a primeira geração, já o aminobisfosfonatos, como aledronato e o pamidronato, estão entre a segunda geração. Já a terceira geração se caracteriza por apresentar cadeia cíclica, possuindo como membros desse grupo o risedronato e o zoledronato. Entre uma geração e outra há um aumento de

dez vezes das propriedades antirreabsortivas dos bisfosfonatos (GEGLER, 2005).

Os bisfosfonatos são divididos em nitrogenados e não nitrogenados, dependendo da presença de nitrogênio na cadeia R2. Os nitrogenados ou aminobifodfonatos incluem: ibandronato, aledronato, risedronato, zoledronato e pamidronato. Já os não nitrogenados compõem um grupo formado por: tiludronato, etidronato e clodronato. Todos possuem características de uma alta meia vida, que dura de meses a anos, por se aderir a hidroxiapatita dos ossos, e se manterem lá até a reabsorção óssea (LAVOR, 2018).

Esses medicamentos atuam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, o que acarreta alterações citoesqueléticas, e com isso a nível de tecido. A Associação Americana dos Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) definem que, a permanência de tecido ósseo exposto em região de maxilas e mandíbula, por um período maior que oito semanas, com paciente que passa ou passou por tratamento com bisfosfonatos, sem ter sido submetido a radioterapia de cabeça e pescoço, como osteonecrose associada a bisfosfonatos (JESUS et al., 2019).

Logo, os bisfosfonatos atuam na diminuição e reabsorção óssea porque induzem apoptose osteoclástica e com isso acabam inibindo os osteoclastos maduros. O metabolismo ósseo possui duas atividades: deposição e reabsorção. Na deposição, osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária e um longo processo de mineralização secundária, que vem logo em seguida. Já a reabsorção óssea, é realizada pelos osteoclastos que consiste na dissolução mineral óssea e no catabolismo dos componentes da matriz óssea (OLIVEIRA et al., 2014).

A osteonecrose induzida pelo uso de medicação (MRONJ) é um dos efeitos adversos mais graves que pode ocorrer em decorrência do uso de bisfosfonatos. Esse evento não é frequente apesar de a probabilidade ser maior quando são utilizados bisfosfonatos mais potentes, via intravenosa e com menor intervalo de tempo entre as dosagens como nos pacientes oncológicos (GALIS et al., 2017).

Muitos estudos expõem o principal fator de risco para a MRONJ ser o trauma cirúrgico oriundo de procedimentos odontológicos dilacerantes. Além disso, as lesões osteonecróticas apresentam características de ficar silenciosas, sem sintomatologia e sinais de fácil visualização. Todavia, isso ocorre até um fator gatilho ser acionado, como exodontias, que aumentam em dezessete vezes o risco de surgimento. Outro evento gatilho é a doença periodontal, onde há aumento da quantidade liberada de bisfosfonatos, com isso aumentando o risco em doze vezes (SOUZA, 2019).

Como ocorre alteração da massa óssea, a utilização de imagens radiográficas torna-se um

bom artifício para diagnosticar e acompanhar a evolução dos pacientes, que fazem uso do medicamento. Pois, é possível visualizar alterações na cortical óssea, radiolucências inespecíficas, formação de sequestro ósseo, periostite. Dos exames imaginológicos os mais utilizados para esses casos são radiografia panorâmica, tomografia computadorizada e tomografia computadorizada de feixe cônico (TRUJILLO et al., 2017).

A prevenção se dá através de controlar fatores locais e sistêmicos os quais são conhecidos. Além de preparar o meio bucal do paciente antes que ele inicie o tratamento com bisfosfonatos, eliminando assim possíveis fontes de infecções e exodontias de elementos dentários que apresentam mau prognóstico. Esses tratamentos dentários ocasionam forte impacto sobre o não aparecimento da doença (GUILLÉN, 2019).

A MRONJ pode se manifestar por meio de diferentes sinais e sintomas que exprimem níveis distintos de gravidade e complexidade. Segundo a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMFS), esta doença pode ser agrupada nos seguintes estágios (RUGGIERO et al., 2014).

- *Em risco* = Pacientes que fazem ou fizeram uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas, mas não apresentam sinais e sintomas nem há evidências de osso necrótico (RUGGIERO et al., 2014).
- *Estágio 0* = É considerado uma forma de osteonecrose sem osso exposto. Entretanto, os pacientes apresentam achados clínicos, radiográficos ou sintomas inespecíficos. Dentre os achados clínicos podem ser citados a presença de: fístula periodontal ou periapical que não apresenta relação com necrose pulpar decorrente de traumas, restaurações ou cárie; mobilidade dentária não associada à doença periodontal. Os achados radiográficos compreendem áreas osteoescleróticas no osso alveolar ou basilar; mudanças no padrão trabecular como maior densidade óssea e ausência de remodelação óssea pós-extração constatada por persistência da cavidade alveolar; lâmina dura espessa, esclerótica e redução do espaço do ligamento periodontal. Sobre os sintomas, os pacientes podem apresentar dor óssea mandibular que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular; dor sinusal que pode vir acompanhada de espessamento ou inflamação da parede do seio maxilar; dor de dente sem fundamentação odontogênica (RUGGIERO et al., 2014).
- *Estágio 1*: Pacientes apresentam osso necrótico exposto ou sondado através de fístula. São assintomáticos e não há indícios de infecção. Podem apresentar sinais radiográficos relatados no estágio 0 (RUGGIERO et al., 2014).
- *Estágio 2*: Pacientes apresentam osso necrótico exposto ou sondado por meio de fístula. Apresentam infecção e frequentemente são sintomáticos. Podem

apresentar sinais radiográficos relatados no estágio 0 (RUGGIERO et al., 2014).

- *Estágio 3*: É considerado o mais grave. Os pacientes apresentam osso necrótico com infecção exposto ou sondado por meio de fístula associado a pelo menos uma das seguintes complicações: fratura patológica; fístula extraoral; comunicação oro-sinusal ou oro-nasal; osteólise que atinge o soalho do seio ou a borda inferior da mandíbula; exposição de osso necrótico além do osso alveolar, afetando áreas de seio maxilar, zigoma, borda inferior ou ramo mandibular (RUGGIERO et al., 2014).

Sinais e sintomas do estágio 0 podem ser considerados como prodrômicos. Os pacientes que estão classificados nesse nível podem evoluir para os estágios subsequentes da doença e, embora há alguns anos tenha sido estimado um risco potencial em torno de 50%, ainda são necessárias mais evidências sobre o valor desse risco de progressão (FEDELE et al., 2010).

Há um consenso sobre a dificuldade de encontrar a etiopatogenia da osteonecrose, podendo ser considerada indeterminada. No caso da osteonecrose mandibular, advinda do uso dos bisfosfonatos, pode ser gerada por inúmeras causas como: diminuição da imunidade, modificação no processo de remodelação óssea, inibição da angiogênese, deficiência de vitamina D, entre outras causas que ainda serão abordadas (SPEZZIA, 2019).

A MRONJ pode estar associada a lesão traumática dentária prévia ou mesmo de forma espontânea em pacientes que fazem ou fizeram uso de algum tipo de bifosfonato. Embora, o mecanismo exato da MRONJ não tenha sido determinado, existem diversas hipóteses. Na maioria dos casos, a patogênese do processo é consistente com um defeito na remodelação óssea ou na cicatrização de feridas. Afinal, sendo um supressor da atividade osteoclástica, os bifosfonatos reduzem o processo de remodelação, aumentando a densidade mineral óssea, reduzindo assim, o risco de fratura. Suas propriedades antiangiogênicas podem afetar o suprimento sanguíneo ósseo, levando a uma aparente isquemia no osso da mandíbula e maxila, notada em pacientes em tratamento com bifosfonatos (HOWIE et al., 2015).

Alguns fatores podem influir no desenvolvimento da MRONJ, como a associação de bisfosfonatos com outros medicamentos, a via de uso do fármaco, como também a sua concentração e o tempo de uso. Se o paciente está sendo submetido a procedimentos muito invasivos. Não há muita influência da patologia que levou a uso dos bisfosfonatos, na osteonecrose, seu surgimento e desenvolvimento. O que mais influencia realmente são a concentração das doses e o tempo de uso do medicamento (SPEZZIA, 2019).

Assim, uma necrose a partir de um trauma, com a dificuldade de suprimento sanguíneo no local, dificultaria o reparo e favoreceria o desenvolvimento de uma osteonecrose (RUGGIERO et al., 2007). Howie et al., (2015) sugerem a necessidade de um tripé para formação da MRONJ, em que o uso do bifosfonato, aliado a um trauma local (ligado ao grau de invasividade) e somada à resposta óssea local, relacionada ao tipo de resposta individual (sistema imunológico e genética) atuam em conjunto como agentes etiológicos da doença.

As maxilas e a mandíbula possuem uma maior predisposição para osteonecrose, pois esses ossos recebem maior número de suprimento sanguíneo em relação aos outros ossos, e uma taxa de remodelação mais rápida em relação aos dentes (remodelação diária), sendo que esse seria o principal motivo para o maior número de bifosfonatos concentrado em sua estrutura. Os procedimentos invasivos e reabilitadores praticados nesse local com exposição óssea acabam favorecendo a contaminação microbiana (SANTOS et al., 2011).

Santos et al. (2011), descrevem em seu trabalho que a mandíbula é considerada a região mais afetada pela osteonecrose por ter menos vascularização em relação à maxila. Os distúrbios na microcirculação geram microtrombos comprometendo a circulação e angiogênese vascular, que consiste em crescimento de novos vasos a partir de um existente. A presença de dentes com higienização precária pode levar a contaminação e gerar infecções por via endodôntica ou periodontal, dificultando o tratamento, devido uso dos bifosfonatos.

Conclusão

Os bisfosfonatos são medicamentos com bom resultado no tratamento de doenças osteodegenerativas e metastáticas. Existe o efeito adverso da osteonecrose, que surge no tecido ósseo de maxilas e mandíbula, sendo desencadeado por fatores traumáticos na região. Se tratando de um tema relativamente recente, a associação entre bisfosfonatos e o surgimento de osteonecrose ainda necessita de mais estudos. Porém, já é de conhecimento as alterações fisiológicas e patológicas existentes, com isso, torna-se um assunto de grande importância para o conhecimento do cirurgião dentista, em vista de proporcionar um melhor tratamento para o seu paciente que possua esse quadro, de modo a evitar agravos.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Patologia; reabsorção óssea.

Referências

BARROS, C. E. C.; DE OLIVEIRA, H. DO C.; GODÓI, M. F. C. DE L.; ARTUZI, F. E. Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos: relato de caso em pacientes com mieloma múltiplo. **Revista Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas**, v. 1, n. 001, p. 26-32, 1 out. 2019.

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.

ENGE JUNIOR, D. J. et al. Necroses avasculares: achados radiológicos e principais sítios de acometimento – ensaio iconográfico. **Radiol Bras**; Mai/Jun; v.52; n.3; p.187–192; 2019.

FRANCO, J. W. V. et al. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? **J Cell Physiol**; v.233; n.8; p.5696-5715; 2018.

FEDELE, S. et al. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. **Am J Med**; v.123; n.11; p.1060-1064; 2010.

GALIS, B. et al. Is the prevalence of the medication-related osteonecrosis of the jaws underestimated, evaluation in oncological and non-oncological disease. **Bratisl Lek Listy**; v.12; n.118; p.724-731. 2017.

GEGLER, A. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v.52, n.1, p.25-31, 2006.

GEORGE, E. L. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. **Bone Reports**; v.8; n.1; p.104-109; 2018.

GUDINO, L. C. et al. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. **Cochrane Database Syst Rev**; v.1; n.12; p.1-130; 2017.

GUILLÉN, J.M.G. Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos. Instituto Universitário de Ciências da Saúde. Mestrado Integrado em Medicina Dentária Relatório Final de Estágio. 48 páginas. 2019.

HOWIE, R. et al. A Model for Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronate Treatment following Repeated Major Trauma. **PLoS ONE**; v.10; n.7; p. 1-16. doi:10.1371/journal. 2015.

JESUS, A. P. et al. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **RFO UPF**, Passo Fundo, v. 24, n. 1, p. 22-30, jan./abr. 2019.

LAVOR, F.A.A. Osteonecrose associada ao uso do bifosfonato na implantodontia. Faculdade Sete Lagoas. Centro Cariense de Pós-Graduação (CECAP). Juazeiro do Norte, Ceará. Monografia para conclusão de especialização em implantodontia. 29 páginas. 2018.

O'CARRIGAN, B. et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev**; v.10; p.1-213; 2017.

OLIVEIRA, M. A. et al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. **Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo**, v. 59, n. 1, p. 43-48, 2014.

RIBEIRO, G. H. et al. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. **Braz J Otorhinolaryngol**; v.84, p.102- 108. 2018.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. **J Oral Maxillofac Surg**; v.62; n.5; p.527-534; 2004.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**; v.72; n.10; p.1938-1956, 2014.

SANTOS, P. S. S. et al. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Rev. Bras. ortop**, v.46, n. 5, 2011.

SANTOS, W.B. et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**; v.12; n.2; 2020.

SPEZZIA, S. Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose no complexo ósseo maxilo-mandibular. **RCO**; v.3, n.2, p.27-34, 2019.

SOUZA, T. et al. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenoso. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 7 fev. 2020.

SOUZA, S.L.X et al. Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.

SILVA, S. E. Uso do exame laboratorial CTX na avaliação de prognóstico cirúrgico odontológico em pacientes com histórico de uso de bisfosfonato. Porto velho: Universidade. São Lucas, 2016.

TRUJILLO, A, et al. Características radiográficas de pacientes com Osteonecrose por bifosfonato: revisão de literatura. **RGS**; v.17, n.2, p.23-29, 2017.