

CONTROLE DA SAÚDE BUCAL EM PACIENTES EM USO DE BIFOSFONATOS: RELATO DE CASO

ORAL HEALTH CONTROL IN PATIENTS USING BISPHOSPHONATES: CASE REPORT

Amanda Bandeira de Almeida¹, Gabriel Albuquerque Guillen², Daiana Moreira Mendes Rozendo³

¹ Professora do Curso de Odontologia-UNIFENAS

² Cirurgião Dentista – CIRURGIA BUCO MAXILOFACIAL

³ Aluna do Programa de Pós Graduação em Ciências Odontológicas (Mestrado)- UNIFAL

RESUMO

Introdução: o bisfosfonato é a principal classe de fármacos utilizados no tratamento da osteoporose. É também amplamente administrado à pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo. Seu principal mecanismo de ação envolve a redução nas taxas de reabsorção óssea por meio da inibição do recrutamento e promoção da apoptose osteoclástica, além de um potencial efeito sobre a atividade osteoblástica. A associação entre o uso dos bisfosfonatos e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias. **Materiais e Métodos:** neste artigo relatamos o manejo periodontal e cirúrgico na abordagem de uma paciente idosa, de 73 anos, que fez uso de bisfosfonato por via oral por três anos após indicação médica para tratamento de osteoporose. **Conclusão:** ressalta-se que a prevenção é o principal fator para se evitar as complicações associadas ao uso de bisfosfonatos e envolve um criterioso exame odontológico.

Palavras-Chave: periodontia; doença periodontal; osteonecrose.

ABSTRACT

Introduction: bisphosphonate is the main class of drugs used to treat osteoporosis. It is also widely administered to patients with tumor metastases in bone tissue. Its main mechanism of action involves the reduction of bone resorption rates by inhibiting the recruitment and promotion of osteoclastic apoptosis, in addition to a potential effect on osteoblastic activity. The association between the use of bisphosphonates and a peculiar form of osteonecrosis of the jaw has been reported mainly in patients undergoing exodontia. **Materials and Methods:** in this article we report the periodontal and surgical management in the approach of an elderly patient, 73 years old, who took oral bisphosphonate for three years after medical indication for treatment of osteoporosis. **Conclusion:** prevention is the main factor to avoid the complications associated with the use of bisphosphonates and involves a careful dental examination.

Keywords: periodontics; periodontal disease; osteonecrosis

Contato: daiana.mmr@yahoo.com; amandabandeiradealmeida@gmail.com

ENVIADO:10/03/2023

ACEITO:22/10/2023

REVISADO:19/12/2023

INTRODUÇÃO

O primeiro uso clínico dos bisfosfonatos ocorreu em 1969, quando o composto etidronato foi utilizado para o tratamento de duas crianças diagnosticadas com miosite ossificante⁽¹⁾. Desde então, outros bisfosfonatos

foram sintetizados e utilizados para diversos tratamentos clínicos⁽²⁾. Os bisfosfonatos são atualmente utilizados em tratamentos médicos cuja principal característica é a intensa reabsorção óssea seja pelo crescimento de metástases ósseas, ou seja, por doenças não malignas como osteoporose e Doença de

Paget. A depender da situação a medicação pode ter via de administração oral ou parenteral estando esta última reservada a situações que pretende-se empregar a medicação como adjuvante de quimioterapia^(3,4).

Um dos efeitos colaterais mais relevantes decorrentes do uso dos bisfosfonatos é a osteonecrose medicamentosa dos maxilares que ocorre principalmente na dependência da presença de fatores anatômicos locais, má conservação dentária e o manejo cirúrgico dos tecidos bucais. Embora a etiologia desse processo permaneça desconhecida sabe-se que os bisfosfonatos reduzem as taxas de reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e manutenção de osteoclastos nas lacunas reabsortivas do tecido ósseo incitando, assim, sua apoptose e este efeito certamente se relaciona ao aparecimento da osteonecrose⁽⁵⁾.

A osteonecrose medicamentosa é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia, a osteorradioneecrose. Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e limitação na função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo, como exodontia. Entretanto, existem estudos que mostram o desenvolvimento da necrose em pacientes desdentados, função de trauma crônico induzido pelo uso de próteses removíveis^(6,7). Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso, mas também em tecido mole possivelmente pela inibição da angiogênese no tecido traumatizado.

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com bisfosfonatos e outras medicações anti-reabsortivas. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. Entretanto, todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos mastigatórios ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. Por isso, há a preocupação de muitos pesquisadores

no entendimento da patogênese e métodos que controlem ou erradiquem a necrose dos maxilares (8). Neste artigo relatamos o manejo clínico e cirúrgico na abordagem de um paciente que fez uso de bisfosfonato por via oral por três anos, e discutir de forma breve, o protocolo utilizado já que não houve indício de osteonecrose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Paciente de 73 anos de idade, leucoderma, fez tratamento para osteoporose nos últimos três anos com suplementação vitamínica e mineral com posologia diária além de Alendronato (70 mg). Este último medicamento, fármaco da família dos bisfosfonatos, foi administrada por via oral e posologia de um comprimido a semanal. A presença de quadro infeccioso na cavidade bucal levou a procurar atendimento odontológico. A paciente relatou que diversos profissionais hesitaram no atendimento da paciente frente ao risco de osteonecrose medicamentosa dos maxilares. Após o encaminhamento para a Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp, foi realizado o atendimento da paciente. Os exames clínico e radiográfico (Figuras 1 e 2) demonstraram a necessidade de tratamento odontológico para realização de remoção dos dentes condenados, terapia periodontal básica, retratamento endodôntico e confecção de novas próteses parciais fixas.

Figura 1. Aspecto clínico e radiográfico da primeira consulta da paciente.



Figura 2. No exame clínico observou-se regiões com acúmulo de placa bacteriana e biofilme, além da presença de grandes recessões gengivais.



A paciente foi então submetida à cirurgia para remoção dos dentes condenados seguido de uso sistêmico de Amoxicilina 500 mg, de 8 em 8 horas, durante 7 dias e higienização local com clorexidina 0,12% e escovação dentária (Figura 3). Como a paciente possuía uma prótese fixa metalocerâmica unida nos dentes inferiores anteriores optou-se por remover somente a raiz residual mantendo-se, portanto, a prótese unida nessa região para preservar função mastigatória.

Figura 3. Extração dos dentes para alcançar adequação do meio bucal.



Após a remoção dos dentes condenados, iniciou-se o tratamento periodontal, com raspagem e alisamento radicular dos dentes que permaneceram na cavidade bucal. Após o período de dois meses e o acompanhamento sistemático da paciente em relação às medidas de controle do biofilme bacteriano, realizou-se a reavaliação periodontal. Observou-se

uma melhora significativa, sem a presença de bolsas periodontais (profundidade de sondagem > 3mm + sangramento a sondagem), sangramento a sondagem <10%, sem a presença de biofilme bacteriano visível e uma cicatrização normal dos tecidos moles (Figura 4).

Aproximadamente 45 dias após a reavaliação da paciente, ela se queixou de dor na região das exodontias superior do lado esquerdo com sintomatologia semelhante a quadro de sinusite. O aparecimento de sinusite nesse caso refere-se ao estágio 0 da doença segundo estadiamento sugerido pela Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais, em que não há achado radiográfico ou clínico específico, apenas sintomatologia. Prescreveu-se novamente Amoxicilina 500 mg por 7 dias de 8 em 8 horas, analgesia e irrigação nasal com solução fisiológica associado a um ciclo de acetilcisteína a fim de restabelecer as vias de drenagem sinusais e remover fatores irritantes e inflamatórios. Passado esse período a paciente não sentiu mais nenhuma queixa referente a região ou reincidência de sintoma.

Figura 4. Aspecto final da cavidade bucal após extração dental e tratamento periodontal.



DISCUSSÃO

A incidência de osteonecrose em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos e submetidos à tratamento odontológico é uma relevante complicação pós terapia. Assim, nosso objetivo foi de descrever, detalhadamente, uma abordagem clínico-cirúrgica associada a utilização de bisfosfonato, a qual não resultou no aparecimento de uma osteonecrose medicamentosa. Procedimentos odontológicos complexos foram realizados,

incluindo extração dental e terapia periodontal subgengival, sem o aparecimento de efeitos colaterais relacionados ao uso dos bisfosfonatos. Durante todo o procedimento, pôde-se ter a certeza da importância do conhecimento da farmacodinâmica das medicações que os pacientes fazem uso. Entretanto, devido ao alto grau de complexidade e dinamismo, nem sempre é possível ter um amplo conhecimento sobre as interações medicamentosas e suas interferências com o tratamento odontológico; sendo assim necessário o estudo e a atualização dos saberes, pois os desafios são enormes. O tratamento odontológico em pacientes fazendo uso crônico de medicação sistêmica requer muitas vezes um trabalho multidisciplinar que envolve a troca ou ajuste posológico do medicamento ou mesmo adequação do tratamento às necessidades do paciente.

Os bisfosfonatos, análogos do pirofosfato, são capazes de inibir os osteoclastos. Tendo em vista a sua ausência de metabolização e afinidade às lacunas reabsortivas ósseas, altas concentrações do fármaco permanecem na matriz óssea extracelular durante um longo tempo, resultando em alteração do turn-over ósseo em vários níveis^(9,10). O primeiro trabalho relacionando o uso de bisfosfonatos com o processo de osteonecrose dos maxilares foi realizado em 2003. O autor relatou 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com bisfosfonatos e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. A mandíbula foi afetada em 80%, a maxila em 14% e ambas em 6% dos pacientes. As lesões se associavam a extrações dentárias em 78% dos casos, e nos outros 22% desenvolveram-se espontaneamente. Na grande maioria dos casos, os autores conseguiram controle e limitação da progressão das lesões com antibioticoterapia intermitente, uso de colutórios à base de clorexidina e debridamento periódico do osso sequestrado com irrigação da ferida⁽⁴⁾. Em um outro estudo, em 2004, relataram 63 casos semelhantes, com esses medicamentos sendo usados como terapia para mieloma múltiplo em 28 pacientes, câncer da mama em 21 pacientes, câncer da próstata em 03 pacientes e outras doenças malignas em 05 pacientes. Sete pacientes também faziam uso de bisfosfonatos para

tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. A maxila foi envolvida em 38% dos pacientes, sendo 19 casos com envolvimento unilateral e cinco casos apresentando manifestação bilateral. A mandíbula, por sua vez, foi acometida em 63% dos casos, sendo 37 casos com envolvimento unilateral e três casos que se manifestaram em ambos os lados.

A partir desses estudos pioneiros que revelaram uma possível associação entre a utilização de bisfosfonatos e o tratamento odontológico, vários estudos epidemiológicos foram realizados com objetivo de documentar tal associação, bem como apresentar propostas de tratamento. Neste contexto, a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais apresentou em 2007 o primeiro position paper referente a abordagem cirúrgica de pacientes que fizessem uso de bisfosfonatos, orientando sobre a importância de medidas preventivas no controle da osteonecrose medicamentosa, e sugerindo tratamentos resseccionivos apenas em casos extremos uma vez que os algoritmos utilizados para tratamento de osteomielites são falhos nesses pacientes. Desde então o tratamento da osteonecrose medicamentosa tem estado sujeita à diversas quebras de paradigmas, e ainda se constituiu uma oportunidade para proposição de novas terapias. Passamos pelo tratamento agressivo resseccionivo mutilante, soluções para irrigação com iodeto de potássio, ozonídeos, oxigenoterapia hiperbárica, laserterapia, desgaste seletivo por fluorescência, produtos de centrifugação do plasma e outros. Atualmente os últimos guia de conduta (guidelines) enfatizam que o estadiamento da doença é mandatório no tratamento, todos adjuvantes ajudam no processo de cura/remissão e a abordagem ao problema deve ser individualizada e escalonada^(10,11).

Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral tem menor risco de desenvolver osteonecrose nos maxilares, fato que poderia explicar a não ocorrência da osteonecrose no nosso paciente. Além disso, cirurgia dento-alveolar eletiva não parece ser contraindicada, mas recomenda-se o consentimento acerca do risco⁽¹¹⁾. Deve-se manter sempre uma boa higienização, prevenção de cárie e controle periodontal para que os pacientes consigam

manter funcionalmente dentes hígidos. Pacientes com prótese total ou parcial devem ser examinados para que não ocorra trauma em mucosas. Já a instalação de implantes é controversa pois a redução do turn-over ósseo poderia causar osteonecrose ou interferir na osseointegração ⁽¹²⁾. Entretanto o estudo de Jeffcoat em 2006 mostrou não haver diferença significativa após a instalação de implantes em pacientes com uso de Alendronato oral por um período de até 36 meses de uso ⁽¹³⁾.

Em levantamento epidemiológico realizado em Taiwan, 960.000 usuários do sistema de saúde foram incluídos no estudo, os autores identificaram um aumento significativo do risco de osteonecrose após a extração dentária, tratamento periodontal invasivo e exposição idiopática em pacientes que receberam bisfosfonatos (0,13% versus 0,01% em pacientes com ou sem bisfosfonatos, respectivamente). Os autores concluíram que o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares está aumentado em 50 vezes quando utilizados bisfosfonatos por via oral e em 150 vezes quando o medicamento é utilizado por via perenteral e embora sem significância estatística a intervenção odontológica predispõe o surgimento da doença ⁽¹³⁾.

CONCLUSÃO:

Sendo assim, concluímos que a prevenção é o principal fator para se evitar essa complicação, razão pela qual um criterioso exame odontológico de rotina se faz necessário. O tratamento deve consistir em eliminação de infecções bucais, incluindo, nesse contexto, extrações dentárias, controle da doença periodontal, terapia endodôntica, controle de cáries, restaurações e reabilitação com prótese. Dentes retidos, impactados, totalmente inclusos, cobertos por osso e tecido mole sadios podem ser mantidos, enquanto exostoses ósseas sujeitas a traumatismos ou recobertas com mucosa muito fina devem ser removidas.

REFERÊNCIAS

1. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19(1):80-100.

2. Maahs MAP, Nora VP, Azambuja AA, Cherubini KJROC. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. 2009;24(4):337-44.

3. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon.* 2012;10(1):36-42.

4. Martins GL, Puricelli E, de Paris MF, Ponzoni D, Baraldi CEEJROC. Mandibular avascular osteonecrosis caused by bisphosphonate—a case report and brief review. 2009;24(4):435-8.

5. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.

6. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed.* 2006;77(2):109-17.

7. Martins MAT, Giglio Ad, Martins MD, Pavesi V, Lascala CAJRBdHeH. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. 2009;31:41-6.

8. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1989;83(6):1930-5.

9. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, et al. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone.* 1995;17(2):137-44.

10. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc.* 2009;37(1):39-42.

11. Dorigan MC, Matias JB, Tognetti VM, Torres SCMJR, Society, Development. A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos: uma revisão de literatura. 2021;10(16):e92101623466-e.

12. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006;21(3):349-53.

13. Yuh DY, Chang TH, Huang RY, Chien WC, Lin FG, Fu E. The national-scale cohort study on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Taiwan. J Dent. 2014;42(10):1343-52.