O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA PRECISA SABER SOBRE BIFOSFONATOS

WHAT THE DENTIST NEEDS TO KNOW ABOUT BISPHOSPHONATES

Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates, de King AE, Umland EM. Pharmacotherapy 2008; 28 (5): 667-77.

MARCELO LUPION POLETI
Doutorando em Estomatologia
da FOB/USP

O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas. Entretanto, nem sempre se tem o conhecimento total dos possíveis efeitos indesejáveis dos fármacos indicados para determinadas doenças. A associação causal entre o fármaco e seu efeito adverso pode vir a ser observada diversos anos após a liberação de seu uso, o que ocorre com os bifosfonatos.

Os bifosfonatos, que somam três gerações, possuem uma estrutura tridimensional capaz de fixar cátions divalentes, como o Ca^{2+} , possuindo acentuada afinidade pelo osso, especialmente pelas superfícies ósseas em processo de remodelagem e, por isso, são extensivamente usados em doenças caracterizadas por reabsorção óssea mediada por osteoclastos, como a osteoporose, doença de Paget, osteólise associada a tumores malignos, bem como hiper-

calcemia. Essas drogas concentram-se nos locais de remodelagem ativa e, em virtude de sua carga altamente negativa, são impermeáveis à membrana citoplasmática, sendo incorporadas na matriz óssea por endocitose na qual permanecem até que o osso seja remodelado e a matriz mineral dissolvida.

Contudo, a partir de 2003, surgiram vários relatos de osteonecrose dos maxilares (ONM) associada ao uso de bifosfonatos, como publicado no artigo de King e Umland (2008). A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico de trabalhos publicados relativos à aplicação desse fármaco em seres humanos e indexados na base de dados MEDLINE. Foram identificados 44 artigos publicados em língua inglesa, totalizando 481 relatos de casos de ONM associados ao bifosfonato, sendo a ocorrência de ONM mais frequente em pacientes que receberam o bifosfonato intravenoso (94,2%) do

que em pacientes que a receberam via oral (5,8%). A maior parte dos pacientes que desenvolveram ONM tinha câncer (93,8 %), com diagnóstico mais comum o mieloma múltiplo, seguido de mama, próstata e câncer de pulmão. Os demais tinham osteoporose (4,8%), doença de Paget (0,8%) e osteopenia (0,6%). Quase um terço dos pacientes tinha história de uso de glicocorticoide. Os efeitos adversos dos fármacos são dose-dependente, e a via de administração está diretamente relacionada à doença, o que justifica a alta prevalência de ONM em pacientes com câncer cujo tratamento de escolha foi quimioterapia com uso de bifosfonato intravenoso. Já o evento iniciador (informado por 449 pacientes) precedendo o diagnóstico de ONM foi de exodontia, ou outro procedimento cirúrgico odontológico, em 68,8% dos pacientes, ao passo que 20,7% desenvolveram ONM espontaneamente. De acordo com os autores, para que a ONM seja associada ao uso de bifosfonato, há a necessidade de exposição de osso necrótico dos maxilares há pelo menos oito semanas em um paciente tratado com bifosfonato, mas não exposto à radioterapia.

A patogênese da ONM não está completamente entendida e é provavelmente multifatorial. O mecanismo de ação dos bifosfonatos ainda não está bem esclarecido, porém a atividade antirreabsortiva envolve aparentemente a apoptose dos osteoclastos e a inibição dos componentes da via de biossíntese do colesterol, importantes na função dos osteoclastos e da atividade antiangiogênica. Além disso, a boca é um ambiente rico em bactérias e o osso exposto poderia facilmente infeccionar, levando à dor e à inflamação acentuada; contudo, a infecção é uma complicação, não a causa.

O diagnóstico deve ser realizado pela soma das informações clínicas e radiográficas. As primeiras manifesta-

ções apresentadas pelos pacientes simulam abscesso dentário, odontalgia, osteomielite ou trauma por prótese. O paciente geralmente relata dor, halitose, disfagia, além de úlceras que não reparam. Alguns pacientes também podem desenvolver fístula, parestesia, comunicação bucossinusal, alterações periodontais e infecções inexplicáveis em tecido mole.

O local mais frequente de ocorrência é na mandíbula, porém sua predileção ainda não é muito bem esclarecida. Acredita-se que esteja relacionada à capacidade das drogas em causar alterações vasculares, visto que a mandíbula é menos vascularizada que a maxila.

Quanto aos fatores de riscos potenciais, os autores chamam a atenção para que haja prudência ao tirar conclusões dos casos relatados. Apesar das limitações, eles incluem o sexo feminino, a história de câncer, o uso de bifosfonato intravenoso, a história do procedimento odontológico invasivo e os tratamentos coadjuvantes, como o radioterápico e o uso de glicocorticoide. Embora, no levantamento bibliográfico, a ONM tenha ocorrido com mais frequência em mulheres, isso pode estar associado ao fato da maior prevalência de osteoporose, osteopenia e câncer de mama em mulheres.

Várias opções terapêuticas têm sido propostas, porém, por se tratar de uma condição relativamente nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências científicas. Na literatura, há relatos de ressecções ósseas marginais ou segmentares, sequestrotomia, uso de oxigênio hiperbárico e antibioticoterapia. É importante considerar a possibilidade de substituição do medicamento, porém o estado geral do paciente, seu bem-estar e a relação risco-benefício devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar. Não se sabe se a suspensão do medicamento previamente

a algum procedimento cirúrgico odontológico pode auxiliar na prevenção de ONM, pois pode ocorrer a persistência da droga na matriz óssea.

A Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial recomenda que os pacientes que apresentem apenas exposição óssea, sem nenhum sinal ou sintoma de infecção, façam bochecho com clorexidina 0,12% para prevenir infecção. Para os pacientes que, além da exposição óssea, apresentam dor e evidência clínica de infecção, façam uso de analgésico, anti-inflamatório não esteroide e antibiótico, penicilina como primeira escolha. O debridamento local do osso necrótico pode aliviar a dor nesses casos. Já os pacientes que, além disso, apresentam fenda patológica, fístula ou osteólise, devem sofrer a remoção cirúrgica do osso necrótico.

O cirurgião-dentista desempenha um papel importante na educação, prevenção e tratamento da ONM. Todos

os pacientes com a prescrição de bifosfonato, seja intravenosa ou oral, devem ser orientados sobre o fato de a boa higiene oral ser de extrema importância para reduzir o risco de desenvolver ONM, e lembrá-los para informar ao cirurgião-dentista o aparecimento de qualquer sinal ou sintoma oral, inclusive dor, desconforto, secreção purulenta, eritema. A realização do tratamento odontológico necessário para eliminar focos de infecções, previamente ao início da terapia com bifosfonatos, a instrução de higiene oral e um rigoroso acompanhamento clínico podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenir o desenvolvimento da ONM.

Portanto, o cirurgião-dentista deve ter conhecimento desse tipo de lesão e estar alerta à associação dos bifosfonatos e ONM, a fim de preveni-las e/ou tratá-las de modo adequado.