

## CONSEQUÊNCIAS DA UTILIZAÇÃO DOS BISFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

## CONSEQUENCES OF BISFOSFONATES USES IN DENTISTRY

<sup>1</sup>CONSOLINO, Silvana Marques; <sup>2</sup>WECHWERTH, Giovana Maria

<sup>1e2</sup>Departamento de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-  
Unifio/FEMM

### RESUMO

Os bisfosfonatos são medicamentos que foram descobertos e desenvolvidos para alterar o metabolismo ósseo, com capacidade farmacológica de aumento da massa óssea, eficazes no tratamento de diversas desordens que afetam o tecido ósseo, como osteoporose e hipercalemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas. São subdivididos em nitrogenados (BFsN) e não nitrogenados (BFsnN), além de três gerações relacionadas com a sua potência. O tecido ósseo contém três tipos de células com funções específicas e são classificadas em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos formam os ossos por deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização, os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea e destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado, porém, podem existir efeitos adversos relacionados a remodelação óssea da maxila, a qual pode causar interferência nos tratamentos e procedimentos odontológicos. Uma das patologias envolvidas no processo de remodelação óssea é a osteomielite que é definida como uma inflamação da medula óssea com tendência de progressão para osteonecrose. Ocorre mais comumente na mandíbula e ocasionalmente, na maxila, escápula e extremidades, como resultado de disseminação contínua das infecções odontogênicas. O paciente com osteomielite na região maxilofacial apresentará os sintomas de dor profunda e penetrante, inchaço e eritema dos tecidos sobrejacentes, adenopatia, febre, parestesia, trismo, fístula e pode ocorrer a evolução para um processo de osteonecrose. O objetivo dessa revisão bibliográfica, que teve como base o estudo de artigos científicos publicados entre os anos de 2005 à 2018, foi avaliar os relatos das implicações e complicações que o uso prolongado dos bifosfanatos pode ter no tratamento odontológico.

**Palavras-chave:** Bisfosfanatos; Osteomielite; Osteonecrose.

### ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that were discovered and developed to alter bone metabolism, with pharmacological capacity to increase bone mass, effective in the treatment of various disorders that affect bone tissue, such as osteoporosis and hypercalcemia associated with bone spread of malignant neoplasms. They are subdivided into nitrogenated (BFsN) and non-nitrogen (BFsnN), in addition to three generations related to their potency. Bone tissue contains three types of cells with specific functions and are classified into osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. Osteoblasts form bones by depositing proteinaceous materials in the matrix, leading to mineralization, osteoclasts are responsible for bone resorption and destroy the matrix whenever the bone needs to be remodeled, but it has adverse effects related to bone remodeling of the jaw, which can cause interference in dental treatments and procedures. One of the pathologies involved in the bone remodeling process is osteomyelitis, which is defined as an inflammation of the bone marrow with a tendency to osteonecrosis progress. It occurs most commonly in the mandible and occasionally in the scapular, jaw and extremities, it is the result of the continuous spread of odontogenic infections. The patient with osteomyelitis in the maxillofacial region will present the symptoms of deep and penetrating pain, swelling and erythema of the overlying tissues, adenopathy, fever, paresthesia, trismus, fistula and the evolution to an osteonecrosis process may occur. The aim of this bibliographic review, which was based on the study of scientific articles published between 2005 and 2018, was to evaluate the reports of implications and complications that the prolonged use of bisphosphonates can have in dental treatment.

**Keywords:** Bisphosphonates; Osteomyelitis; Osteonecrosis.

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos que foram descobertos e desenvolvidos no início da década de 1960 e tem a capacidade de alterar o metabolismo ósseo, aumentando a massa óssea e diminuindo o risco de fratura. Têm uma importante função no tratamento de diversas desordens que afetam o tecido ósseo, como osteoporose e hipercalcemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas. São classes de substâncias químicas que agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos, possuem análogos químicos da substância endógena, como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea (FERNANDES *et al.*, 2005).

De acordo com Fernandes *et al.* (2005), o tecido ósseo contém três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos formam os ossos por deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização, os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea e destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado. O terceiro tipo de células, os osteócitos, encontram-se localizados profundamente nas fibras protéicas da matriz óssea estando, provavelmente, envolvidos na homeostase do cálcio plasmático.

A diminuição no processo de reabsorção óssea causada pelos bifosfonatos se dá através de duas propriedades, sua afinidade para com os minerais constituintes dos ossos e o efeito inibitório sobre os osteoclastos, efeito esse que aumenta a toxicidade dos metabólitos dos compostos não nitrogenados aos osteoclastos. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzirem um fator de inibição dos osteoclastos, o qual leva a diminuição na reabsorção óssea. Como o processo de metabolismo ósseo está baseado nos processos de reabsorção e deposição, a remodelação óssea fica comprometida, sendo assim o tecido ósseo continua a mineralizar, podendo tornar-se frágil, quebradiço e menos elástico (PASSERI, 2011; SANTOS *et al.*, 2011 BROZOSKI *et al.*, 2012).

Ainda de acordo com Brozoski *et al.* (2012), quando os BFs são utilizados como agentes farmacológicos, sua função está implicada com a ação terapêutica no tratamento da osteoporose e do câncer no sistema esquelético, pois exercem efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a descalcificação, mediada por osteoclastos e desequilibrando assim a reabsorção e a remodelação

óssea. Entretanto, sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto, o que ocasiona um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, tornando reservado o prognóstico de procedimentos que dependem do processo de neoformação e cicatrização óssea.

Farmacologicamente, os bifosfonatos podem ser subdivididos em nitrogenados (BFsN), não nitrogenados (BFsnN) e em três gerações relacionadas com a sua potência, os de terceira geração são mais potentes do que os de segunda e estes, mais potentes do que os de primeira. Os BFsN são representados pelo alendronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, pamidronato, risedronato e zoledronato. Entre os BFsnN estão o clodronato, etidronato e tiludronato. Contudo, o mecanismo de ação dos BFs é similar em todos os grupos, os quais são responsáveis por inibir o processo de descalcificação (MORAES *et al.*, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2018).

Esses fármacos proporcionam benefícios para o paciente, visto que são de grande eficácia no tratamento da osteoporose, além de serem umas das classes mais prescritas para esse afim, porém um dos seus principais efeitos adversos consiste na osteonecrose dos maxilares que se caracteriza por uma sintomatologia dolorosa, eritema, edema, supuração, mobilidade dentária, halitose e risco de fratura da maxila e mandíbula (FERNANDES *et al.*, 2005; HUPP *et al.*, 2008).

Tal fato pode ser explicado pela interferência dos BFs no processo de remodelação óssea, portanto, todos os procedimentos dependentes desse processo passam a estar, no mínimo, alterados, senão comprometidos (MORAES *et al.*, 2013).

A avaliação odontológica de pacientes que serão submetidos à procedimentos odontológicos e estão fazendo uso de BFs deve ser criteriosa, realizando previamente exame intra e extraoral completo, avaliar a saúde periodontal e condição dos dentes, realizar exames de imagem para verificar a presença de dentes retidos, além de adequação do meio bucal para diminuir os riscos de infecção, e orientações de higiene oral (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Tendo em vista tudo o que foi exposto, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de elucidar as consequências clínicas odontológicas da utilização de BFs por tempo prolongado em pacientes que fizeram uso prolongado de BFs através de revisão bibliográfica de artigos científicos.

## METODOLOGIA

Para a realização deste estudo foi feita uma revisão bibliográfica em busca de artigos que atendessem os critérios propostos na pesquisa. Os artigos precisariam ser publicados nas bases de dados Scielo, Pubmed e Bireme, no intervalo de tempo entre os anos de 2005 à 2018 e os descritores em saúde utilizados foram: bifosfonatos, osteomielite, osteonecrose.

## DESENVOLVIMENTO

Com base nos dados buscados foram encontrados 100 artigos com os temas descritos, entre os anos 2005 a 2018. Dentre eles, após minuciosa inspeção foram selecionados 15 artigos, que atendiam os critérios propostos do estudo.

Os BF's são fármacos que possuem alta afinidade pela hidroxiapatita, que é um constituinte mineral natural encontrado na massa dos ossos e dentes, com atuação aos pirofosfatos, ao qual são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea (MORAES *et al.*, 2013).

O mecanismo molecular pelo qual os BF's inibem a reabsorção óssea ainda não é completamente entendido. Acredita-se que apenas um mecanismo físico-químico, após a adsorção óssea, era suficiente para sua ação. No entanto, tem se tornado claro que efeitos celulares também estão envolvidos. Como os osteoclastos produzem endocitose, os BP's presentes no espaço onde ocorre a reabsorção podem penetrar nestas células, afetando seu metabolismo intracelular e induzindo apoptose interferindo no processo de remodelação óssea (FERNANDES *et al.*, 2005).

Uma das patologias envolvidas no processo de remodelação óssea é a osteomielite ao qual é definida como uma inflamação do osso medular com tendência de progressão para osteonecrose. Ocorre mais comumente na mandíbula e ocasionalmente na maxila escápula e extremidades, é o resultado de disseminação contínua das infecções odontogênicas, ou seja, tem um alto processo infeccioso nos tecidos adjacentes e espaços faciais da região de cabeça e pescoço, e é classificada como aguda ou crônica, conforme a disseminação dos sinais e sintomas (MILORO *et al.*, 2008; SÁ *et al.*, 2018).

Conforme relatado por Milorolo *et al.* (2008), o paciente com osteomielite aguda vai apresentar sinais de inchaço e eritema nos tecidos sobrejacentes a região infectada, que são indicativos da fase de celulite do processo inflamatório dos ossos

e geralmente está acompanhada de febre, bem como sinais de pressão sobre nervo local exercida pelo processo inflamatório dentro do osso medular mandibular, também pode ocorrer trismo muscular se houver resposta inflamatória nos músculos mastigatórios. Já os sinais e sintomas da osteomielite crônica ocorrem sem a presença de febre, porém podem existir fístulas intra e extraorais da região maxilofacial.

O tratamento da osteomielite dos maxilares é realizado através de incisão e drenagem, antibioticoterapia, sequestrectomia, extração de dentes, cauterização, descorticalização, ressecção do osso infectado e oxigênio hiperbárico. Porém, em pacientes portadores de osteoporose, com osteomielite mandibular, somente a ressecção e terapia de oxigênio hiperbárico são realmente eficazes, esses tratamentos fazem-se necessários para o controle e cura da osteomielite, para que não haja uma evolução para osteonecrose maxilar (CANTANHEDE *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2018).

A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos pode ser definida como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, que persisti por mais de oito semanas, em pacientes que fazem tratamento contínuo com bifosfonatos, contudo intervenções odontológicas mais invasivas como exodontias, implantes, tratamentos periodontais e endodônticos, devem ser sucintamente avaliados, uma vez que a perda do tecido ósseo necrosado é irreversível (CORDEIRO *et al.*, 2018).

De acordo com Cordeiro e colaboradores, (2018) a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) classifica os fatores de risco para osteonecrose em 3 grupos: droga, a potência e a duração da terapêutica, fatores locais da complicação e fatores demográficos e sistêmicos. Para auxiliar o diagnóstico e tratamento é necessária a realização de exames laboratoriais e de imagens.

Pacientes que fazem uso bifosfonatos de forma contínua, mas ainda não apresentam a osteonecrose devem ser acompanhados pelo profissional como uma atuação preventiva da doença, pelo fato de ela pode ocorrer após o longo tempo da utilização do medicamento. Os pacientes que estão prestes a iniciar o tratamento com bifosfonatos, devem realizar primeiro as intervenções odontológicas pra que o risco de osteonecrose seja diminuído, sendo iniciado a partir do momento que o devido paciente apresentar boa condição de saúde bucal e sistêmica, pacientes que já apresentam a osteonecrose a prioridade é o controle da dor, de infecções

secundárias, além da prevenção para que esta lesão não se amplie ou que surjam em novas áreas, (MILORO *et al.*, 2008).

Miloro *et al.* (2008) ressaltam que, o tratamento pode ser dividido em estágios: pacientes no estágio 0, recomenda-se acompanhamento clínico com tratamento conservador sintomático, como realizar o controle da dor e de qualquer condição tratável como as cáries dentárias e as doenças periodontais; pacientes no estágio 1, indica-se o uso de enxaguatórios bucais antimicrobianos, como a clorexidina a 0,12%, monitoramento das condições orais e manutenção da boa higiene oral, nesse caso o tratamento cirúrgico geralmente não é recomendado; pacientes no estágio 2, o tratamento é mais agressivo, são recomendados enxaguatórios orais antimicrobianos em conjunto com terapia antibiótica; pacientes no estágio 3, o debridamento cirúrgico faz-se necessário, incluindo a ressecção, em conjunto com o tratamento antibiótico. A ressecção costuma ser reservada para as formas extensas, para a apresentação tardia da doença e para as fraturas patológicas.

A troca de informações entre cirurgiões dentistas e médicos, antes de iniciar algum procedimento odontológico em pacientes que estejam fazendo uso de bisfosfanatos é de extrema importância já que, o uso dessas drogas de maneira prolongada interferem no processo de remodelação óssea a qual é muito importante para tratamentos odontológicos, assim o tratamento com BFs não deve ser feito de forma concomitante a procedimentos odontológicos invasivos (SPEZZIA, 2017).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os bifosfanatos são medicamentos essenciais para o tratamento de doenças relacionadas à perda óssea, pois ajudam na calcificação dos ossos. Entretanto, seu uso prolongado e contínuo acarreta alterações no processo de remodelação maxilar que podem causar impactos relevantes no planejamento e execução dos tratamentos odontológicos. A osteonecrose é a manifestação clínica que mais se destaca nesse meio e pode interferir diretamente nos procedimentos reabilitadores odontológicos. Com isso, torna-se essencial a comunicação entre todos os profissionais envolvidos no tratamento multidisciplinar, sendo sempre o objetivo final a reabilitação integral do paciente.

## REFERÊNCIAS

- BROZOSKI, M. A. *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. Ed. Elsevier Ltda. **Rev. Bras. Odontol.** v.70, n.2, 2012. p.265-270.
- CANTANHEDE, A. L. C. *et al.* Osteomielite mandibular refratária em paciente com osteopetrose. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.** v.16, n.1, 2016. p.51-55.
- CARVALHO, V. *et al.* Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontol.** v.31, n.2, 2018.p.48-63.
- CASTRO, L. F. *et al.* Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteoporóticos no planejamento de fármacos. **Quim. Nova.** v.27, n.3, 2004. p.456-460.
- CORDEIRO, F. L. L.; GOTTARDO, V. D. Bisfosfonatos na Odontologia. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.** v.25, n.1, 2018. p.44-48.
- FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quím. Nova.** v.28, n. 2, 2005. p.274-80.
- HUPP, J.R.; ELLIS III, E.; TUCKER, M. R. **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- MIGLIORATI, C. A. *et al.* O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. **JADA.** v.6, n.3, 2006. p.5-16.
- MILORO, M. *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson.** 3.ed. São Paulo: Santos, 2008.
- MORAES, S. L. C. *et al.* Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Odontol.** v.70, n.2, 2013. p.114-119.
- PASSERI, L. A.; BERTOLO, M. B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Reumatol.** v.51, n.4. 2011. p.404-407.
- RIBEIRO, G. H. *et al.* Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. **Braz. J. Otorhinolaryngol.** v.84, n.1, 2018. p.102-108.
- SÁ, A. *et al.* Fístula oroantral no contexto da osteonecrose maxilar e mandibular por bisfosfonatos. **Cir. Plást. Iberolatinoam.** v.44, n.2, 2018, p. 223-230.
- SANTOS, P. S. S.; OLIVEIRA, M. A.; BARBOSA, V. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Rev. Bras. Ortop.** v.46, n.5, 2011.p.495-499.
- SPEZZIA, S. Manifestações ósseas bucais da osteoporose. **Rev. Ciênc. Méd.** v.26, n.2, 2017. p.67-76.