



SOBERANA FACULDADE DE SAÚDE DE PETROLINA
CURSO DE ODONTOLOGIA

ÉRIKA NASCIMENTO MONTEIRO
THAMIRES SOBRAL BRASIL

A REPERCUSSÃO DA OSTEONECROSE NOS MAXILARES EM PACIENTES
USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS

Petrolina - PE
2022

**ÉRIKA NASCIMENTO MONTEIRO
THAMIRES SOBRAL BRASIL**

**A REPERCUSSÃO DA OSTEONECROSE NOS MAXILARES EM PACIENTES
USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Odontologia da SOBERANA - Faculdade de Saúde de Petrolina, como requisito para obtenção do título de Bacharelado em Odontologia.

Orientador: Esp. Romero Samarcos M. Pontanegra

**Petrolina - PE
2022**

Monteiro, Érika Nascimento.

A repercussão da osteonecrose nos maxilares em pacientes usuários de bisfosfonatos / Érika Nascimento Monteiro, Thamires Sobral Brasil – Petrolina - PE: SOBERANA, 2022.

16 p.

Orientador: Romero Samarcos Mendes Pontanegra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Soberana Faculdade de Saúde de Petrolina, Odontologia – Bacharelado, 2022.

1. Bisfosfonatos. 2. Osteonecrose. 3. Osteoclastos. 4. Osteoblastos. I. Brasil, Thamires Sobral. II. Título.

CDU: 616.31

**ÉRIKA NASCIMENTO MONTEIRO
THAMIRES SOBRAL BRASIL**

**A REPERCUSSÃO DA OSTEONECROSE NOS MAXILARES EM PACIENTES
USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Odontologia da SOBERANA - Faculdade de Saúde de Petrolina, como requisito para obtenção do título de Bacharelado em Odontologia.

Orientador: Esp. Romero Samarcos M. Pontanegra

Aprovado (a) com média: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Romero Samarcos M. Pontanegra (Orientador)
SOBERANA - Faculdade de Saúde de Petrolina

Prof. Esp. Frederico Melo Machado Filho
SOBERANA - Faculdade de Saúde de Petrolina

Prof. Me. Murilo de Araujo Neris
SOBERANA - Faculdade de Saúde de Petrolina

Petrolina, 08 de Junho de 2022

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar a Deus por nos conceder a oportunidade de vivenciar essa experiência e ser nossa fortaleza em momentos tão delicados, por dá a nossa família a chance de nos ver passando por mais uma etapa de nossas vidas...

Aos nossos pais, por acreditar em nosso potencial...

A nossa família e amigos que de alguma maneira nos incentivou e acreditou no nosso trabalho, sendo por vezes nossos pacientes nas clínicas integradas...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Geraldo e Marilene por sempre me proporcionarem o melhor, por serem a base necessária, por todo incentivo aos estudos e disciplina ensinada a mim... tudo isso é reflexo da profissional que me torno hoje.

Aos meus familiares, os quais sempre acreditaram no meu potencial, me deram forças para seguir, foram meus pacientes em clínicas, confiaram a mim sua saúde. Além de toda parceria construída com muita união e carinho.

A todos(as) os(as) professores(as) que participaram de minha formação educacional, desde o 1º período na Escola Pequeno Polegar a qual fui aluna até a 4ª série, passando pelo ensino fundamental e médio. As(os) professoras(es) do curso de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco o qual fiz parte até o 4º semestre. As(os) professoras(es) das Faculdades Integradas de Patos, em que fui aluna dos dois primeiros semestres do curso de Odontologia, dando o passo inicial para minha formação.

A todos os meus colegas que estiveram comigo em Patos-PB, que foram minha família num momento que eu estava tão distante da minha, que me acolheram de tal maneira à ponto de escrever com lágrimas nos olhos lembrando o quão transformador foi para mim o ano de 2017.

Ao meu companheiro Pedro Henrique por sempre ser meu maior incentivador, por me mostrar o quanto sou capaz de conseguir tudo que almejo, por ter me acompanhado por fases boas e ruins de minha vida. Aos seus familiares, os quais sou muito grata em receber tanto carinho e incentivo.

Aos meus amigos e colegas pelo apoio.

A todos os funcionários e aos meus mentores da graduação na Faculdade Soberana, em especial ao nosso orientador Romero pela disponibilidade de sempre, por acreditar no nosso tema de TCC e nos orientar com maestria. As(os) professoras(es) que passaram por nossa jornada acadêmica no início do curso, as(os) professoras(es) que estiveram conosco em laboratório e clínicas, sendo responsáveis pela nossa evolução.

A minha dupla Thamires, pela parceria do início ao final. Por me auxiliar em procedimentos que não dominava tanto, pela proatividade, pela confiança em também ter sido minha paciente. Apesar de termos personalidades diferentes nossa sincronia no trabalho sempre foi muito fluida.

E a Deus, sem Ele nada disso seria possível.

Érika Nascimento Monteiro

Quero agradecer primeiramente a Deus que me deu forças e me ajudou a superar todos os obstáculos durante a graduação, só Ele e eu, sabemos o quanto foi difícil chegar até aqui e hoje estou concluindo uma das etapas mais importantes da minha vida.

A minha mãe e pai por me incentivar e segurar na minha mão quando pensei em desistir, e não mediram esforços investindo na minha educação, sem eles nada disso seria possível. Obrigada por ser meu alicerce! Minha eterna gratidão, essa conquista é para VOCÊS.

Aos meus amigos que caminharam junto comigo, que ouviram minhas reclamações quando tinha listas de materiais para comprar, ou algum compromisso da faculdade. Sempre soube que teria o apoio de vocês.

Aos meus familiares, que mesmo de longe, sempre me fizeram olhar para o futuro e acreditar que no final tudo daria certo.

Ao meu orientador Dr. Romero Samarcos pela sua dedicação e paciência, e por aceitar embarcar com a gente no nosso temido TCC. Você é toooooooop!

A universidade eu deixo meu agradecimento profundo, sempre encontrei os recursos necessários para evoluir e alcançar todas as metas. E a todos os meus professores durante esses 5 anos de graduação, meu muito obrigada!!

Não poderia deixar de citar minha vó (in memory), que mesmo não estando presente fisicamente, sua presença é constante nos meus dias, e tenho certeza que estaria tão realizada quanto eu.

A Érika, que foi colega de ensino médio, cursinho, e depois nos reencontramos na faculdade, e eu sempre digo, não poderia ter uma dupla melhor durante esse tempo, sempre fomos muito unidas, ela super calma, e eu o estresse diário, ela com certeza foi um incentivo para mim, quando precisei sempre esteve ao meu lado, me apoiou, puxou minha orelha quando necessário, e sem dúvidas será uma profissional de excelência, e o desejo do meu coração é que o mundo te abrace lá fora, e que você voe longe. Você merece todo o sucesso do mundo, e saiba, que eu vou estar sempre aqui, a graduação se encerra, mas, nossa amizade continua. Obrigada por tudo!

Thamires Sobral Brasil

RESUMO

Introdução: Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos amplamente utilizados para tratamento de doenças relacionadas à fragilidade da estrutura óssea, porém a consequência do seu uso pode culminar na osteonecrose dos maxilares. O paciente pode passar por diversos estágios da doença, tendo cada um deles uma indicação de tratamento. Sendo a multidisciplinaridade primordial para o sucesso da evolução dos casos, é de suma importância que o cirurgião-dentista esteja familiarizado tanto com a medicação em uso quanto com os efeitos causados. **Objetivos:** O objetivo dessa pesquisa tem por finalidade abordar o impacto do uso de BFs no tratamento de algumas enfermidades e suas complicações diante do desenvolvimento de osteonecrose e demonstrar a importância do conhecimento dessa inter-relação. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura de caráter exploratório e descritivo utilizando-se SciELO, BVS e PubMed como bases de dados e artigos datados dos anos de 2013 a 2022. **Considerações finais:** Torna-se necessário a realização de anamnese e exame clínico detalhados, afim de evitar o quadro de osteonecrose, implicando diretamente na qualidade vida do paciente.

Palavras-chave: bisfosfonatos, osteonecrose, osteoclastos, osteoblastos.

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates (BFs) are drugs widely used for the treatment of diseases related to the fragility of the bone structure, but the consequence of their use culminates in osteonecrosis of the jaws. The patient can go through several stages of the disease, each of which has an indication of treatment. Since the multidisciplinary is paramount for the success of the evolution of cases, it is of paramount importance that the dentist is familiar with both the medication in use and the effects caused.

Objectives: The objective of this research aims to address the impact of the use of BFs on the treatment of some diseases and their complications in the face of the development of osteonecrosis and to demonstrate the importance of knowledge of this interrelationship. **Methodology:** An exploratory and descriptive literature review was conducted using SciELO, VHL and PubMed as databases and articles dating from 2013 to 2022. **Final considerations:** It is necessary to perform detailed anamnesis and clinical examination, in order to avoid osteonecrosis, directly implying the quality of the patient's life.

Keywords: disphosphonates, osteonecrosis, osteoclasts, osteoblasts.

LISTA DE ABREVIÇÕES

BFs – Bisfosfonatos.

AAOMS - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais.

TC – Tomografia computadorizada.

CTX – exame C-Telopeptídeo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	12
3 DISCUSSÃO	12
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados em algumas doenças ósseas como osteoporose, hipercalcemia óssea, miolema múltiplo e em casos de neoplasias malignas com metástase óssea provocadas por câncer de mama e próstata (COSTA, et. al., 2019).

Esse fármaco contém alta compatibilidade com a hidroxiapatita, ligando-se a matriz óssea apresentando um tempo de meia vida longo (JÚNIOR PINTO et. al., 2017). São análogos sintéticos de substância endógena denominada ácido pirofosfórico, no organismo é encontrado como pirofosfato e sofre rápida hidrólise enzimática causando reabsorção óssea (GOMES, 2018).

A osteonecrose induzida pelo uso de BFs foi relatada pela primeira vez em 2003, desde então chama atenção de especialistas para tal condição (RASMUSSEN; ABTAHI, 2014). Segundo relatos, inúmeros casos foram sendo citados devido à grande indicação dos BFs e ausência de informações a respeito dessa patologia, o que leva a uma variação de propostas de tratamentos e dados de pesquisas com resultados heterogêneos (BACCI, et. al., 2022).

A osteonecrose relacionada aos BFs ocorre exclusivamente em ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais atingida, podendo se desenvolver de forma voluntária ou por algum trauma, sua intensidade e frequência é referente ao tipo de dosagem, via de administração do medicamento e o tempo de tratamento. (BARIN, et al. 2015).

Sua administração por períodos prolongados e alta dosagem está ligada a complicações raras, porém graves (KALYAN; WANG; QUABIUS, et. al. 2015). Tendo como principal condição clínica a exposição óssea necrótica na região dos maxilares, com permanência superior a 8 semanas, sem histórico de radioterapia (KIM et. al., 2016), podendo ser assintomático durante anos (MARTINS et. al., 2009).

A respeito da abordagem odontológica ainda se trata de um assunto discutido na literatura, sabe-se que é de grande importância que o cirurgião-dentista realize anamnese e exame clínico detalhado com o objetivo de eliminar focos de infecção presente, detectar dentes que precisam de tratamento restaurador, exodontias, e avaliar próteses mal adaptadas para que sejam ajustadas evitando ocorrência de trauma local, visto que é um fator predisponente à osteonecrose.

De acordo com Carvalho (2018), a incidência de pacientes que receberam tratamento odontológico preventivo no início do uso do BFs, apresenta menor risco de osteonecrose. Portanto, é indispensável a orientação ao paciente sobre visitas preventivas para estabelecer acompanhamentos regulares. Além da interdisciplinaridade com relação a todos os profissionais que irão acompanhá-lo em todo processo pré, trans e pós tratamento. O presente estudo tem por finalidade abordar o impacto do uso de BFs no tratamento de algumas enfermidades e suas complicações diante do desenvolvimento de osteonecrose. Além de demonstrar a importância do conhecimento sobre essa inter-relação, visto que o número de pacientes que fazem uso da medicação aumenta a cada ano.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e descritivo, para isso foi utilizada informações extraídas das bases de dados: SciELO, BVS e PubMed. Utilizando-se os descritores “bisfosfonatos, osteonecrose, osteoclastos e osteoblastos”. Dos 117 artigos encontrados, foram selecionados 14, a partir do que o resumo transmitia, restringindo-se aos anos de 2013 a 2022 no intuito de fazer uma análise qualitativa.

3 DISCUSSÃO

1969 foi o ano em ocorreu a primeira aplicação dos BFs empregado na Medicina, sendo a usuária uma criança do sexo feminino de 1 ano e 4 meses de idade, portadora de fibrodisplasia ossificante progressiva (MALLMANN, 2015). Já o debate sobre a osteonecrose induzida pela medicação foi relatada em 2003, onde 36 casos foram discutidos apresentando eventos adversos (JÚNIOR PINTO et. al., 2017).

Também conhecida como drogas de caráter anti-angiogênica, os BFs possuem a finalidade de tratar manifestações esqueléticas malignas e/ou metástases ósseas, doença de Paget, hipercalcêmica, além de controlar os níveis de osteoporose (SACCO, et. al., 2021). Atuando tanto nos osteoblastos quanto nos osteoclastos, foi confirmado que *in vitro* os BFs acarretam a proliferação e diferenciação de células que se assemelham ao osteoblasto humano e inibem o osteoclasto. São análogos aos pirofosfatos, condição que lhes confere a resistência à hidrólise enzimática e explica

o acúmulo na matriz óssea, além de uma meia-vida excessivamente longa (RASMUSSAN; ABTAHI, 2014).

A integridade óssea é conferida a partir dos processos de osteogênese e angiogênese: tendo essa última sua ocorrência, próximo aos vasos sanguíneos recém-formados. A propriedade anti-angiogênica dos BFs afeta diretamente a atividade osteoblástica, reduzindo a formação óssea e tendo como consequência a osteonecrose. Os BFs são divididos, basicamente, em dois grupos: nitrogenados (aledronato, hibandronato, pamidronato, rizedronato e zoledronato) e não nitrogenados (etidronato e etilodronato) que acumulam metabólitos dentro das células osteoclásticas inibindo sua função e desencadeando a morte celular. Por outro lado, os de categoria nitrogenados interferem nos osteoblastos, inibindo a liberação de citocinas e por consequência diminuindo a atividade e formação de osteoclastos (COSTA et. al., 2019). Quanto a geração, Sales; Conceição (2020) classificam os BFs como primeira geração: etidronato, tiludronato e clodronato, sendo menos potentes; segunda geração: aledronato e pamidronato e terceira geração: risedronato, ibandronato e zoledronato, considerados mais potentes.

Segundo Costa et. al. (2019), estudos recentes revelam que BFs que não possuem o componente amino em sua composição, desencadeiam um risco menor de surgimento da osteonecrose; sendo também levado em conta a composição, a via de administração, a dosagem e a exposição quanto ao tempo. Complementado por Bacci (2022), o ácido zoledrônico é o maior responsável pela manifestação dessa patologia, seguido do aledronato. Júnior Pinto et. al. (2017) ressalta, ainda, que a administração intravenosa possui mais efeitos lesivos que comparada com a via oral.

Existem condições comuns que caracterizam a osteonecrose induzida por essas medicações sendo elas: o paciente estando em atual ou prévio tratamento com essas drogas; exposição óssea, com presença de fístula intra ou extra oral, persistindo por mais de 8 semanas; sem histórico de radioterapia na região dos maxilares ou doença de origem metastática (SACCO, et. al., 2021). Além de infecções orais, traumas induzidos por próteses mal adaptadas ou cirurgias dento-alveolares com uso de técnicas mais invasivas, as quais são impossibilitadas de uma total reparação óssea (SALES; CONCEIÇÃO, 2020). Também é levado em conta o uso associado de medicações da classe dos corticoides, imunossupressores e quimioterápicos (JÚNIOR PINTO, 2017).

Caso o paciente esteja realizando uma avaliação recorrente da doença ou mesmo, precise passar por alguma intervenção cirúrgica e tenha relatado o uso atual ou anterior de BFs, é primordial que sejam realizados exames de imagem como a panorâmica e/ou tomografia computadorizada (TC); além de exames laboratoriais como a dosagem do marcador específico de reabsorção óssea, conhecido também como CTX (C-Telopeptídeo). Os valores considerados normais são em torno de 300-600 pg/ml; abaixo de 100 pg/ml é apresentado um alto risco para realização de procedimentos cirúrgicos, estando entre 100 e 150 pg/ml o risco se torna moderado e valores acima de 150 pg/ml apontam baixo risco (MORAES et. al., 2013).

Clinicamente são observados sinais e sintomas relatados pelo paciente. Radiograficamente, em fases iniciais, é notado um espessamento do ligamento periodontal, em contrapartida com a evolução da patologia, áreas de esclerose difusa são encontradas, além de sequestros ósseos e lesões osteolíticas com envolvimento de cortical (SALES; CONCEIÇÃO, 2020). Em virtude disso a prevenção mostra-se como elemento essencial tanto na redução do surgimento da patologia quanto na facilidade de seu diagnóstico precoce, resultando num melhor prognóstico e qualidade de vida para o paciente (BACCI, et. al., 2022).

Bacci (2022) afirma ainda que, estudos realizados anteriormente voltados para prevenção de pacientes que se submeteram à tratamento odontológico prévio demonstraram uma expressiva redução na incidência de casos de osteonecrose. Portanto inicialmente, é de suma importância que seja identificado quais elementos dentários estão em estado satisfatório ou não, antes que seja dado início a terapia medicamentosa com o BFs.

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), a osteonecrose pode apresentar-se em diferentes estágios de acordo com suas manifestações clínicas e sintomatologias.

Estágio 0, não apresenta osso necrótico exposto e sintomas, é realizada apenas prescrição de analgésicos e antibióticos.

Estágio 1, há presença de osso necrosado ou fístulas, mas, não possui quadro infeccioso, sendo assintomático, indicando-se o uso de Clorexidina 0,12%.

Estágio 2, nota-se osso necrótico exposto, com quadro de infecção e sintomas presentes, sendo prescrito analgésico, antisséptico, antibioticoterapia, podendo também ser realizados procedimentos como debridamento superficial ou sequestrotomia.

Estágio 3, osso necrótico exposto e/ou fístulas com sintomatologia, infecção e associados a um ou mais quadros como fraturas patológicas, fístulas extra orais e/ou osteólise. Sendo realizado o mesmo protocolo medicamentoso do estágio anterior, além de debridamento cirúrgico como tratamento paliativo para controle de infecção e dor e sugestão de ressecção e reconstrução da região atingida com placas (SALES; CONCEIÇÃO, 2020).

As escolhas de tratamento vão desde técnicas cirúrgicas, não cirúrgicas e conservadoras a depender do estágio que o paciente se encontra. Podendo esta última ser combinada com ozônioterapia, oxigenoterapia hiperbárica e bioestimulação a laser. O tratamento cirúrgico era indicado apenas para casos mais avançados, porém na contramão do que se pensava, estudos mais recentes demonstram a eficácia em estágios iniciais. (BACCI, et. al., 2022).

Não existe protocolo terapêutico eficaz para eliminar totalmente essa patologia, porém, são traçados planos de tratamento a partir do estágio que o paciente se encontra, com o objetivo de controlar dor, infecção, minimizar a progressão e ocorrência de necrose e debridamento (SALES; CONCEIÇÃO, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do aumento do uso dos BFs torna-se necessário que os acadêmicos e profissionais de Odontologia passem a compreender de que maneira essa medicação pode interferir no estado de saúde do paciente ou até mesmo as implicações que pode ocorrer frente à tratamentos odontológicos.

Sendo assim, é de total importância a realização de uma boa anamnese e exame clínico detalhado, afim de evitar quadros de osteonecrose, uma vez que tal patologia possui dificuldades no seu tratamento pelo fato de ainda não existir medidas terapêuticas comprovadamente eficazes, implicando assim na qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACCI C., et. al. A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with diferente preventive dental care modalities. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, p. 1723-29, 2022.

BARIN, L. M. et. al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 126-34, mai/ago, 2016.

CARVALHO, L. et. al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odontol.** Medellín, v. 31, n. 2, p. 48-63, jul/dez, 2018.

COSTA I. C. S.; et. al. Relação do uso dos bisfosfonatos com a osteonecrose dos maxilares: relato de caso. **Odontol. Clín-Cient.**, Recife, v. 18, n. 2, p. 143-6, abr/jun, 2019.

GOMES K. E. P. C. **Avaliação do conhecimento de medicos sobre Osteonecrose dos maxilares induzida por Bisfosfonatos.** 48f. Dissertação (Mestrado) – Odontologia, Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy, Duque de Caxias, 2018.

JÚNIOR PINTO, A. A. C. et. al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Cir. Trumatol. Buco-Maxilo-Fac.** Camaragibe, ano 17, n. 1, p. 40-5, jan/mar, 2017.

KALYAN S.; WANG J.; QUABIUS E. S.; et. al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **J. of Transl. Med.**, Alemanha, ano. 13, v. 212, p. 1-13, 2015.

KIM J. W.; et. al. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **BMC Oral Health.** Coréia do Sul, v. 16, p. 1-5, set. 2016.

MALLAMANN, B. S. Avaliação da correlação entre o uso de bisfosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares. Rio Grande do Sul. 2015.

MARTINS M. A. T.; et. al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, ano 31, n. 1, p. 41-6. 2009.

MORAES S. L. C.; et. al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Odontol.** Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 114-9, jul./dez. 2013.

RASMUSSEN L.; ABTAHI J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the Jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. **International Journal of Dentistry**, Suécia, set, 2014.

SACCO R.; et. al. The role of antiresorptive drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw in nononcologic immunosuppressed patients: a systematic review. **Journal of Research in Medical Sciences.**, Londres, p. 1-15, abr, 2021.

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.** Tocantins, ano 14, n. 2, p. 99-110, 2020.