

OSTEONECROSE DE MANDÍBULA E MAXILA RELACIONADA AO USO DE BIFOSFONATO

OSTEONECROSIS OF THE JAW AND MAXILLA RELATED TO THE USE OF BIPHOSPHONATE

Rafaela Peres de Souza¹
Fábio Roberto de Souza Batista²

RESUMO: A osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato é uma condição encontrada em pacientes que receberam formas intravenosas e orais de terapia com bisfosfonato para várias doenças relacionadas aos ossos. Os bisfosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos usados para tratar a osteoporose e metástases ósseas malignas. Os BFs mostram alta capacidade de ligação à matriz óssea, especialmente em locais de metabolismo ósseo ativo. A osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato se manifesta como osso exposto não vital envolvendo as estruturas maxilofaciais. Acredita-se que a osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato seja causada por trauma em estruturas dentoalveolares que têm uma capacidade limitada de cicatrização óssea devido aos efeitos da terapia com bisfosfonatos. A osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato pode afetar adversamente a qualidade de vida, pois pode produzir morbidade significativa. É vital importância que as informações sobre osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato sejam disseminadas para outras especialidades odontológicas e médicas. 1681

Palavras-chave: Bisfosfonato. Mandíbula. Maxila. Osteonecrose.

ABSTRACT: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is a condition found in patients who have received intravenous and oral forms of bisphosphonate therapy for various bone-related diseases. Bisphosphonates (BFs) are a class of medications used to treat osteoporosis and malignant bone metastases. BFs show high binding capacity to bone matrix, especially at sites of active bone metabolism. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw manifests as non-vital exposed bone involving the maxillofacial structures. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is believed to be caused by trauma to dentoalveolar structures that have a limited capacity for bone healing due to the effects of bisphosphonate therapy. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw can adversely affect quality of life as it can produce significant morbidity. It is vitally important that information about bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is disseminated to other dental and medical specialties.

Keywords: Bisphosphonate. Mandible. Maxilla. Osteonecrosis.

¹ Odontologia- Universidade Brasil Fernandópolis, E-mail: rafaela_peres@icloud.com.

² Especialista, mestre e doutor em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial E-mail: fabiorsbatista@gmail.com.

I.INTRODUÇÃO

A osteonecrose da mandíbula (OM) relacionada ao bisfosfonato é relativamente nova na literatura médica e odontológica, trata-se de uma nova complicação de interesse para a profissão odontológica. Recentemente foi referida como uma reação adversa grave, embora rara, que afeta os ossos da mandíbula por meio de um mecanismo desconhecido, com potencial para causar destruição catastrófica do tecido (FERREIRA et al., 2017).

O uso generalizado de bisfosfonatos (BFs) para tratar várias condições médicas levou a um maior reconhecimento de sua possível associação com a osteonecrose da mandíbula. BFs são análogos de pirofosfato sintéticos usados para tratar hipercalcemia secundária a malignidade, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteosclerose, displasia fibrosa e outras doenças ósseas nas quais a reabsorção óssea está envolvida (CARVALHO et al., 2018).

Em pacientes tratados com BFs orais ou intravenosos, a osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos é continua a ser relatada como uma complicação relativamente rara, mas potencialmente grave. É caracterizada clinicamente como uma área de osso exposto na maxila ou mandíbula que não conseguiu cicatrizar em um período de seis a oito semanas. A progressão da (OM) é em três estágios, que são identificados com base nos sinais e sintomas clínicos (COSTA et al., 2019).

Quando administrado por via oral, a absorção de BFS é baixa, em taxas iguais ou inferiores a 1% da dose total. Quando administrados por via intravenosa, são rapidamente removidos pelo plasma e apresentam taxa de excreção renal de 40% nas primeiras 24 horas, sem metabolização. Enquanto a meia-vida dos BFs no plasma é curta, nos ossos ela dura cerca de 10 anos. Diferentes grupos de BFs podem atuar por meio de mecanismos distintos, mas os resultados finais são semelhantes, ou seja, diminuições acentuadas da atividade osteoclástica e indução de apoptose (SANTOS e SOBRINHO, 2020).

Efeitos colaterais infrequentes com o uso de BFs incluem pirexia, comprometimento da função renal, hipocalcemia. O uso do BFs como tratamento leva a exposição do osso na região maxilofacial que não cicatriza dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde, e o paciente não tem histórico de radioterapia na região craniofacial. Oito semanas é considerado porque a maioria dos

locais cirúrgicos e infecciosos cicatrizam neste período de tempo, mesmo se complicações como infecção pós-cirúrgica, quimioterapia ou doenças sistêmicas estiverem presentes (FERREIRA et al., 2017).

Os sintomas gerais incluem dificuldade em comer e falar, inchaço, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior e mobilidade e perda dentária. Os achados radiográficos não são específicos, portanto, tais lesões podem requerer biópsia para descartar metástases (SOUZA JUNIOR et al., 2020).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura, discorrendo sobre osteonecrose da mandíbula e maxila relacionada ao uso de bisfosfonato

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Conceituar sobre a anatomia da mandíbula e maxila;
- ✓ Identificar a sintomatologia e os fatores de risco da osteonecrose da mandíbula;
- ✓ Classificar os Bisfosfonatos;
- ✓ Descrever sobre a etiologia, epidemiologia, avaliação diagnóstica dos BF's;
- ✓ Discorrer sobre a avaliação diagnóstica e o tratamento da OM relacionada ao bisfosfonato.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Anatomia da mandíbula e maxila

O esqueleto facial serve para proteger o cérebro; abrigar e proteger os órgãos dos sentidos do olfato, visão e paladar; e fornecem uma estrutura na qual os tecidos moles do rosto podem atuar para facilitar a alimentação, a expressão facial, a respiração e a fala. Os ossos primários da face são mandíbula, maxila, osso frontal, ossos nasais e zigoma. A anatomia óssea facial é complexa, mas elegante, em sua adequação para servir a uma infinidade de funções (PASSERI et al., 2011).

A mandíbula é um osso em forma de U (figura 1), é o único osso móvel do

esqueleto facial e, por abrigar os dentes inferiores, seu movimento é essencial para a mastigação. É formado por ossificação intramembranosa (LUCIANO e DOMINGUETE, 2018).

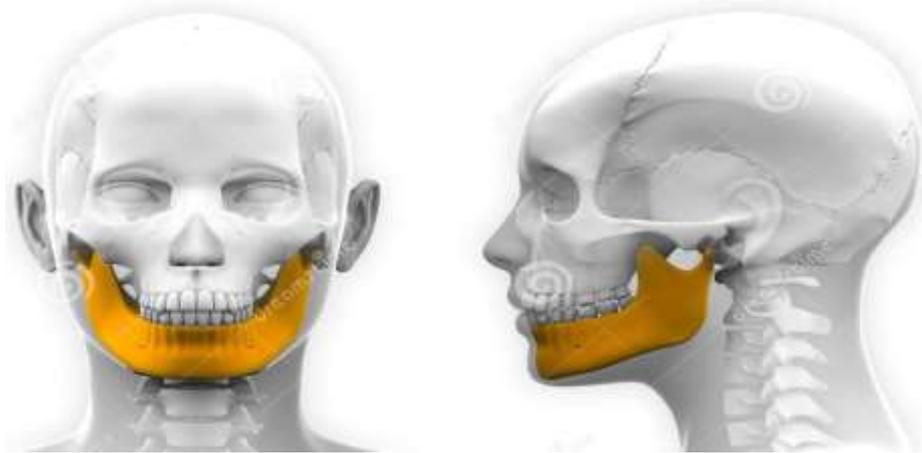


Figura 1. Anatomia da mandíbula. Fonte: Kenhub, 2021.

A mandíbula é composta por duas hemimandíbulas unidas na linha média por uma sínfise vertical. As hemimandíbulas se fundem para formar um único osso aos 2 anos de idade. Cada hemimandíbula é composta por um corpo horizontal com uma extensão vertical posterior denominada ramo (JÚNIOR et al., 2017).



Figura 2. Anatomia da maxila. Posição anatômica - Anteriormente: espinha nasal; Cranialmente: processo frontal lateralmente: processo zigomático; Corpo; Seio Maxilar: grande cavidade piramidal dentro do corpo da maxila; Forame Infraorbitário: serve como uma passagem para os vasos e nervo infraorbitais; Face Orbital: forma a maior parte do

soalho da órbita. Fonte: Kenhub, 2021.

3.2 Associação entre osteonecrose da mandíbula e uso do bisfosfonato

O osso necrótico pode permanecer assintomático por um período prolongado ou pode se tornar sintomático principalmente devido à inflamação localizada dos tecidos moles. Os sintomas mais comuns são dor, edema do tecido circundante, e ritema, infecção óssea necrótica, supuração e perda de dentes. As comorbidades incluem ulceração tecidual, tratos sinusais intra e extraorais e formação de fístula e, em poucos casos, está associada ao comprometimento da função nervosa (OLIVEIRA et al., 2016).



Figura 3. Osso necrótico exposto na maxila anterior esquerda.

Fonte: Ribeiro et al., 2011.

Alguns pacientes apresentaram sensibilidade nervosa alterada devido à compressão do feixe neurovascular. Pode ocorrer parestesia ou mesmo anestesia do ramo associado do nervo trigêmeo. Um importante sintoma inicial de OM induzida por BFs pode ser facilmente detectado é a hipoestesia ou anestesia do lábio inferior. A sinusite maxilar crônica em pacientes com envolvimento ósseo maxilar e fratura patológica em pacientes edêntulos com implantes orais pode ser outra complicação associada (RIBEIRO et al., 2011).

Radiograficamente, a OM induzida por BFs pode variar de nenhuma alteração a radiolucências ou radiopacidades variadas. As lesões osteolíticas frequentemente vistas podem parecer menos ou mais radiodensas, proporcionando uma aparência radiográfica semelhante à das metástases ósseas. A aparência radiográfica da OM da mandíbula pode incluir morfologia óssea alterada, densidade óssea aumentada, sequestro ou formação óssea

periosteal. Os sintomas podem ser espontâneos ou após cirurgia dentoalveolar, em regiões edêntulas da mandíbula ou em locais de exostoses em pacientes oncológicos (CONTE NETO et al., 2011).

A OM associada a bifosfonatos foi descrito pela primeira vez em 2003, por meio de relatos de séries de casos, principalmente com o uso de zolendronato e pamidronato intravenosos em indicações oncológicas. É o resultado da incapacidade do osso de aumentar o turnover em certas circunstâncias, como mastigação, manipulação ou infecções dentárias, que requerem uma maior reserva óssea funcional (ANDRADE, 2021).

Para Santos e Sobrinho (2020), uma definição operacional de osteonecrose da mandíbula é primordial diferenciá-lo de outras patologias com exposições ósseas implicada nas seguintes condições:

1. Uso atual ou tratamento anterior com bisfosfonatos;
2. Osso necrótico exposto na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas;
3. Sem radiação mandibular.

Em pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos radiografia panorâmica da mandíbula (figura 4) revela áreas de esclerose, destruição, sequestro ou fraturas patológicas. Os alvéolos dentais atrasados ou persistentes após a extração também podem ser revelados nesses pacientes (SOUZA JUNIOR et al., 2020).



Figura 4. Radiografia Panorâmica. Ribeiro et al., 2011

A radiografia panorâmica mostrou área sugestiva de necrose óssea com radiopacidade irregular na região de pré-molares e molares direita da mandíbula. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também podem ser benéficas na avaliação da osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos (ANDRADE, 2021).

Na realização de um diagnóstico diferencial é preciso excluir patologias como osteíte alveolar, sinusite, gengivite e periodontite, cárie, patologia periapical e alterações da articulação temporomandibular, excluindo qualquer malignidade primária, lesão óssea benigna, osteomielite ou lesão metastática por biópsia, quando indicado (SOUZA JUNIOR et al., 2020).

3.2.1. Sintomatologia

É importante ressaltar que a sintomatologia referida pelos pacientes acometidos é, segundo os relatos descritos na literatura, dor, edema, halitose. Geralmente as queixas são relatadas com dor intensa, mobilidade e secreção periodontal com tempo de evolução superior a 3 meses que culmina com extração dentária e evolui para área de exposição óssea local (WAN et al., 2020).

1687

Um estudo realizado em 2004, que observou 63 casos de osteonecrose dos maxilares relacionada com o uso dos bisfosfonatos, descreveu que 90% dos pacientes foram submetidos ao tratamento via intravenosa (seja pamidronato 90mg ou ácido zoledrônico 4 mg), sendo que 45% dos casos possuíam diagnóstico de MM e mais de 30% com cancro de mama (ZANATA et al., 2014).

3.2.2 Fatores de risco

Os estudos sobre OM associados ao BFs revelam que os fatores de risco são múltiplos e estão sempre relacionados, entre eles tem-se:

a) Relação a drogas: Potência do bisfosfonato, os nitrogênios são os mais poderosos, sendo o zoledronato o mais eficaz (SILVA e RODRIGUEZ, 2019). Via de administração: O Comitê de Especialistas da Associação Americana de Cirurgiões Buciais e Maxilofaciais (AAOMS) indica que, embora haja pouca informação sobre os bifosfonatos IV na osteoporose, com base na

dose e menor frequência de uso, acreditam que o risco de desenvolver OM pode ser equivalente e ainda menos do que a terapia oral para a osteoporose (WAN et al., 2020). Dose acumulada e duração da terapia. Relação exponencial entre o tamanho do osso exposto e a duração do uso.

O tempo durante o qual o paciente toma o bisfosfonato é o fator crítico. Todos os pacientes que desenvolveram osteonecrose tomaram bisfosfonato oral por mais de 3 anos, na maioria dos casos evoluiu após 5 anos de exposição, portanto, a incidência e a gravidade aumentam linearmente com exposições superiores a 3 anos. Esse intervalo de tempo deve ser reduzido na presença de certas comorbidades, como o uso crônico de corticosteroides. Para a via intravenosa, uma exposição média de 9,3 meses é necessária para o ácido zolendrônico e 14 meses para o pamidronato (SILVA e RODRIGUEZ, 2019).

b) Relacionado a fatores locais: Cirurgia dentoalveolar. Incluindo, mas não limitando ao aumento da crista óssea, extrações, colocação de implantes dentários, cirurgia periapical e periodontal envolvendo dano ósseo. Nesses casos, se o paciente está sendo tratado com bifosfonatos intravenosos, a probabilidade de desenvolver OM aumenta em 7 vezes. Anatomia local. As lesões aparecem na maxila e mais na mandíbula. As causas de predileção por essas áreas são várias: os ossos maxilares estão mais relacionados com o exterior, dos quais estão separados apenas pelo ligamento periodontal e um tecido conjuntivo periodontal denso $\leq 0,5$ mm. Isso significa que as vias de disseminação das infecções de origem odontogênica e periodontal marginal seguem, em muitos casos, a rota óssea. O revestimento fino da mucosa torna-os suscetíveis a vários fatores traumáticos (por exemplo, próteses inadequadas) que causam úlceras e comunicação do ambiente oral e ósseo. A irrigação é abundante (RAO et al., 2017).

As exigências mecânicas das mandíbulas implicam em uma alta renovação óssea, dez vezes maior do que os outros ossos. A região molar, a linha milo-hióidea, o toro lingual ou palatino são as partes mais afetadas. Os achados físicos podem incluir o seguinte: exposição óssea mandibular e/ou maxilar, fratura patológica, fístula oral-cutânea e infecção clínica (EGUIA et al., 2020).

3.3 Bifosfonatos

Os bisfosfonatos (BFs) foram sintetizados pela primeira vez em 1865 na Alemanha. Desde então, os BFs têm sido amplamente utilizados na indústria, em aplicações como

inibidores de corrosão e fertilizantes. Como essas drogas inibem a precipitação do carbonato de cálcio, seu uso como bloqueadores da reabsorção óssea tem sido fortemente defendido. Os BFs como alendronato, risedronato, ibandronato e

clodronato são usados para tratar várias patologias metabólicas e oncológicas que promovem a destruição do sistema esquelético (CARVALHO et al., 2018).

De acordo com Sales e Conceição (2020p. 100).

Os bisfosfonatos vêm sendo utilizados desde 1960 para o tratamento de doenças esqueléticas como: osteoporose, doença de Paget, hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e em casos de metástase óssea provocadas por câncer de mama, próstata e pulmão^{1,2}. Representam medicamentos similares ao ácido pirofosfórico, que no organismo encontra-se como pirofosfato que determinam a adesão á hidroxipatta, agindo como inibidor natural da reabsorção óssea^{3,4}. Esses fármacos agem ligando-se aos cristais de hidroxipatta e depositam-se na matriz óssea mineralizada por vários anos^{4,5}. Possuem capacidade de impedir a diferenciação e a atividade osteoclástica promovendo apoptose e assim evitando a perda de massa óssea, além de conter a característica antiangiogênica.

Segundo a literatura os BFs são divididos em duas categorias principais, ou seja, não nitrogenados e nitrogenados. Exemplos de BFs não nitrogenados são etidronato e clodronato, enquanto ácido zoledrônico, pamidronato e ibandronato são BFs nitrogenados. Essas variações encontradas na estrutura química dos bifosfonatos têm o propósito de aumentar a seletividade óssea, potencializar, adequar a seletividade e diminuir a toxicidade dos bifosfonatos (**quadro 1**).

Quadro 1. Classificação dos Bifosfonatos.

Classificação	
Bifosfonatos de primeira geração	Compostos não nitrogenados: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etidronato ✓ Clodronato ✓ Tiludronato
Bifosfonatos de segunda e terceira geração	Compostos nitrogenados: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alendronato ✓ Risedronato ✓ Ibandronato ✓ Pamidronato ✓ Zoledronato

Fonte: Andrade, 2021.

Segundo Cherubini et al., (2006, p. 26),

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos. Recentemente, vem sendo identificada uma forte relação entre a utilização crônica desses medicamentos e a osteonecrose dos maxilares⁹. Esta patologia caracteriza-se pela incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dentária e periodontalio. Isso ocorre em virtude da microbiota da cavidade bucal, bem como da sua exposição frequente ao ambiente externo decorrente dos procedimentos dentários, tornando-os, dessa forma, mais sujeitos a infecções.

Os bisfosfonatos são libertados das superfícies ósseas em pH ácido, originando um aumento da concentração local. Na cavidade oral (figura 5), ambientes ácidos são comuns, principalmente em quadros de periodontite, lesões cariosas extensas com envolvimento endodôntico e procedimentos cirúrgicos como extrações dentárias ou inserção de implantes (CARVALHO et al., 2018).



Figura 5. Aspecto da cavidade bucal com a osteonecrose.

Fonte: Zanata et al., 2014.

É concebível que derivados específicos de bisfosfonatos excedem os níveis tóxicos em resposta a uma acidificação prolongada ou localizada, que pode provocar osteonecrose. Estes processos também podem ocorrer após alterações menores, tais como úlceras por pressão ou micro trauma (CARVALHO et al., 2018).

Quadro 2. Características clínicas e comerciais das drogas associada a osteonecrose dos maxilares.

Classe farmacológica	Ano de aprovação pela FDA (2; 35)	Comercializado no Brasil	Potência antirresorptiva (Hamadeh et al, 2015)	Nomes comerciais (laboratório)	Via de administração	Indicações
Bisfosfonatos que não contém nitrogênio						
Etidronato	1977	Não	1	Didronel (Procter & Gamble)	Oral	Osteoporose Doença de Paget
Clodronato	Não aprovada pela FDA Canadá (1992), Europa (1985)	Sim	10	Bonefós (Bayer) Ostac (Asta)	Intravenoso	Hipercalemia vinculada a malignidade Mieloma múltiplo
Tiludronato	1997	Não	10	Skelid (Aventis)	Oral	Doença de Paget
Alquilamino bisfosfonatos						
Pamidronato	1991	Sim	100	Aredia (Novartis),	Intravenoso	Hipercalemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Doença de Paget.
Alendronato	1995	Sim	100-1000	Fosamax (Msd), Alendronato de sódio (Legrand, Biosintética, Sandoz, Germed, Nova Química, Brainfarma, Biolan Sanus), Bonalen (União Química), Minusorb (UCI Farma), Cleveron (Trb Pharma), 1691 Ostenan (Marjan), Bonagran (Legrand), Ostra T (Teuto), Ossomax (Globo), Alenost (Wyeth), Endrostan (Delta), Ostelox (Melcon), Boneprev (Sandoz), Osteoral (Aché), Osteoform (EMS), Alendil (Farmoquímica), Alendrus	Oral	Osteoporose Doença de Paget. Osteogênese imperfeita da infância.

				(Brainfarma), Alendósseo (EMS), Endronax (Solvay Farm), Terost (Bio Ativus).		
Ibandronato	2005	Sim	1000-10000	Boniva/Bonviva (Roche), Ibandronato de sódio (Aché).	Oral	Osteoporose
Bifosfonatos que contem nitrogênio						
Risendronato	1998	Sim	1000-10000	Actonel (Aventis), Osteotrat (Aché), Risedronato sódico (Prati, Donaduzzi, Biossintética, EMS, Sigma Pharma, Germed Legrand).	Via oral	Osteoporose (Doença de Paget)
Zoledronato	2001	Sim	>10000	Zometa (Novartis), Ácido Zoledrônico (Eurofarma, TKS), Zolibbs (Libbs), Zobone (TKS), Blaztere (Dr. Reddy's), Aclasta (Novartis), Reclast (Novartis).	Intravenoso	Hipercalemia inculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Osteoporose Doença de Paget.
Outros antirresorptivos						
Denosumab	2010	Sim	Similar ao zolendronato	Prolia (GlaxoSmithKline), Xgeva (Amgen)	Subcutâneo	Osteoporose Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de câncer de próstata ou de mama Prevenção de metástase óssea de

						tumores sólidos. Tumor ósseo de células gigantes.
Antiangiogênicos						
Bevacizumab	2004	Sim		Avastin (Roche)	Intravenoso	Câncer colo-retal, pulmão,, mama e rins metastático Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal.
Sunitinib	2006	Sim		Sutent (Pfiser)	Oral	Carcinoma de células renais avançado Tumores estromais gastrointestinais Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado
Lenalidomida	2005	Sim		Revlimid (Celgene)	Oral	Mieloma múltiplo Síndrome mielodisplásica Tratamento da reação hansênica do tipo eritematosa nodoso ou tipo II Úlcera aftosa - associada a imunodeficiência Doença do enxerto contra hospedeiro

Fonte: Carvalho et al., 2018.

A OM da mandíbula é relatada principalmente com o uso de BFs contendo nitrogênio mais potentes, como ácido zoledrônico e pamidronato. A incidência é maior com o ácido zoledrônico devido a uma maior redução dos produtos de degradação do colágeno tipo I (N-telopeptídeo), causando uma atividade antirreabsortiva mais forte, levando a uma diminuição na renovação óssea (IZQUIERDO et al., 2012).

A incidência de OM está relacionada à dose e duração dos BFs e aumenta com uma dose mais alta de BFs potentes sendo administrados por um período mais longo. De acordo com os dados relatados, o uso cauteloso de ácido zoledrônico e pamidronato é necessário após 2 anos. O risco de necrose óssea com terapia BFs variou de mais de 1% em 12 meses a 11% em 4 anos e com ácido zoledrônico sozinho, o risco de 1% no primeiro ano aumentou para 21% em 3 anos. Devido ao acúmulo mais lento de BFs orais, nenhum osso clinicamente exposto aparece até após 3 anos de exposição e a incidência e a gravidade aumentam a cada ano adicional de uso do medicamento (CHERUBINI et al., 2006).

3.3.1 Etiologia (Mecanismo de ação do bisfosfonatos)

BFs interrompe o ciclo de remodelação óssea, reduzindo a sobrevivência e função dos osteoclastos. Os BFs se acumulam no local da formação óssea ativa e são internalizados pelos osteoclastos, o que torna o osso resistente à dissolução pelos osteoclastos, reduz a sobrevivência dos osteoclastos e modula a sinalização de osteoblastos para osteoclastos. Os osteoclastos têm uma vida útil de 150 dias. Os osteoclastos reabsorvem a matriz mineral óssea e liberam proteína morfogênica óssea (PMO) e fatores de crescimento semelhantes à insulina. Induz as células-tronco a se diferenciarem em osteoblastos e formar uma nova matriz óssea (OLIVEIRA et al., 2016).

Sem reabsorção e formação de osso novo, o osso velho sobrevive além de sua vida útil e a rede capilar no osso não é mantida, levando à necrose avascular da mandíbula. Além disso, os BFs de alta potência podem levar à necrose pela toxicidade dos tecidos moles junto com as células do osso, o que é ainda mais complicado pela infecção. Devido à cicatrização alterada da ferida, o fechamento epitelial retardado de uma abertura da mucosa na boca causa infecção crônica e necrose óssea. Até o momento, não há evidências de estudos controlados prospectivos que mostrem a relação entre os BFs e o OM da mandíbula (CONTE-NETO et al., 2011).

3.3.2 Epidemiologia

Os dados prospectivos sobre a incidência de OM da mandíbula são limitados e se baseiam principalmente em estudos retrospectivos e relatos de casos com tamanhos de amostra limitados devido à menor frequência de eventos e apenas recente atenção generalizada da condição. A probabilidade de OM associado à PA da mandíbula depende do tipo de PA, duração e dosagem da pressão arterial (PA) envolvida, condição inicial para a qual a terapia de PA é administrada e o local envolvido (CARVALHO et al., 2018).

OM de mandíbula induzida por BFs ocorre com mais frequência na mandíbula do que na maxila e quase sempre começa no osso alveolar devido à sua maior taxa de renovação óssea. É o resultado de uma maior dependência da remodelação relacionada aos osteoclastos devido à oclusão e às forças de pressão e tensão do uso da dentadura. Os locais mais comuns são locais dentoalveolares que não cicatrizam, toros palatinos e mandibulares traumatizados e partes expostas da crista milo-hióidea (CUNHA et al., 2019).

A incidência de OM da mandíbula induzida por BP aumenta com: BFs contendo nitrogênio mais potentes; alta dosagem e maior duração; pacientes oncológicos com metástases ósseas e em áreas com alta taxa de renovação óssea, como o osso alveolar da mandíbula (VARELA, 2017).

1695

3.3.3 Fatores de risco associados BFs.

Para Wan et al., (2020), vários fatores aumentam o risco de desenvolver OM com o uso de BFs, entre eles:

- ✓ Procedimentos cirúrgicos invasivos como extrações dentárias, cirurgia periodontal, apicoectomia, colocação de implante oral, abscesso, hiperoclusão, inflamação periodontal e uso de dentaduras aumentam a taxa de remodelação óssea e o risco de OM;

- ✓ Comorbidades como câncer, pacientes tratados com quimioterapia, níveis baixos de hemoglobina, diabetes mellitus, diálise renal, hipertensão, hiperlipidemia e hipercolesterolemia;

- ✓ Medicamentos concomitantes como o uso de corticosteroides, drogas bloqueadoras de H₂ causando aumento da absorção de PA, agentes

antiangiogênicos, particularmente sunitinibe e bevacizumabe, eritropoietina e terapia com ciclofosfamida;

Infecção: ainda não está claro se a OM precede ou segue a infecção. A presença de bactérias e agregados polimorfonucleares e microfílmes bacterianos no tecido circundante foi associada à reabsorção osteoclástica ativa do osso e necrose. Os BFs inibem a proliferação e a viabilidade dos queratinócitos orais que danificam a integridade da mucosa oral e aumentam o risco de infecção. Além disso, os BFs ativam células T gama e delta, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e posterior depleção das células T, prejudicando a resposta imune à infecção;

Predisposição genética: Observa-se que o polimorfismo na farnesil pirofosfato sintase ou codificação CYP2C8 para uma enzima do citocromo P450 predispõe alguns indivíduos a BFs associados a ON de mandíbula no mieloma múltiplo. CYP2C8 está, portanto, envolvido na via biológica dessa reação adversa a medicamentos. Como os BFs não são metabolizados e excretados intactos, o envolvimento das enzimas metabolizadoras de drogas em reações indesejáveis às drogas é um golpe. Outros fatores de risco incluem o aumento da idade, o uso de álcool e tabaco.

3.3.4 Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico é muito claro, direcionado pela anamnese, a história da patologia oncológica ou administração de BFs. Lesões clinicamente evidentes são confirmadas por meio de radiografias convencionais mostrando sequestros radiopacos, que geralmente são redondos com radiolucências periféricas irregulares (FERREIRA et al., 2017).

As imagens radiológicas e de medicina nuclear podem ser valiosas no reconhecimento e definição de lesões ósseas em pacientes submetidos à terapia com BFs. Nas fases iniciais, as manifestações radiográficas não são detectadas; no entanto, à medida que a doença progride, a osteonecrose da mandíbula pode se tornar prontamente identificável nas radiografias. Quando a OM é estabelecida, uma área osteolítica mal definida é vista junto com destruição cortical, perda de trabeculação esponjosa e uma diminuição na densidade óssea (semelhante aos achados radiológicos de osteomielite). A osteonecrose precoce restrita a pequenas áreas de exposição óssea (<1 cm) pode ser indetectável em radiografias panorâmicas;

No entanto, os sinais de destruição óssea decorrentes desse processo podem ser

reconhecidos na tomografia computadorizada (figura 6 e 7) (EGUIA et al., 2020).



Figura 6. Tomografia computadorizada (corte coronal) evidenciando os limites da lesão. Fonte: Zanata et al., 2014.

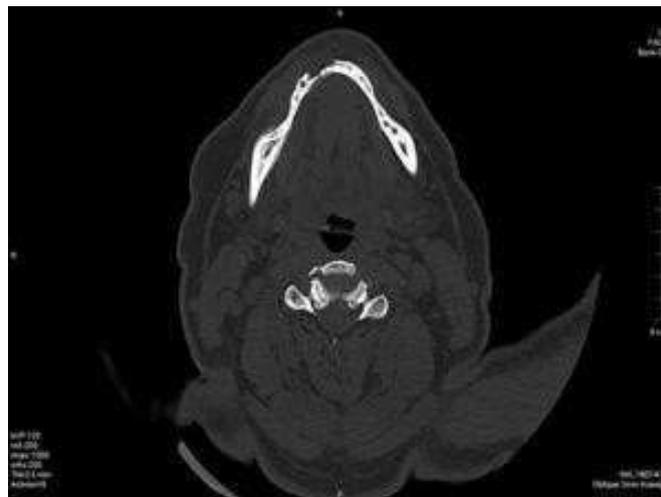


Figura 7. Tomografia computadorizada (corte axial) evidenciando o processo inflamatório/infeccioso. Fonte: Zanata et al., 2014.

A tomografia computadorizada (TC) pode permitir uma maior definição dos focos necróticos e sua relação com as estruturas anatómicas vizinhas, possibilitando quantificar o estado da esclerose óssea. No entanto, a TC pode não ser útil no estadiamento de pacientes assintomáticos. A identificação precoce da ON associada à BP pode ser muito desafiadora, mas é importante para a prevenção de doenças e o atendimento ao paciente (OLIVEIRA et al., 2016).

TC e TC de feixe cônico (TCFC), fornece imagens tridimensionais do osso esponjoso e cortical envolvido e pode identificar regiões osteoscleróticas e osteolíticas. A tomografia computadorizada pode avaliar a presença de sequestro e reação óssea periosteal e a integridade das estruturas vitais adjacentes. Trato de fístula potencial, erosão cortical e cicatrização incompleta do alvéolo de extração também podem ser observados (SALES e CONCEIÇÃO, 2020).

O estágio inicial da MO da mandíbula pode não ser detectado, mas a avaliação das diferenças ósseas corticais e trabeculares no local sintomático pode auxiliar no diagnóstico da doença. Achados semelhantes nas áreas osteonecróticas como a tomografia computadorizada, mas fornece menor radiação e tem maior resolução espacial com melhor qualidade de imagem, particularmente para o osso esponjoso em um pequeno campo de visão. A principal limitação são os detalhes inadequados dos tecidos moles devido à baixa resolução de contraste. Os achados de imagem da TCFC incluem aumento da densidade óssea cortical e erosões, formação de sequestro, reação óssea periosteal e osteólise (SILVA e RODRIGUEZ, 2019).

A RM pode ser o método de escolha para detectar as alterações iniciais da medula óssea e dos tecidos moles ao redor da área osteonecrótica. A avaliação da alteração óssea por ressonância magnética é semelhante à imagem de TC. Um dos achados consistentes da ressonância magnética é a diminuição da intensidade do sinal da medula óssea nas imagens ponderadas em T-1, resultante da morte celular progressiva e da resposta do hospedeiro por meio de reparo, ou seja, edema (FERREIRA e PEREIRA, 2017).

Observa-se realce irregular de gadolínio ao redor das lesões osteolíticas. Não realce em regiões de isquemia, especialmente em sequências ponderadas em T-1, baixa intensidade de sinal em áreas de fibrose e esclerose em ambas as imagens ponderadas em T-1 e T-2 e aumento da intensidade de sinal ao longo do osso doente não exposto. No entanto, a ressonância magnética pode não demonstrar toda a extensão das alterações ósseas e pode fornecer um diagnóstico falso-positivo (COSTA et al., 2019).

Imagem nuclear com cintilografia óssea: a cintilografia com radioisótopo tem alta sensibilidade para diagnosticar doença precoce e isquêmica. Sua sensibilidade depende do estágio da lesão osteonecrótica e da alteração da vascularização. Mostracaptação aumentada de radionuclídeos nas áreas circundantes com aumento da perfusão e acúmulo de sangue,

proporcionando a localização mais precisa das áreas, osteonecroticas. As desvantagens primárias incluem exposição significativa à radiação, procedimento demorado e baixa resolução, o que às vezes torna difícil distinguir entre processos inflamatórios e metastáticos e entre lesões osteolíticas em cura e lesões osteoblásticas em progressão (SALES e CONCEIÇÃO, 2020).

Tomografia por emissão de pósitrons: PET usando F-18 fluoreto e F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) traçadores é usado para avaliação do paciente. Esta técnica não é considerada útil devido à baixa resolução e alta dosagem de radiação associada. Tomografia de coerência óptica: Esta técnica usa a luz de diferentes comprimentos de onda para ditar a profundidade de penetração e a resolução. Não usa radiações ionizantes, mas a profundidade de penetração e a birrefringência causam artefatos de imagem, o que é uma grande desvantagem. Abordagens combinatórias como o uso de TCFC com cintilografia para o diagnóstico de osteomielite ou o uso de agentes de contraste com ressonância magnética, imagens sequenciais e a manipulação de planos de imagem podem ser medidas úteis para diagnosticar estágios precoces ou pré-clínico (FERREIRA e PEREIRA, 2017).

Na ausência de osso exposto, o diagnóstico diferencial inclui condições como patose periodontal e periapical, sinusite, gengivite ou mucosite, disfunções temporomandibulares, osteomielite, tumores ósseos metastáticos, osteonecrose induzida por neuralgia e osteorradionecrose. O diagnóstico diferencial para condições incluindo osso exposto, mas sem o uso de BP, são displasia óssea de cimento com sequestro secundário, trauma, osteomielite infecciosa, osteonecrose após infecção por Herpes zoster ou periodontite ulcerativa necrosante associada ao HIV (WAN et al., 2020).

3.3.5 Tratamento da OM relacionada ao bisfosfonato

O manejo não cirúrgico da osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato pode consistir no seguinte: enxaguantes antimicrobianos; antibióticos sistêmicos; antifúngicos sistêmicos ou tópicos; descontinuação da terapia com bisfosfonatos; sem terapia dentária ou terapia dentária minimamente invasiva (ou seja, terapia de canal em vez de extração (SOUZA et al., 2018).

O tratamento depende de muitas variáveis como idade, sexo, estágio da doença e tamanho da lesão, comorbidades presentes, exposição ao medicamento, entre outros, mas

como sua influência no curso da doença e na resposta ao tratamento não é conhecida, o julgamento clínico orienta a abordagem do tratamento. Outros fatores importantes são o prognóstico, a qualidade de vida e a expectativa e capacidade de um indivíduo para lidar com a doença. Não há diretrizes baseadas em evidências para o tratamento de OM da mandíbula induzida por BFs atualmente, mas o objetivo do tratamento é aliviar a dor, controlar a infecção e estabilizar a progressão do osso exposto (SOUZA et al., 2018).

a) Terapia Conservadora: É a base do cuidado e pode fornecer alívio sintomático em longo prazo. Controle da dor e higiene bucal ideal, incluindo cuidados domiciliares diligentes e visitas regulares ao dentista (FERREIRA e PEREIRA, 2017).

Eliminação de infecção e doença dentária ativa, uso de enxágue antimicrobiano oral de digluconato de clorexidina 0,12% e antibioticoterapia sistêmica [61] [62] [63] Penicilina VK, 500 mg, 4 vezes ao dia é o antibiótico de escolha, pois esta formulação de penicilina não é tóxica e pode ser usada por longo prazo sem superinfecção e desenvolvimento de candidíase. Se o uso de antibióticos por um longo prazo for uma preocupação, ele pode ser usado apenas durante episódios de dor. Se o paciente for alérgico a penicilina, então levofloxacina, 500 mg, uma vez ao dia é a melhor alternativa. Alternativas incluem doxiciclina, 100 mg por dia ou azitromicina, 250 mg por dia. No entanto, Levaquin e Zithromax devem ser usados por apenas 21 dias ou menos devido ao seu potencial para aumentar as enzimas hepáticas e outros efeitos colaterais potenciais. Se este protocolo de antibiótico não funcionar bem, a adição de 500 mg de metronidazol 3 vezes ao dia por 10 dias aumenta o controle (COSTA et al., 2019).

É relatado que a cicatrização de feridas ósseas na cavidade oral é facilitada pela teriparatida. A teriparatida não é recomendada para pacientes com baixo risco de NO de mandíbula ou fratura, mas adicioná-la ao regime de tratamento do paciente com osteoporose com OM estabelecida pode beneficiá-los. Mesma abordagem não é recomendada para um paciente com câncer ou que recebeu radiação esquelética ou para aquele que tem metástase óssea ativa, pois esses pacientes têm risco de desenvolvimento ou avanço de neoplasias ósseas. Deve-se reduzir o contato da prótese oral, por exemplo, próteses artificiais com o osso exposto (FERREIRA e PEREIRA, 2017).

Após pesar a relação risco-benefício. Os resultados do teste repetido são obtidos após 6 meses (figura 8) ao medicamento. Alguns casos se resolvem com o valor acima de

150 pg/ml, e muitos mostram sinais clínicos e radiográficos de melhora conforme ocorre a separação do osso necrótico do osso saudável, que é seguida por sequestro e desbridamento. A maioria dos casos de OM induzidos são resolvidos pelo protocolo guiado por fragmento telopeptídeo C-terminal (CTX). O acompanhamento regular é necessário para manter o valor de CTX acima de 150pg/ml usando esquemas de medicamentos incrementais e medicamentos alternativos.



Figura 8. A-C. Fotografia clínica e imagem panorâmica no controle clínico de 6 meses. Fonte: Ribeiro et al., 2011.

b) Terapia Cirúrgica

A intervenção cirúrgica para osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos permanece limitada devido à capacidade prejudicada do osso para cicatrizar. O desbridamento cirúrgico ou ressecção é usado em pacientes com a forma de estágio III da doença. A falta de melhora sintomática ou radiográfica com várias modalidades de tratamento indica defeito ósseo permanente e necessidade de intervenção cirúrgica (SOUZA JUNIOR et al., 2020).

Ostectomia da área afetada com margens de ressecção estendendo-se até o osso saudável adjacente, juntamente com fechamento de tecido mole sem tensão, sem bordas afiadas subjacentes que poderiam levar à ruptura da mucosa. Em pacientes com fraturas patológicas ou doença que se estende ao seio nasal ou borda inferior da mandíbula ou se a ostectomia levar a defeito de descontinuidade, enxerto de tecido composto microvascular e procedimentos de reconstrução devem ser considerados (SALES e CONCEIÇÃO, 2020).

c) Terapia Experimental

As várias abordagens de tratamento incluídas são o uso de oxigênio hiperbárico, transplante intralesional de células-tronco da medula óssea, aplicação local de fator de crescimento derivado de plaquetas, terapia a laser de baixo nível, ou usá-los em combinação com desbridamento conservador e / ou cirúrgico, mas seu efeito no resultado do tratamento precisa de mais comprovação. As recomendações mais recentes defendem a abordagem de tratamento não cirúrgico devido à cicatrização prejudicada da ferida, mas poucos estudos incluíram ressecção radical para osso viável e fechamento hermético da ferida com tecido mole sendo a única abordagem curativa. A combinação de várias abordagens, como ressecção marginal, juntamente com o uso de fator de crescimento derivado de plaquetas, foi defendida por muitos estudos (MENEZES et al., 2021).

Avaliação da abordagem de tratamento, terapia conservadora e de suporte para controle de dor e infecção, terapia cirúrgica para defeitos ósseos permanentes e sequestro (SOUZA JUNIOR et al., 2020).

3.3.6 Recomendações antes de iniciar a terapia BP

São necessárias cerca de 4 a 6 doses mensais para ter efeitos significativos na consolidação óssea nos maxilares; recomenda-se, portanto, tomar medidas preventivas

durante este período. Exame dentário profilático juntamente com a manutenção de uma boa higiene oral e visitas regulares ao dentista é primordial (VARELA, 2017).

Educação do paciente em relação ao risco de terapia de BFs, incluindo OM da mandíbula, seus sinais e sintomas e os fatores de risco de desenvolver OM da mandíbula. Desenvolver um plano de tratamento odontológico com foco na correção de condições patológicas e estabilização da dentição para evitar a necessidade de procedimentos invasivos após o início da terapia com BFs. Dentes irrecuperáveis, com abscesso e comprometidos periodontalmente, juntamente com aqueles com falha de preenchimento do canal radicular, devem ser extraídos (MENEZES et al., 2021).

Tratar a doença periodontal e a inflamação salvando os dentes tratáveis. Em relação à higiene doméstica e à automanutenção, procedimentos restauradores e protéticos podem ser realizados posteriormente, mas a colocação de implantes dentários e o tratamento ortodôntico não são recomendados. No entanto, os pacientes em BFs para osteoporose atualmente não são contraindicados para a colocação de implantes, mas o consentimento informado e a documentação apropriados são recomendados SALES e CONCEIÇÃO, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância de uma boa anamnese e da anamnese auxilia muito o profissional de saúde no diagnóstico correto das lesões de BRONJ. Alertar os pacientes sobre os cuidados necessários e as potenciais manifestações orais, muitas vezes esquecidas ou ignoradas, e manter uma relação profissional com o médico acompanhante e / ou oncologista são essenciais para o bom manejo clínico dos pacientes em PA. Todos os profissionais de saúde devem orientar os pacientes em uso de PB no sentido de que a boa saúde bucal deve ser mantida por todos os meios, pois o tratamento cirúrgico oral pode levar ao BRONJ. Para aqueles pacientes em uso de BFs, mas que não experimentaram BRONJ, medidas preventivas devem ser tomadas, pois a condição pode aparecer até uma década após o início da terapia. Higiene oral adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, P. **Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de bifosfonatos.**

<https://www.sanarsaude.com/portal/carreiras/artigos-noticias/colunista-odontologia-osteonecrose-dos-maxilares-induzida-pelo-uso-de-bifosfonatos>. Acesso em junho de 2021.

CARVALHO, L.N.V.; DUARTE, N.T; FIGUEIREDO, M.A.; ORTEGA, K.L.

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES odontol.** [online]. 2018, vol.31, n.2, pp.48-63.

CUNHA, K.S.; LIPPERT, V.F.; BALDINO, M.; DREYER, J.W.; CUNHA, R.M.

Alternativa de tratamento reabilitador para pacientes em uso de bisfosfonato intravenoso: relato de caso clínico. **Revista Odontológica de Araçatuba.** 2019;40(1):29-34.

CHERUBINI, K.; GEGLER, A.; FIGUEIREDO, M.A.; YURGEL, L.S.; AZAMBUJA, A.A.

Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos.

Revista Brasileira de Cancerologia. 2006; 52(1): 25-31

CONTE-NETO, N.; BASTOS, A.S.; SPOLIDORIO, L.C.; MARCANTONIO, R.A.;

MARCANTONIO E. Oral osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonato na artrite reumatoide pacientes: uma discussão crítica e dois relatos de caso. **Head Face Med** [Internet]. 2011;7(1):7.

1704

COSTA, L.L.R.; MENDES, T.M.; SANTOS, L.S.; MENDES, P.H.C. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. **Rev da Universidade Vale do Rio Verde.** 2019;17(1):1-8.

EGUIA A, BAGÁN-DEBÓN L, CARDONA F. Revisão e atualização sobre drogas relacionadas com o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula. **Medicina Oral, Patologia Oral e Cirurgia Bucal.** 2020 Jan;25(1):71-83.

FERREIRA GE, PEREIRA CGM, PEREIRA GD, SÁ GR, ALVES LSA, OLIVEIRA E, ET AL. Uso de bisfosfonato em idosos: complicações e condutas em odontologia. **Rev Intercâmbio.** 2017;10(1):137- 153.

IZQUIERDO, C.M.; OLIVEIRA, M.G.; WEBER, J.B.B. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico - revisão de literatura. **RFO UPF** [online]. vol.16,n.3, pp. 347-352. ISSN 1413-4012.

JÚNIOR AACP, MACEDO LM, MOREIRA LIR, ALVES JFCS, LACERDA JCT.

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Cir. Traumatol. Bucco-Maxilo-Fac.** 2017;17(1):40-45.

KENHUB. **Anatomia da mandíbula e da maxila.** Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/a-mandibula>. Acesso em junho de 2021.

LUCIANO, D, M.A.; DOMINGUETE, M.H.L. Osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonato. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde.** 2018;16(1):1-12.

OLIVEIRA C, BRIZENO L, DE SOUSA F, MOTA M, ALVES A. Osteonecrose da mandíbula induzido pelo ativador do receptor do ligante B do fator nuclear kappa (Denosumab) - Análise. **Med Oral Patol Oral e Cir Bucal.** 2016; 21 (4): 431-9.

PASSERI, L.A.; BÉRTOLO, M.B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol.** 2011;51(4):401-407.

RAO, N.J.; WANG, J.Y.; YU, R.Q.; LEUNG, Y.Y.; ZHENG, L.W. Papel das doenças periapicais em Osteonecrose das Mandíbulas Relacionada a Medicamentos. **BiomedRes Int.** 2017; 1-8.

RIBEIRO, R.C.; VITORINO, N.S.; FREITAS, P.H.L.; SOUZA, R.C.N.; CAMPOS SOBRINHO, A.L.P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **JDent Public Health.** 2020;11(1):25-32.

1705

SALES, K.O.; CONCEIÇÃO, L.S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Uma revisão de literatura. **J Business Techn.** 2020;14(2).

SILVA. C.E.X.S.R., RODRIGUEZ A.C. **Osteonecrose dos maxilares.** In: **Kignel: Estomatologia bases do diagnóstico para o clínico geral.** 1ª edição. São Paulo: Santos; 2019.

SOUZA ES, SANTOS JJ, SANTANA LLB. Impactos associados ao uso prolongado de bisfosfonatos no tratamento da osteoporose em idosos. **Textura.** 2018;12(20):152- 161.

SOUZA JUNIOR, E.F.; SILVA, J.A.; SOARES, H.H.A. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: Relato De Caso. **Revista Ciência Plural.** 2020; 6(2):189-20

VARELA, K.M. **Identificação de fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos ao tratamento de câncer com bisfosfonatos.** [Dissertação de Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2017.

ZANATA, A.; FELIN, G.C.; BONA, M.C.; SAWAZAKI, R.; CONTO, F. Osteonecrose

mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo.

Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.
2014;55(2):115-20

WAN, J.T., SHEELEY, D.M., SOMERMAN, M.J. et al. Mitigando a osteonecrose da mandíbula (OM) por meio de atendimento odontológico preventivo e compreensão dorisco fatores. **Bone Res.** 2020; 8, 14: 1-12.