

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ALENDRONATO ORAL EM PACIENTE SOB TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE

Everton Freitas Morais • Graduação em Odontologia. Universidade Potiguar.
E-mail: evertonfreitas2@hotmail.com

Rômulo Augusto de Paiva Macedo • Mestrando em Patologia Oral.
Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: romulo_apm@hotmail.com

Jadson Alexandre da Silva Lira • Cirurgião-Dentista. Universidade Potiguar
E-mail: jadsonalexandre@outlook.com

Maria de Lourdes Silva de Arruda Morais • Doutora em Ciências da
Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte E-mail: lourd@unp.br

Envio em: Junho de 2015

Aceite em: Junho de 2016

RESUMO: A osteonecrose é uma consequência da má circulação sanguínea dentro do osso causando a morte de células, o resultado é a necrose óssea e consequentemente fraturas e dor no local. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a ocorrência da osteonecrose nos maxilares em pacientes que faz uso do alendronato oral para tratamento da osteoporose. Utilizamos como metodologia a revisão bibliográfica, sendo buscados artigos nas línguas: português, inglês e espanhol, estes publicados no período entre janeiro de 2000 e setembro de 2014. As bases de dados eletrônicas foram *PubMed/Medline*, *Science Direct*, *SciELO*, como descritores usamos o alendronato, oral bifosfanatos, osteoporose e osteonecrose. Dos estudos analisados apenas 5 atenderam os critérios de inclusão. Nos artigos selecionados, todos os pacientes que faziam uso de alendronato via oral, o tempo médio de uso deste medicamento para o aparecimento das lesões foi superior a 3 anos, sendo relacionados a co-morbidades e fatores de risco. O sexo feminino foi o mais afetado, sendo a região posterior da mandíbula, a mais acometida pela osteonecrose. O tratamento com alendronato tem sua eficácia e benefícios comprovado, entretanto cabe ao cirurgião dentista estar atento aos pacientes que fazem uso deste tipo de terapia para reconhecer quando e como intervir minimizando os fatores de risco.

Palavras-Chave: Osteonecrose. Bifosfonato. Alendronato. Osteoporose.

OSTEONECROSIS JAW ASSOCIATED WITH ALENDRONATE FOR ORAL USE IN PATIENTS UNDER OSTEOPOROSIS TREATMENT

ABSTRACT : Osteonecrosis is a result of poor blood flow inside the bone causing the death of cells, the result is bone fracture and consequently necrosis and pain at the site. The objective of this study was to systematically review the literature on the occurrence of osteonecrosis of the jaw in patients who make use of oral alendronate for osteoporosis treatment. Used as methodology literature review being sought articles in languages: Portuguese, English and Spanish, these published between January 2000 and September 2014. The electronic databases were PubMed / Medline, Science Direct, SCIELO used as descriptors alendronate, oral bifosfanatos, osteoporosis and osteonecrosis. Studies examined only five met the inclusion criteria. On selected items, all patients who were taking oral alendronate, the average time of using this medicine for the appearance of the lesions was greater than 3 years, and related co-morbidities and risk factors. The female was the most affected, with the posterior mandible, the most affected by osteonecrosis. Treatment with alendronate has proven its effectiveness and benefits, however it is up to the surgeon to be aware of dental patients who use this type of therapy to recognize when and how to intervene minimizing risk factors.

Keywords: Osteonecrosis. Bisphosphonate. Alendronate. Osteoporosis.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma desordem metabólica do tecido ósseo com perda de massa e redução da densidade acompanhada por alterações na microarquitetura, maximizando os riscos de fratura¹. É a doença metabólica óssea mais prevalente e um importante problema de saúde pública. A mesma gera grandes custos anualmente devido à alta incidência de fraturas e morbidade²

Entre os fármacos empregados no tratamento da osteoporose estão os Bifosfonatos (BF), que são drogas sintéticas análogas do pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano, utilizados na terapêutica primária para a prevenção e tratamento da osteoporose sendo também usado para controle de outras doenças ósseas, como a doença de Paget, o mieloma múltiplo, hipercalcemia de malignidade, metástases ósseas. São também utilizados em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróide.^{3,4} OS BF quando sofrem algumas modificações estruturais, dão origem a diferentes gerações de bifosfonatos com níveis de atividade distintos. A primeira geração inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobifosfonatos, como o alendronato e o pamidronato e a terceira geração possui uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o zoledronato. Os bifosfonatos se ligam ao mineral ósseo exposto aos líquidos circundantes, principalmente nos sítios de remodelação, acarretando à redução da remodelação óssea induzida por osteoclasto.⁵

O alendronato de sódio é um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Inicialmente ele se fixa na matriz óssea. Posteriormente é assimilado pelos osteoclastos para, em seguida, inibir sua ação. Por possuir uma boa afinidade com a matriz óssea, cerca de 50% da dose absorvida permanece fixa no osso, sendo eliminada lentamente, pois possui uma meia vida por volta de 10 anos.⁶

Entretanto complicações que aparecem relacionadas ao uso prolongado da medicação têm sido descritas na literatura, como a osteonecrose. Estudos clínicos mostraram um número significativo de casos de osteonecrose de maxila e mandíbula associados ao uso de bifosfonatos, desde 2003. Tais estudos ressaltam que a administração intravenosa apresenta uma maior probabilidade de causar osteonecrose comparada a administração intra-oral.^{7,8,9}

Segundo alguns autores, este fenômeno ocorre quase que exclusivamente na maxila e na mandíbula. Tal ocorrência, pode ser explicado devido os maxilares possuírem um maior suprimento sanguíneo e um metabolismo ósseo mais acelerado, relacionado às suas atividades fisiológicas tais como a presença de elementos dentários, que exige uma remodelação óssea diária envolta do ligamento periodontal acarretando uma maior concentração destas drogas nos ossos maxilares. Soma-se a isto, os tratamentos odontológicos invasivos ou injúrias locais juntamente com à presença de uma mucosa fina recobrando estes ossos.^{8,9}

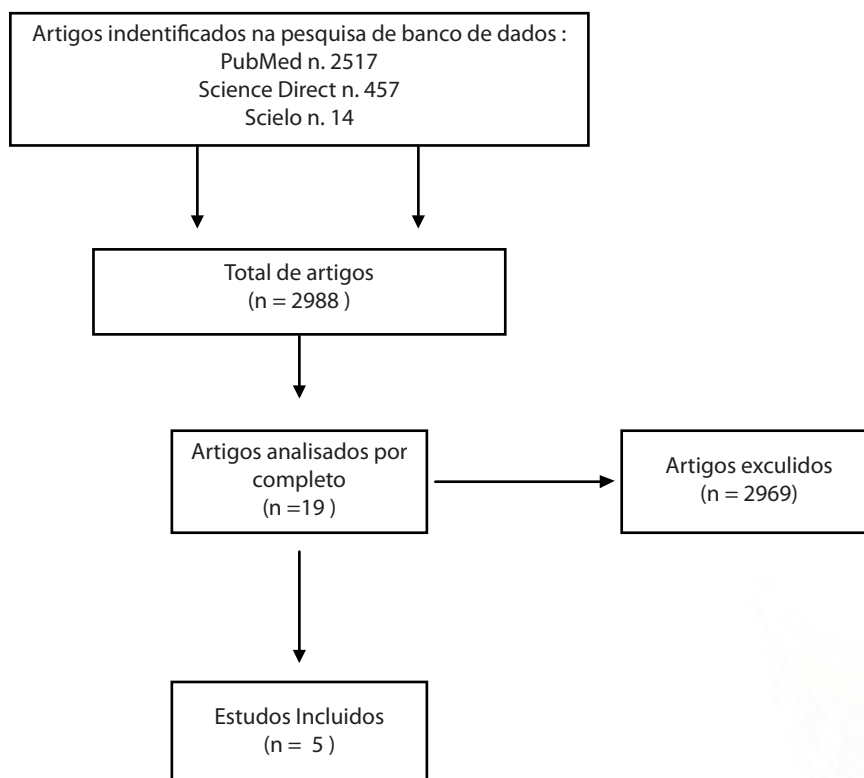
Atualmente, ainda não existem protocolos bem estabelecidos de tratamento para esta patologia. Os mesmos variam entre os conservadores, utilizando-se a antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12%, à radicais, como a mandibulectomia e maxilectomia.¹⁰

Diante do exposto, nosso objetivo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a ocorrência da osteonecrose nos maxilares em pacientes que fazem uso do alendronato oral para tratamento da osteoporose.

2. METODOLOGIA

Uma busca sistemática de artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola publicados entre janeiro de 2000 e março de 2014 foi executada nas bases de dados PubMed/Medline, Science Direct, Scielo. Foram selecionados estudos que tiveram como população-alvo paciente faz uso do alendronato via oral para tratamento da osteoporose, ressaltando a ocorrência da osteonecrose dos maxilares associada a tal medicamento.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na análise sistemática.



Nas buscas foram utilizados os seguintes termos: Osteonecrose, Alendronato, oral bifosfanatos e osteoporose, assim como seus sinônimos e correspondentes nas línguas inglesa e espanhola. Foram utilizados nas bases de dados possíveis os operadores booleanos AND, OR, NOT.

Foram incluídos estudos clínicos, controlados, longitudinais ou transversais que avaliaram população com osteoporose que utilizava alendronato via oral e sua correlação com osteonecrose dos maxilares. Foram excluídos estudos em línguas diferentes das escolhidas primariamente, estudos in vitro, estudos em animais, revisão da literatura, relatos de caso, estudos que não apresentassem relação com a população-alvo da pesquisa ou não avaliassem a relação com osteonecrose por bifosfanatos.

Uma primeira etapa de seleção dos trabalhos foi feita a partir da análise dos títulos e dos resumos por quatro avaliadores independentes que selecionaram os trabalhos pertinentes de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Posteriormente, todos os estudos cujos títulos ou resumos foram julgados pertinentes ao tema foram obtidos na íntegra e analisados por completo. Ao final, os artigos analisados e selecionados pelos quatro avaliadores após reunião de consenso foram incluídos na sistematização dos dados.

3. RESULTADOS

Após busca sistemática nas bases de dados foram pré-selecionados 19 artigos através da análise de títulos e resumos. Durante a análise crítica e completa dos artigos, cinco passaram por todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática. Dois destes foram realizados em países em desenvolvimento^{11,15} e três em países desenvolvidos.^{12,13,14} Entre os estudos, cinco eram retrospectivos^{11,12} Os dados podem ser consultados na tabela 1.

Tabela 1. Dados referentes a Metodologia e objetivos dos estudos selecionados nesta revisão sistemática.

Estudo	Tipo de Estudo	Objetivos	Número de Pacientes / Sexo	Número de Pacientes / Sexo
Yaromet <i>et al.</i> 2007 (Israel).	Retrospectivo	Analisar as características clínicas, fatores predisponentes a osteonecrose e resultados em 11 pacientes tratados por alendronato via oral.	11pacientes, (11M/0 H)	Idade média de 69 anos.
Sedghizadeh <i>et al.</i> 2009 (Canadá).	Retrospectivo	Avaliar a presença de osteonecrose por uso do Alendronato em pacientes com osteoporose e comparar os resultados com bifosfonatos intravenosos.	208 pacientes (Todos do sexo feminino).	Idade média de 73 anos.
Chiu <i>et al.</i> 2014 (Taiwan).	Retrospectivo	Avaliar a associação entre osteonecrose dos maxilares e o uso de Alendronato ou raloxifeno em pacientes com osteoporose.	7.332 pacientes (6.485 M/847 H).	Idade média de 65 anos.

Fede et al. 2013 (Itália).	Retrospectivo	Avaliar a presença de osteonecrose por alendronato em pacientes com osteoporose em diversos centros de saúde da Itália.	87 pacientes (11M/0 H).	Idade Média 72 anos.
Lin TC et al. 2014 (Taiwan).	Retrospectivo	Analisar o alendronato e compará-lo com grupos tratados com raloxifeno ou calcitonina na indução da osteonecrose.	Grupo Alendronato: 18.030 (14.213 M / 3.817 H) Grupo raloxifeno/ calcitonina: 25615(22.260 M / 3.355 H).	Idade média de 65 anos.

O sexo feminino foi o mais frequentemente acometido entre os estudos selecionados. O estudo de Lin et al.¹¹ foi o que apresentou a maior amostra, sendo 43.645 participantes, dos quais 18.030 faziam uso do alendronato. O estudo de Yarom et al.¹² apresentou menor amostra de população, com 11 participantes. A idade média dos participantes era superior aos 65 anos.

O tempo de tratamento com alendronato oscilou entre os artigos, no estudo de Lin et al.¹¹ o tempo de uso do alendronato foi em torno de 2 anos, já no estudo de Yarom et al.¹² a média dos participantes eram de 4 anos de uso do medicamento.

Em relação à localização da lesão, a região posterior da mandíbula foi a mais acometida. Quanto aos fatores de risco, a exodontia foi o mais apontado. No estudo de Sedghizadeh et al.¹³ todos os casos ocorreram após exodontias. Outros fatores apontados foram trauma provocado por dentadura e implante dental. Estes dados e outros previamente citados, podem ser consultados com maior detalhe na tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos pelos estudos selecionados nesta Revisão Sistemática.

Estudo	Fatores de risco	Tempo de Uso do Alendronato	Dosagem do Alendronato
Yarom et al. 2007 (Israel).	64% exodontia; 18% implante dental 18% trauma devido à dentadura. 36% fumantes.	Média de 4 anos.	70 mg por semana.
Sedghizadeh et al. 2009 (Canadá)	Todos os casos ocorreram após exodontia.	Média de 4 anos.	70 mg por semana.

Chiu et al. 2014 (Taiwan)	22% dos casos de osteonecrose foram antecedidos por realização de exodontia.	Não Informado	70 mg por semana.
Fede et al. 2013 (Itália)	O principal fator correlacionado foi a realização de exodontia.	Não Informado.	70 mg por semana.
Lin TC et al. 2014 (Taiwan).	Doença Periodontal (26,5% A, 23,4% C); Exodontia (13,9% A, 13% C).	2 anos	Não informado.

Entre os estudos selecionados o tratamento mencionado para a osteonecrose por alendronato oral foi terapêutico e cirúrgico. No estudo de Yarom et al.¹² todos os pacientes receberam prescrição terapêutica antimicrobiana de longo prazo e 63% passaram por procedimento cirúrgico, no estudo de Sedghizadeh et al. o tratamento mencionado foi o uso da clorexidina e antibioticoterapia. O tratamento e o desfecho final podem ser consultados na tabela 3.

Tabela 3. Fatores de risco, tratamento e tempo de tratamento obtidos pelos estudos selecionados nesta Revisão Sistemática.

Estudo	Localização da lesão.	Tratamento para osteonecrose	Tempo de Tratamento para osteonecrose
Yarom et al. 2007 (Israel).	73% região posterior da mandíbula, 18% região posterior da maxila 1 paciente região anterior da maxila.	antimicrobianos (100%); Procedimentos cirúrgicos (63%).	Medicamentos antimicrobianos; Procedimentos cirúrgicos (63%).
Sedghizadeh et al. 2009 (Canadá)	Maioria dos casos ocorreram na região posterior da mandíbula.	Clorexidina e antibioticoterapia.	Clorexidina e antibioticoterapia.
Chiu et al. 2014 (Taiwan)	Entre os que apresentação Osteonecrose, o local de maior frequência foi na mandíbula.	Não Informado.	Não Informado.
Fede et al. 2013 (Itália)	Mandíbula (61, 70,1%), maxila (23, 26,4%)	Não Informado.	Não Informado.
Lin TC et al. 2014 (Taiwan).	Não informado.	Não Informado.	Não Informado.

4. DISCUSSÃO

Os estudos selecionados na revisão sistemática avaliaram a incidência da osteonecrose associada ao uso do alendronato para tratamento da osteoporose, os mesmos demonstraram uma incidência maior em pacientes do sexo feminino e com a media de idade superior

a 65 anos,^{11,12} esse fato deve está associado a maior incidência de osteoporose no sexo feminino, o que é atribuído a fatores associados a pós-menopausa.^{16,17}

Nos estudos selecionados o local de maior incidência de osteonecrose foi a mandíbula, sendo a região posterior a mais afetada^{11,12,13,14,15}, o que corrobora com os relatos de Carter et al.⁷, Greenberg et al.⁴ e Wyngaert et al.¹⁸ A maior incidência na mandíbula está relacionado a seus aspectos anatômicos, já que apresenta alta atividade de remodelação e uma menor vascularização comparada ao osso maxilar.¹³

O tempo médio de uso do alendronato para o surgimento da osteonecrose dos maxilares oscilou nos estudos selecionados. Lin et al.¹¹ mostrou que para surgimento da osteonecrose, os usuários apresentaram um tempo de uso do alendronato em torno de 2 anos. No trabalho de Yarom et al.¹² foi constatado uma média de uso do alendronato em torno de 4 anos de uso do alendronato. Outros estudos científicos relatam que o risco de desenvolvimento de osteonecrose induzida por bifosfonatos de uso oral, como o alendronato, está principalmente associado a tratamentos com duração superior a três anos.^{8,19}

O manejo do paciente diagnosticado com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, nos estudos selecionados nesta revisão, variaram de procedimentos cirúrgicos a prescrições de antimicrobianos e analgésicos. Diversos estudos estabelecem que o manejo da osteonecrose associada a bifosfonatos consiste na eliminação da dor e controle da infecção nos tecidos. Entre os procedimentos cirúrgicos, como o debridamento cirúrgico, estaria indicado em lesões com extensão além do osso alveolar.^{20,21,22}

A suspensão da terapia com alendronato tem resultado em uma melhora da condição clínica.⁸ Indivíduos com osso necrótico exposto, com dor associada e evidência de infecção devem ser submetidos à terapêutica anti-infecciosa para prevenção da infecção secundária dos tecidos moles, e osteomielite.⁸ A terapia com oxigênio hiperbárico também vem sendo citada como uma opção no manejo da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. O tempo de tratamento varia de acordo com a resposta do paciente ao tratamento.²²

A terapia da osteoporose com alendronato oral, traz inúmeros benefícios aos pacientes, como redução na taxa de fraturas. Entretanto seu uso em longo prazo predispõe a riscos futuros de desenvolver osteonecrose nos maxilares. Sendo assim, é importante que no início da terapia com alendronato oral o paciente seja avaliado pelo cirurgião dentista para eliminação de possíveis fatores de risco na cavidade oral, atuais e futuro, ao desenvolvimento da osteonecrose maxilar. O cirurgião dentista atuará também na conscientização do paciente da importância de uma boa higiene oral e o controle da boa condição oral a longo da vida. Uma atenção especial deve ser tomada com a realização de procedimentos cirúrgicos nos maxilares como exodontias e implantes após o início da terapia. Deve-se perceber que procedimentos invasivos devem ser evitados, exceto em situações estritamente necessária. O tratamento para pacientes com osteonecrose por bifosfonatos é controverso e variaram de procedimentos cirúrgicos a prescrições de antimicrobianos e analgésicos.

■ 5. REFERÊNCIAS

1. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. Lancet. 1993; 341: 801-805.

2. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.
3. Lipton A. New therapeutic agents for the treatment of bone diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5(6):817-32.
4. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98: 259–260.
5. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest*. 1993;91(5):2004-11.
6. DEF. Dicionário de especialidades farmacêuticas 2003/2004. 32a ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2004.
7. Carter GD, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Med J Aust*. 2005;182(8):413-5.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2-12.
9. Lopes I; Zenha H; Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos: Uma Patologia Secundária Grave. *Arq Med*. 2009;23(5):181-85.
10. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol*. 2008;63:71–7.
11. Lin TC, Yang CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Incidence and risk of osteonecrosis of the jaw among the Taiwan osteoporosis population. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1503-11.
12. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1363-70.
13. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*. 2009 Jan;140(1):61-6.
14. Di Fedea O, Fuscob V, Matrangac D, Solazzo L et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: A retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *European Journal of Internal Medicine*. 2013: 784–790
15. Chiu WY, Chien JY, Yang WS, Juang JM, Lee JJ. The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2729-35.
16. Komatsu RS, Simões MFJ, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidência de fraturas de fêmur proximal em Marília, São Paulo, Brasil, 1994 e 1995. *Rev Bras Reumat* 1999; 39:325-31.
17. Riggs BL, Melton LJ 111 editors. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1995. p.524.

18. Wyngaert VD, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol.* 2006;17:1197-204.
19. 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.
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.
21. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(2):94-124.
22. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. *Rev Port de Estomatol, Medic Dent e Cir Maxilofac.* 2010; 51(3):185-91.