

# Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

Marisa Agostinho da Silva

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 27 de setembro de 2020

Marisa Agostinho da Silva

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

# Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

Trabalho realizado sob a Orientação de “Dr. Luís Miguel Moutinho da  
Silva Monteiro”

## Declaração de Integridade

*“Marisa Agostinho da Silva”*, aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração desta Dissertação intitulada *“Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos”*.

Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

-----  
O Autor



## Declaração do Orientador

Eu, “Luís Miguel Moutinho da Silva Monteiro”, com a categoria profissional de “Professor auxiliar” do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada “*Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos*”, da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “Marisa Agostinho da Silva”, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 27 de Setembro de 2020

-----

O Orientador



## Agradecimentos

Um especial obrigado aos meus pais que sem eles nada disto seria possível, por tornarem os meus sonhos realidade, por nunca desistirem de mim e por todos os valores que me transmitiram.

À minha melhor amiga Maria, pelo apoio incondicional e por ser a minha bússola sempre que estou perdida.

À minha amiga de coração, Vitória, por me dar toda a força que necessito e iluminar sempre o meu caminho.

À Ana por me ensinar o verdadeiro valor da amizade e por estar sempre ao meu lado.

À Bruna, pela mais bela amizade, por acreditar sempre em mim e pela positividade e energia com que me enche a vida.

Aos meus colegas de curso, que se tornaram os meus amigos, especialmente à Rafaela, ao Renato, ao Tiago, à Patrícia, à Catarina e à Inês, por terem tornado o meu percurso na faculdade muito mais belo e gratificante, e isso eu nunca vou esquecer.

Um obrigado a todos os professores que contribuíram para o meu crescimento educacional e também pessoal, que de alguma forma marcaram a minha vida.

Ao meu orientador, Dr. Luís Monteiro, pela ajuda, compreensão e dedicação.



## Resumo

**INTRODUÇÃO:** Os bifosfonatos são uma classe farmacológica que tem como objetivo prevenir a reabsorção óssea, e são prescritos para distúrbios ósseos como a osteoporose, metástases ósseas, doença de Paget, osteogénese imperfeita, entre outras. Como efeito adverso em 2003 surgiram os primeiros casos de osteonecrose, que se caracteriza pela exposição do osso necrótico que prevalece por oito semanas ou mais sem história prévia de radioterapia da cabeça e do pescoço.

**OBJETIVO:** O objetivo desta revisão narrativa é esclarecer questões sobre a temática, assim como as condições e riscos que um paciente tem de desenvolver osteonecrose dos maxilares, formas de abordar o doente e opções de tratamento.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, Scielo e Google académico, através das palavras-chave e critérios de inclusão e exclusão resultaram 39 artigos.

**DISCUSSÃO:** O risco de desenvolver osteonecrose está relacionado com fatores como o tipo de bifosfonatos, a via de administração, o tempo de exposição ao fármaco. O zoledronato é o fármaco que potencializa o aparecimento de osteonecrose através da via endovenosa. Fatores locais como exodontias, colocação de implantes dentários, cirurgia periapical, ou seja, procedimentos que envolvam o osso também aumentam o risco de osteonecrose. A mandíbula é mais afetada que a maxila, devido à sua anatomia, por apresentar uma maior densidade óssea e proeminências.

**CONCLUSÃO:** É de extrema relevância a necessidade de tratamentos dentários prévios ao doente antes de iniciar a terapia com bifosfonatos de modo a prevenir a osteonecrose. O papel do médico dentista é crucial para o diagnóstico desta condição, visto que é possível detetar em estados precoces.

Segundo a evidência científica existem vários tipos de tratamento para a osteonecrose, sendo que a combinação de vários apresentam maiores taxas de sucesso, em que a cirurgia combinada com antibióticos é o tratamento de eleição.

**PALAVRAS-CHAVE:** *“osteonecrose”, “bifosfonatos”, “maxilares”, “osteoporose”*



## Abstract

**INTRODUCTION:** Bisphosphonates are a pharmacological class that aims to prevent bone resorption, and are prescribed for bone disorders such as osteoporosis, bone metastases, Paget's disease, imperfect osteogenesis, among others. As an adverse effect in 2003, the first cases of osteonecrosis emerged, which is characterized by the exposure of the necrotic bone that prevails for eight weeks or more without a previous history of radiotherapy of the head and neck.

**OBJECTIVE:** The objective of this narrative review is to clarify questions about the theme, as well as the conditions and risks that a patient has of developing osteonecrosis of the jaws, ways of approaching the patient and treatment options.

**MATERIALS AND METHODS:** For the elaboration of this review, a search was carried out in the PubMed, Scielo and Google academic database, through the keywords and inclusion and exclusion criteria resulted in 39 articles.

**DISCUSSION:** The risk of developing osteonecrosis is related to factors such as the type of bisphosphonates, the route of administration, the time of exposure to the drug. Zoledronate is the drug that enhances the appearance of osteonecrosis through the intravenous route. Local factors such as extractions, placement of dental implants, periapical surgery, that is, procedures involving the bone also increase the risk of osteonecrosis. The mandible is more affected than the maxilla, due to its anatomy, as it presents a higher bone density and prominences.

**CONCLUSION:** It is extremely important the need for dental treatments prior to the patient before starting bisphosphonate therapy in order to prevent osteonecrosis. The role of the dentist is crucial for the diagnosis of this condition, since it is possible to detect it in early states.

According to scientific evidence, there are several types of treatment for osteonecrosis, with the combination of several having higher success rates, in which surgery combined with antibiotics is the treatment of choice.

**KEYWORDS:** "osteonecrosis", "bisphosphonates", "jaws", "osteoporosis"



## Índice

1- Introdução .....	1
2- Objetivos.....	2
3- Metodologia .....	2
4- Desenvolvimento.....	3
4.1- Bifosfonatos .....	3
4.1.1 Conceito.....	3
4.1.2- Perspectiva histórica.....	4
4.1.3- Estrutura química.....	4
4.1.4- Farmocodinâmica.....	5
4.1.5- Mecanismos de ação.....	6
4.1.6- Indicações terapêuticas.....	7
4.1.7- Efeitos secundários.....	8
4.2- Osteonecrose.....	10
4.2.1- Conceito.....	10
4.2.2- Epidemiologia e Patogénese.....	10
4.2.3- Sinais, sintomas e diagnóstico.....	11
4.2.4- Fatores de risco.....	12
4.2.5- Classificação e Estadiamento.....	13
4.2.6- Etiologia.....	14
4.2.7- Tratamento e Prevenção.....	14
4.2.8- Abordagem em medicina dentária.....	16
5- Conclusão.....	18
6- Bibliografia .....	19



## 1. Introdução

Os bifosfonatos têm sido utilizados desde 1960 para o tratamento de doenças ósseas com uma elevada taxa de reabsorção óssea, tais como a hipercalcemia neoplásica, Doença de Paget, metastização óssea, entre outras. Atualmente, são os fármacos de primeira linha para o tratamento e prevenção da osteoporose. <sup>(1,2)</sup>

São análogos da substância química designada pirofosfato, que é um inibidor natural da reabsorção óssea, porém esta substância sofre uma instantânea hidrólise enzimática no organismo não sendo utilizada para fins terapêuticos. Por essa razão modificou-se o átomo central de carbono por oxigénio (P-O-P) de modo a conceder à molécula resistência à hidrólise. <sup>(3,4)</sup>

Controlam a metabolização óssea através da ligação à hidroxiapatite da matriz óssea exposta, e como a concentração de bifosfonatos permanece por um elevado tempo no osso, inibem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. <sup>(3,5)</sup> A nível molecular, os bifosfonatos inibem a enzima farnesil difosfato sintase que consequentemente leva a modificações no citoesqueleto dos osteoclastos, diminuindo a sua ação na reabsorção e induz a apoptose das mesmas. <sup>(6)</sup>

A vasta utilização dos bifosfonatos e uma vez que a terapia é prolongada, surgiram os primeiros efeitos adversos tais como a osteonecrose dos maxilares, mialgia, fraturas atípicas, esofagite, estomatite e doenças inflamatórias oculares. <sup>(3,7)</sup>

A osteonecrose dos maxilares foi citada pela primeira vez em 2003 por Marx, que descreveu 36 casos de exposições ósseas na mandíbula e na maxila sem causa aparente, na qual não reagiram a tratamentos médicos e cirúrgicos, em pacientes a tomar pamidronato e zoledronato. Desde então a osteonecrose dos maxilares passou a ser identificada como uma doença grave com repercussões significativas na qualidade de vida dos pacientes. <sup>(1,7)</sup>

Marx mencionou as diferenças entre os bifosfonatos com nitrogénio, o pamidronato, zoledronato, o alendronato, risedronato e ibandronato, e os bifosfonatos sem nitrogénio, o etidronato, clodronato e tiludronato, referindo que os bifosfonatos com nitrogénio possuem um maior risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares por incorporarem um metabolismo

mais complexo que origina uma atividade prolongada e numa acumulação na matriz óssea. <sup>(2,7)</sup>

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* estabeleceu em 2007 o conceito de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos como a coexistência de três fatores: terapia com bifosfonatos atual ou antecedentes, lesão óssea necrótica na região da mandíbula ou da maxila que prevalece por oito semanas ou mais e sem história clínica de radioterapia na cabeça e pescoço. <sup>(1,2,8,9)</sup>

É imperativo que o médico dentista tenha os conhecimentos necessários à cerca desta temática assim como fatores, riscos e fármacos, passando por uma cautelosa anamnese, de modo a não realizar procedimentos que possam prejudicar a saúde do paciente, realizar o diagnóstico precoce da doença e garantir os melhores cuidados de saúde e tratamentos para o doente.

## **2. Objetivos**

Esta revisão narrativa tem como objetivo salientar os principais bifosfonatos que estão relacionados com o aparecimento da osteonecrose, o conceito de osteonecrose bem como os sinais, sintomas e diagnóstico, fatores de risco associados, as melhores opções terapêuticas, e por fim as abordagens ao doente com osteonecrose em medicina dentária.

## **3. Metodologia de pesquisa bibliográfica**

Para a concretização deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, Scielo e Google Académico, e foram selecionados artigos entre 1990 e 2019. As palavras-chaves foram: "osteonecrose", "bifosfonatos", "maxilares", "osteoporose", e os seus equivalentes em inglês.

Para os resultados desta pesquisa foram selecionados artigos relacionados com o tema considerando os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão incluem artigos publicados nos últimos 29 anos, em português, inglês e espanhol, tendo em conta o título, o resumo e artigos com o texto e informação disponível. Os critérios de exclusão passou por artigos não disponíveis para leitura e outros insignificativos para com o tema em questão, por conseguinte foram selecionados trinta e nove artigos para a elaboração deste trabalho.

## 4. Desenvolvimento

### 4.1. BIFOSFONATOS

#### 4.1.1) Conceito

Os bifosfonatos são um grupo de fármacos análogos do pirofosfato, que apresentam uma elevada afinidade com o tecido ósseo, inibindo a reabsorção óssea através da diminuição da atividade osteoclástica. São utilizados para o tratamento de inúmeros distúrbios ósseos nomeadamente a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia associada a neoplasias como o mieloma múltiplo e metástases ósseas secundárias a tumores da mama ou outros órgãos. <sup>(8,10)</sup>

### 4.1.2) Perspetiva histórica

O primeiro bifosfonato surgiu em 1897, sintetizado por químicos alemães, Von Baeyer e Hoffmann, com o objetivo de impedir o depósito de carbonato de cálcio nas chaminés. De seguida foram comercializados como agentes anti-corrosivos para remover o cálcio de inúmeras superfícies. <sup>(11,12)</sup>

Em 1960 verificou-se afinidade do bifosfonato com a matriz óssea, em que a percentagem de degradação dos cristais ósseos foi baixa por inibição da conversão de fosfato de cálcio amorfo em hidroxiapatite. <sup>(10,13)</sup>

Trinta anos depois, em 1990, foram introduzidos no mercado para a terapêutica da osteoporose pós-menopáusia e outras patologias osteolíticas. <sup>(10,13)</sup>

### 4.1.3) Estrutura química

Os bifosfonatos são análogos químicos do pirofosfato endógeno (P-C-P), um inibidor natural da reabsorção óssea do nosso organismo, contudo quando administrada por via oral sofre uma rápida hidrólise no trato gastrointestinal, não podendo ser utilizada para fins terapêuticos. Posto isto o átomo central de carbono foi substituído por oxigénio (P-O-P), de modo a conferir resistência à molécula e tempo de semi-vida maior, e permitindo interferir com o metabolismo ósseo. <sup>(3,4,14)</sup>

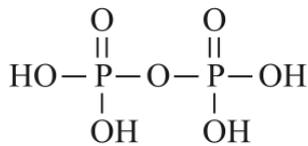


Fig.1. Estrutura química do pirofosfato

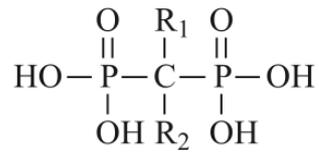


Fig.2. Estrutura química do bifosfonato

(Fernandes, Christian, Leite, Rodrigo Souza, & Lanças, Fernando Mauro. (2005). Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas.)

A cadeia R1 proporciona aos bifosfonatos a competência de se ligar à matriz óssea, entretanto a cadeia lateral R2 determina a potência anti-reabsortiva do fármaco. Alterações ligados ao átomo central de carbono conferem particularidades diferentes à molécula, como a adição de um grupo hioxila aumenta a eficácia anti-reabsortiva óssea. O comprimento da cadeia lateral também é relevante sendo que cadeias maiores como o alendronato, com quatro carbonos, possuem uma maior atividade. <sup>(4,14)</sup>

Substituições nas cadeias R1 e R2 originam bifosfonatos com finalidades distintas, tais como:

- ✓ Aumento da ligação óssea;
- ✓ Aumento das propriedades terapêuticas: potência, seleção, atividade e toxicidade;
- ✓ Biodisponibilidade da molécula; <sup>(14)</sup>

#### 4.1.4) Farmocodinâmica

Os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos são as células que abrangem a matriz óssea. Os osteoblastos são responsáveis pela formação do osso através da mineralização de elementos proteicos depositados na matriz. Os osteoclastos têm o papel de desorganizar e eliminar a matriz quando o osso necessita de ser remodelado, ou seja reabsorção óssea. Os osteócitos estão localizados profundamente na matriz, responsáveis pela homeostase do cálcio. <sup>(4)</sup>

O mecanismo de inibição da reabsorção óssea pelos bifosfonatos dá-se através da adsorção óssea, e outro método é pelos osteoclastos, estas células produzem endocitose e os bifosfonatos integram-se nestas células, no local onde ocorre a reabsorção, prejudicando o seu metabolismo intracelular e provoca a apoptose. <sup>(15)</sup>

Atualmente sabe-se que o mecanismo de inibição do bifosfonatos nos osteoclastos é mediado pela atividade dos osteoblastos. <sup>(16)</sup>

#### 4.1.5) Mecanismo de ação

Os bifosfonatos são divididos em dois grupos, os que possuem o átomo de nitrogénio, e os que não possuem nitrogénio. <sup>(17)</sup>

O grupo que não contém nitrogénio são menos potentes, estes são integrados nos osteoclastos, aglomeram-se no seu interior e prejudicam células precursoras osteoclásticas nos osteoblastos maduros, particularmente na ativação e diferenciação, que conseqüentemente interferem na sua adesão ao osso e causam a morte celular destas.

Estes fármacos só são ativos após a absorção intracelular pelos osteoblastos, convertendo-se em metabolitos ativos. <sup>(18)</sup>

O grupo que contém nitrogénio são mais potentes, inibem a enzima farnesil pirofosfato sintetase, uma enzima essencial na formação de colesterol a partir do mevalonato. Esta condição impede a adição de GTPases, proteínas de sinalização, que provoca uma anormalidade no transporte intracelular e na divisão celular, desorganização do citoesqueleto, resultando na inibição da atividade osteoclástica. <sup>(19, 20)</sup>

Os bifosfonatos permanecem pouco tempo na corrente sanguínea, entre 30 minutos a 2 horas, contudo após serem integrados no osso podem permanecer até 10 anos, consoante o turnover ósseo. <sup>(21)</sup>

#### 4.1.6) Indicações terapêuticas

Este fármaco tem duas vias de administração, por via oral ou endovenosa.

Os bifosfonatos administrados por via oral são a primeira linha de escolha no tratamento da osteoporose, porém têm outras indicações tais como a Doença de Paget e a Osteogênese Imperfeita. <sup>(10,22)</sup>

Por via endovenosa, são indicados para o tratamento da hipercalemia associada ao mieloma múltiplo e tumores sólidos com metástases ósseas (tumores da mama, próstata e do pulmão). Também por esta via, são eficientes na estabilização de distúrbios ósseos e na prevenção de fraturas ósseas. <sup>(10,22)</sup>

Melhoram consideravelmente a qualidade de vida em pacientes oncológicos com neoplasias malignas com envolvimento do sistema esquelético. <sup>(10,22)</sup>

O tratamento da osteoporose passa pela prescrição de bifosfonatos nitrogenados como o alendronato, o ibandronato e o residronato, todos por via oral. <sup>(23)</sup>

Na terapêutica da Doença de Paget, o etidronato e o tiludronato são os fármacos de primeira escolha, ambos pertencem ao grupo de bifosfonatos sem nitrogénio e são administrados por via oral. <sup>(23)</sup>

O pamidronato e o zoledronato, ambos bifosfonatos endovenosos nitrogenados, são utilizados para o tratamento de tumores sólidos com metástases ósseas e na diminuição da hipercalemia associada ao mieloma múltiplo. <sup>(23)</sup>

#### 4.1.7) Efeitos secundários

Os bifosfonatos administrados por via oral apresentam efeitos adversos no:

✓ Sistema digestivo superior: <sup>(3,20,23,24)</sup>

Como erosões, esofagite, estenose esofágica<sup>(3)</sup>, úlceras gástricas<sup>(3,23)</sup>, náuseas<sup>(3,20)</sup>, vômitos, dor epigástrica<sup>(20)</sup> e dispepsia<sup>(3,20,23)</sup>, causados pela irritação na mucosa do trato gastrointestinal. <sup>(20)</sup>

Efeitos por via endovenosa:

✓ Febre; <sup>(3,20)</sup>

✓ Reações cutâneas no local de administração; <sup>(3)</sup>

✓ Sintomas semelhantes à gripe do tipo *Influenza* <sup>(3,20)</sup> como fadiga, mal-estar, mialgia, artralgia e dor a nível ósseo; <sup>(20)</sup>

✓ Toxicidade renal; <sup>(20,24)</sup>

Efeitos associados à sobredosagem de bifosfonatos:

✓ Hipocalcemia; <sup>(20,23,24)</sup>

✓ Letargia; <sup>(23)</sup>

✓ Alucinações visuais e auditivas; <sup>(23)</sup>

Reações cutâneas que podem surgir:

- ✓ Urticária;
- ✓ Erupções cutâneas;
- ✓ Líquen plano;
- ✓ Eritema *Gyratum Repens*;
- ✓ Erupção maculopapular petequial;
- ✓ Dermatite espongíótica perivascular superficial; <sup>(20)</sup>

O consumo prolongado de bifosfonatos pode causar:

- ✓ Osteonecrose nos maxilares; <sup>(3,20,24)</sup>
- ✓ Fraturas atípicas do fémur; <sup>(3, 20, 24)</sup>
- ✓ Dor musculoesquelética e articulares; <sup>(3,24)</sup>
- ✓ Cancro do esófago; <sup>(24)</sup>
- ✓ Fibrilhação auricular; <sup>(3,20,24)</sup>
- ✓ Reações inflamatórias oculares:  
Tais como conjuntivite, episclerite, uveíte <sup>(3,20)</sup>, edema palpebral, neurite óptica ou retrobulbar, edema periorbital, paralisia do nervo craniano e ptose; <sup>(20)</sup>

## 4.2. Osteonecrose

### 4.2.1) Conceito

A osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos foi relatada pela primeira vez em 2003 por Marx, e foi definida mais tarde em 2007, pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como a exposição de osso necrótico na região maxilar ou mandibular, que permanece por mais de oito semanas em pacientes a tomar bifosfonatos ou com antecedentes, e ausência de história clínica de radioterapia na região maxilomandibular.

(1,8,9)

### 4.2.2) Epidemiologia e Patogénese

A osteonecrose nos maxilares (ONM) está correlacionada com fármacos como os bifosfonatos, visto que inibem a reabsorção óssea e reduzem o turnover a nível ósseo. <sup>(1,25)</sup>

Consequentemente os bifosfonatos causam alterações nas estruturas ósseas e vasculares, e fatores traumáticos como exodontias, próteses mal adaptadas, infeções periodontais e dentárias e estados fisiológicos como a mastigação, resultam numa supressão do fornecimento vascular e a necessidade de reparação óssea, pode causar osteonecrose. <sup>(9,26)</sup>

A exposição do osso é apoiada pela hipótese que a cavidade oral é rica em inúmeras bactérias, e quando ocorre infeções quer de origem periodontal ou pulpar, a reparação óssea é insuficiente resultando na exposição de osso necrótico. <sup>(1,9)</sup>

Portanto, a redução do turnover ósseo causado pelos bifosfonatos, o risco de desenvolver infeções e traumas constantes, potencializam o risco de desenvolver osteonecrose nos maxilares. <sup>(1,9)</sup>

Condições como terapia com corticoesteróides e estrogênio, fármacos da quimioterapia, hemoglobinopatias, embolia gordurosa, álcool e lúpus eritematoso sistêmico aumentam o risco de osteonecrose nos maxilares. <sup>(1, 26)</sup>

### **4.2.3) Sinais, sintomas e diagnóstico**

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares é fundamentado primordialmente pela história clínica do paciente, em que há referência de toma atual ou antecedentes de bifosfonatos, e pelo exame clínico, com presença de sinais como exposição de osso necrótico de variáveis áreas. Esta patologia é detetável em radiografias panorâmicas, como a ortopantomografia, embora poderá passar despercebida em estados iniciais. Porém achados radiográficos como osteólise, erosão da cortical, esclerose focal ou difusa, sequestro ósseo, espessamento da lâmina dura, espessamento do canal alveolar inferior, espessamento da linha oblíqua externa da mandíbula e cavidade alveolar persistente, apontam para um estado de osteonecrose. Contudo a ressonância magnética é um método mais sensível para detetar osteonecrose mesmo em estado precoce. <sup>(1, 5, 22, 26)</sup>

Os pacientes com osteonecrose podem ser assintomáticos por um longo período de tempo, porém quando surge uma infeção ou inflamação dos tecidos adjacentes torna-se sintomática, em que os sintomas referidos são dor profunda a nível ósseo, mobilidade dentária, aumento do volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreções, osteomielite, fístula buco-sinusal e fratura patológica. <sup>(1, 9, 27)</sup>

#### 4.2.4) Fatores de risco

O desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares abrange três fatores de risco, nomeadamente relacionados a fármacos, locais e sistêmicos. <sup>(2,79)</sup>

Os fatores de risco relacionado com fármacos incluem os bifosfonatos, em que a potência, a via de administração e a duração da terapia são elementos cruciais. Em relação à potência o zoledronato é mais potente que o pamidronato, e este é mais potente que os bifosfonatos orais. A via endovenosa potencializa o risco de osteonecrose em relação à via oral, assim como um maior período de tempo da terapêutica aumenta o risco. <sup>(2,7,9)</sup>

*Bamias et al.* <sup>(20)</sup> referiu que o risco de desenvolver osteonecrose aumenta 1,5% em pacientes tratados com bifosfonatos por 4 a 12 meses, 7,7% em pacientes tratados por 37 a 48 meses. A ocorrência de osteonecrose em pacientes a tomar zoledronato é de 16 meses, com pamidronato é de 34 meses e com bifosfonatos orais é de 54 meses. <sup>(9)</sup>

Os fatores locais incluem cirurgias dentárias como exodontias, implantes dentários e cirurgia periapical, em que aumentam significativamente o risco de osteonecrose. Outro fator é a anatomia local, em que zonas com maior densidade mineral óssea apresentam maior risco, logo a mandíbula é mais afetada que a maxila, e em zonas de proeminências ósseas em que a mucosa seja menos espessa como tórus lingual e palatino, e crista milo-hióidea. <sup>(2,7,9,28)</sup>

A presença de doença periodontal como periodontite, infeções como abscessos periodontais ou dentários, e a utilização de próteses dentárias mal adaptadas aumentam significativamente o risco de osteonecrose. <sup>(2,7,28)</sup>

Fatores de risco sistêmicos incluem a idade, existe um aumento de cerca de 9% por cada década de vida. O tipo de neoplasia, há um maior risco em pacientes diagnosticados com miolema múltiplo seguido de cancro da mama, e terapia com fármacos quimioterápicos e corticoesteróides. <sup>(2,9)</sup>

Outros fatores considerados é doenças sistêmicas como diabetes, o consumo de tabaco e álcool, obesidade e higiene oral desfavorável. <sup>(2,7,9,28)</sup>

#### 4.2.5) Classificação e estadiamento

A osteonecrose está classificada por estadios e para cada um corresponde uma abordagem e tratamento diferente, que se encontra descrita na Tabela 1, definida em 2009 pela *American Association of Oral Maxillofacial Surgeons*.<sup>(6, 29)</sup>

Estágio	Estratégia de Tratamento
Categoria de risco Paciente em uso de BFT oral ou EV, sem osso necrótico aparente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem tratamento indicado</li> <li>• Orientação ao paciente</li> </ul>
Estágio 0 Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos</li> </ul>
Estágio 1 Osso exposto necrótico em paciente assintomático e sem evidência de infecção	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Acompanhamento clínico trimestral</li> <li>• Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFT</li> </ul>
Estágio 2 Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sintomático com antibiótico VO</li> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Controle da dor</li> <li>• Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa</li> </ul>
Estágio 3 Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: osso exposto necrótico além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucosinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao assoalho do seio maxilar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Terapia antibiótica e controle da dor</li> <li>• Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção</li> </ul>

Tabela 1: Adaptado de *Ruggiero SL et al.*<sup>(6)</sup>

Suprimir a dor, controlar e reduzir a infeção, inibir a propagação da necrose óssea são os principais objetivos na abordagem ao doente diagnosticado com osteonecrose.<sup>(2)</sup>

#### 4.2.6) Etiologia

A incidência da osteonecrose é maior em pacientes tratados com bifosfonatos por via endovenosa, com valores estimados entre 1% a 15%, em contrapartida pacientes tratados por via oral o risco é menor com valores entre 0,001% a 0,01% <sup>(7,30)</sup>

Este facto está relacionado com a quantidade de fármaco administrado que é em doses superiores, e em frequentes intervalos de tempo, onde há um aumento de exposição ao fármaco. <sup>(1,7)</sup>

Portanto a incidência é maior em doentes com patologias como hipercalcemia secundária a tumores malignos, metástases ósseas provenientes de cancro na mama, próstata e pulmão, e doenças ósseas como o mieloma múltiplo, tratados com bifosfonatos por via endovenosa. <sup>(6)</sup>

Pacientes a tomar bifosfonatos por via oral, principalmente para o tratamento da osteoporose apresentam um risco menor de desenvolver osteonecrose, contudo o uso prolongado é um fator de risco de osteonecrose. <sup>(6,31)</sup>

Podemos concluir que o tempo de exposição ao fármaco é um fator significativo para o risco de osteonecrose, e estudos demonstram que o uso simultâneo de outros fármacos como corticoesteróides e quimioterápicos potencializam o risco de osteonecrose nos maxilares. <sup>(1,32)</sup>

#### 4.2.7) Tratamento e prevenção:

É de extrema relevância consciencializar e educar o paciente sobre os cuidados diários a ter para uma boa higiene oral e consultas periódicas de modo a reduzir condições como cáries dentárias e doenças periodontais. <sup>(1,25)</sup>

O principal objetivo da prevenção de doentes com osteonecrose é a conservação da qualidade de vida, eliminar a dor e quadros de infeção, e impedir a propagação de áreas de osso necrótico.

(1,25)

Pacientes submetidos a tratamentos com bifosfonatos endovenosos, devem ser avaliados clinicamente e radiograficamente antes do início da terapia de modo a realizar todos os cuidados e procedimentos dentários antes de iniciar o tratamento. (1,33)

Em condições com exposição de osso necrótico, os microrganismos como *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Maraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona* são as bactérias predominantes, em que a penicilina é a primeira linha de escolha para o tratamento não cirúrgico. (1,34)

Opções de tratamentos de osteonecrose são o uso de antibióticos, colutórios orais, terapia com oxigénio hiperbárico, tratamento com laser de baixa potência, terapia com ozono, teriparatida, desbridamento cirúrgico, tratamento com fatores de crescimento (plasma rico em plaquetas (PRP) ou proteína morfogenética óssea 2 (BMP2)). (1,35)

A antibioterapia é mais eficiente quando combinada com outros métodos como o desbridamento cirúrgico, assim como a terapia com laser de baixa potência é mais eficaz em conjunto com antibióticos e com cirurgia de desbridamento. A terapia com plasma rico em plaquetas é uma boa opção de tratamento com obtenção de bons resultados, e a terapia com ozono é pouco utilizada, mas apresenta uma elevada taxa de sucesso. (25)

Todos os métodos apresentam elevadas taxas de sucesso embora alguns métodos sejam mais eficazes combinados com outros, contudo a cirurgia combinada com antibióticos é o tratamento de eleição para a osteonecrose. (25)

O médico dentista deverá seguir as recomendações da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), como prescrição de antibióticos, bochechos com clorhexidina a 0,12%, eliminar a dor através de prescrição de analgésicos, quando necessária cirurgia de desbridamento ósseo, prevenção de infeções e atualização de novas medidas que possam surgir de modo a conceder o melhor tratamento possível ao doente. <sup>(25,36)</sup>

#### **4.2.8) Abordagens em medicina dentária**

A prevenção da osteonecrose passa pelo conhecimento do profissional sobre o estado geral do paciente, através de uma correta colheita de informação através da anamnese, avaliações dentárias em pacientes a tomar bifosfonatos e por fim, eliminar todos os focos de infeções dentárias e cuidar da saúde oral para prevenção de eventuais procedimentos invasivos. <sup>(25)</sup>

##### Medidas preventivas em pacientes a tomar bifosfonatos:

- 1) Uma correta anamnese, conhecimento de uso atual ou antecedentes de bifosfonatos, modo de administração, há quanto tempo, visto que são questões importantes para determinar o risco de osteonecrose;
- 2) Pacientes que ainda não iniciaram a terapia com bifosfonatos devem ser examinados e se os riscos o permitirem, efetuar procedimentos dentários antes de iniciarem a terapia, como exodontias de dentes perdidos, ajuste ou substituição de próteses mal adaptadas e procedimentos de modo a evitá-los no futuro;
- 3) Pacientes que já iniciaram a terapia com bifosfonatos, procedimentos invasivos devem ser evitados para evitar o risco de osteonecrose;
- 4) O paciente deve ter consultas periódicas para um controlo e motorização, se necessário recorrer a testes de laboratório para o diagnóstico de osteonecrose, através da avaliação dos níveis de CTX (telopectídeo C-terminal) que quanto mais baixos os valores, maior a probabilidade de osteonecrose. No entanto a utilidade deste marcador tem sido muito questionada.

- 5) Educação e informação ao paciente, assim como referir a importância de uma boa higiene oral, informar o paciente sobre os sinais e sintomas da osteonecrose para que possa ser detetado precocemente;
- 6) Pacientes com extrações dentárias que não possam ser evitadas, devem consultar primeiramente o médico que acompanha o doente, para uma possível interrupção na terapia do fármaco, de modo a realizar o procedimento da extração dentária que deverá ser feita com o mínimo trauma possível. É indicado ao paciente bochechos com clorhexidina duas vezes por dia por dois meses, e após esse tempo é realizada uma consulta de avaliação. Em algumas situações é indicada endodontia das raízes, seguida de amputação coronal; <sup>(37)</sup>

#### Medidas em pacientes com osteonecrose:

- 1) Se suspeita de osteonecrose, deve ser realizada uma ortopantomografia de modo a avaliar a extensão da necrose ou outros fatores indicativos da doença;
- 2) Para identificar o microrganismo associado a inchaços ou secreções purulentas deve ser realizada uma colheita de modo a proceder ao tratamento adequado;
- 3) Evitar qualquer trauma dentário adicional;
- 4) A osteonecrose deve ser classificada por estadios de modo a realizar o tratamento proposto conforme a classificação; <sup>(37,38,39)</sup>

## 5. Conclusão

A potência, a via de administração e a duração da terapia dos bifosfonatos são fatores imperativos para o desenvolvimento da osteonecrose. Sendo que o pamidronato é o fármaco mais potente, a via endovenosa a mais prejudicial e quanto maior a duração da terapia maior é o risco.

A terapia com bifosfonatos levam a modificações na estrutura óssea e vascular e fatores como exodontias, colocação de implantes, cirurgia periapical, próteses mal adaptadas, infecções periodontais e dentárias e estados fisiológicos como a mastigação, levam a uma supressão do fornecimento vascular e necessidade de reparação óssea que pode causar osteonecrose. Fatores sistêmicos como a idade, o tipo de neoplasia, em que o miolema múltiplo seguido de cancro na mama é o mais prevalente, e a terapia simultânea com outros fármacos como quimioterápicos e corticoesteróides, aumentam o risco. Outros fatores como diabetes, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e higiene oral insuficiente também são considerados.

O diagnóstico da osteonecrose é suportado pela história clínica do paciente, em que há indicação de toma atual ou antecedentes de bifosfonatos, e pelo exame clínico, em que é visível exposições de osso necrótico. Pode-se recorrer a exames complementares como radiografias panorâmicas, embora em estados precoces poderá passar despercebida, no entanto, achados radiográficos como osteólise, erosão da cortical, esclerose focal ou difusa, sequestro ósseo, espessamento da lâmina dura, espessamento do canal alveolar inferior, espessamento da linha oblíqua externa da mandíbula e cavidade alveolar persistente apontam um estado de osteonecrose.

Possibilidades de tratamentos para a osteonecrose é a prescrição de antibióticos e colutórios orais, terapia com oxigénio hiperbárico, tratamento com laser de baixa potência, terapia com ozono, teriparatida, desbridamento cirúrgico, tratamento com fatores de crescimento (plasma rico em plaquetas (PRP) ou proteína morfogenética óssea (BMP2)), em que a literatura sugere que o tratamento de eleição é a prescrição de antibióticos combinada com cirurgia.

A prevenção da osteonecrose passa pelo conhecimento do médico dentista à cerca do estado geral do paciente, através de uma detalhada anamnese, exames clínicos dentários e

eliminar focos de infeções e cuidar da saúde oral de modo a prevenir eventuais procedimentos invasivos.

Pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos por via endovenosa devem ser examinados clinicamente e radiograficamente antes de proceder à terapia de forma a realizar tratamentos dentários para prevenir procedimentos invasivos posteriormente.

Em pacientes diagnosticados com osteonecrose é extremamente importante consciencializar o paciente sobre cuidados orais diários e a marcação de consultas regulares de modo a reduzir lesões cariosas e manter a saúde periodontal. O médico dentista tem como objetivo conservar a qualidade de vida e conferir os melhores tratamentos possíveis ao paciente, eliminar a dor através da prescrição de analgésicos, e inibir a propagação de lesões necróticas.

## 6. Bibliografia

- 1) Brozoski MA, Traina AA, Cristina M, Deboni Z. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. 2012;52(2):265–70.
- 2) Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos Uma Patologia Secundária Grave. 2009;(4):181–5.
- 3) Vidal MA, Torres CMLM, Anestesia S De, Universitario H, Cádiz M. Seguridad de los bifosfonatos. 2011;43–55.
- 4) Fernandes C, Souza R, Mauro F, Química D De, Química I De, Carlos DS, et al. BISFOSFONATOS: SÍNTESE, ANÁLISES QUÍMICAS E APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS. 2005;28(2):274–80
- 5) Ozg K, Aliyev T, Sur- M. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. 2019;128(1):78–86.

- 6) Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. 2011;51(4):404–7.
- 7) Vilela-carvalho LN, Tuany-duarte N, Andrade-figueiredo M. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações : Diagnóstico , tratamento e prevenção Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw : Diagnosis , treatment and prevention Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de. 2018; 31(2): 48-63.
- 8) Gavaldá C, Bagán JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. (2016)
- 9) Martins MAT. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos : importante complicação do tratamento oncológico. 2009;31(1):41-46
- 10) Bernal N, Carrasco E, Bernal J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. 2011;68(1):8–16.
- 11) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, K. Genant H. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322:1265-71.
- 12) Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. 2007;7(1):2–8.
- 13) Jorge G, Pedro C. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos ; lo que el odontólogo debe saber hoy : pautas y protocolos. 2013;XV:45–58.
- 14) Castro LF, Távora A, Silva DA, Chung M, Ferreira AG, Química D De, et al. BIFOSFONATOS (BFs) COMO TRANSPORTADORES OSTEOTRÓPICOS NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS DIRIGIDOS. 2004;27(3):456–60.

- 15) Neves M, Gano L, Pereira N, Costa MC, Costa MR, Chandia M, et al. Synthesis , characterization and biodistribution of bisphosphonates Sm-153 complexes : correlation with molecular modeling interaction studies. 2002;29:329–38.
- 16) Sahni M, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts . Find the latest version : 2011;91(5):2004–11.
- 17) Halasy-Nagy, J. M., Rodan, G. A., & Reszka, A. A. Inhibition of Bone Resorption by Alendronate and Risedronate Does Not Require Osteoclast Apoptosis. 2001;29(6):553–9.
- 18) Rogers MJ. From Molds and Macrophages to Mevalonate : A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Review From Molds and Macrophages to Mevalonate : A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* (2004) 75:451–461
- 19) Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. 2006;103(20).
- 20) Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. 2009;8(2):96–110.
- 21) Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005;50 Suppl 2:S4-S13
- 22) Paper AP. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of. 2007;369–76.
- 23) GLOWACKI J. BISPHOSPHONATES AND BONE. 2005
- 24) Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):523-9

- 25) Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2018;84(1):102-8.
- 26) Assouline-dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. 2002;32(2):94–124.
- 27) Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and Bisphosphonate Induced Osteonecrosis. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 19 (2007) 487–498.
- 28) MCGOWAN K, IVANOVSKI TMS. Risk factors for medication- - related osteonecrosis of the jaws : A systematic review. 2018;(May 2017):527–36.
- 29) Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. 2009; 67(5):2-12
- 30) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, Mccauley LK, Ryan FO, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw : A Systematic Review and International Consensus. 2015;30(1):3–23.
- 31) Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates : Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005; 23:8580-8587
- 32) Grant B, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates : A Review of 115 Cases. 2008;223–30.
- 33) Ruggiero SL, Woo S. Biophosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Dent Clin N Am* 52 (2008) 111–128

- 34) Sedghizadeh PP, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of Microbial Biofilms in Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:767-775.
- 35) Fliefel R, Tro M, Ku J. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw ( BRONJ ) with characterization of patients : a systematic review. 2015;(January):568–85.
- 36) 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):1938–56.
- 37) Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy : A review article. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2012;3(1):25–30.
- 38) Marx RE, Sawatari Y. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone ( Osteonecrosis / Osteopetrosis ) of the Jaws : Risk Factors , Recognition , Prevention , and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567–1575.
- 39) Ruggiero BS, Gralow J, Marx RE, Hoff AO. Practical Guidelines for the Prevention , Diagnosis , and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *American Society of Clinical Oncology*. 2017.