

EDITORIAL

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Dr. Juscelino de Freitas Jardim

Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA)

O termo "osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos" designa uma condição patológica relativamente conhecida, sendo definida como uma necrose avascular dos ossos gnáticos em pacientes que não tenham sido submetidos a doses de radioterapia e que fizeram uso de algum fármaco com potencial para seu desenvolvimento. Trata-se de uma séria morbidade desencadeada como efeito adverso de algumas drogas usadas no tratamento da osteoporose e quimioterapia antineoplásica, tendo ganhado notoriedade na última década em decorrência do número de casos relacionados com o uso de bisfosfonatos.

Segundo Rodan e Reszka (2002), os bisfosfonatos representam uma classe de drogas que inibem a reabsorção óssea, mediada através do bloqueio de osteoclastos. Tais medicamentos podem ser administrados por via oral ou intravenosa e são usados, principalmente, para reduzir a perda de tecido ósseo em várias condições malignas (mieloma múltiplo, metástase de carcinoma de mama ou próstata para ossos), no tratamento da doença de Paget e para o controle da osteoporose.

A administração oral (geralmente para tratamento de osteoporose) desses fármacos possui risco reduzido para desenvolvimento da osteonecrose. Por outro lado, essa desordem exibe uma prevalência maior quando seu uso ocorre por via injetável, como nas prescrições oncológicas para tratamento de tumores malignos e/ou metástases ósseas. Alguns fatores de risco para esta lesão são descritos na literatura, tais como o uso de bisfosfonatos intravenosos como o etidronato (Didronel®), pamidronato (Aredia®) e ácido zoledrônico (Zometa®), sendo este último o de maior potencial para este tipo de necrose. Além disso, fatores relacionados ao paciente como estado de saúde sistêmico, uso de drogas imunossupressoras, quaisquer infecções dentárias ou periodontais também são reportadas nessa categoria (Saad *et al.*, 2011).

É comum que, nos estágios iniciais deste padrão de necrose, os pacientes apresentem-se assintomáticos, excetuando-se os casos em que haja uma infecção secundária. A condição evolui progressivamente, podendo causar importantes áreas de exposição óssea e deiscência, podendo apresentar dor e hálito fétido e dor (MIGLIORATI; SIEGEL; ELTING, 2006). Em consequência do elevado número de artigos relacionando a osteonecrose ao uso de bisfosfonatos orais e injetáveis nos últimos anos, foi instaurada uma associação quase sinonímica entre estes fatores. Contudo, recentemente novas publicações têm reportado casos de osteonecrose após administração de outras composições farmacológicas, sendo de extrema importância o conhecimento sobre este novo elo de associação etiopatogênica.

As pesquisas em oncologia têm dado ênfase à criação de drogas específicas para componentes tumorais e, desta forma, reduzir os efeitos nos tecidos saudáveis. Tais agentes farmacológicos integram as chamadas "terapias alvo moleculares", e se encontram intensamente investigadas objetivando atacar fenômenos como crescimento e sobrevivência de células malignas, através de anticorpos contra receptores específicos ou vias de sinalizações. Contudo, algumas publicações recentes mostram que essas drogas também estão relacionadas com complicações orais, tendo sido descritos alguns casos de osteonecroses em pacientes sob uso de agentes anti-angiogênicos e alguns agentes inibidores de reabsorção óssea (LESTERHUIS; HAANEN; PUNT, 2011).

A angiogênese é definida como a formação de novos vasos sanguíneos, a partir de vasos pré-existentes, e é considerada um mecanismo essencial na manutenção e desenvolvimento de tumores malignos, possibilitando sua nutrição e crescimento e, portanto, apresenta-se como uma via em potencial para desenvolvimento de drogas-alvo moleculares. Casos de osteonecrose foram reportados em pacientes sob uso dessa classe de drogas, como Bevacizumab, Sorafenib e Sunitinib (Greuter *et al.*, 2008; Christodoulou *et al.*, 2009).

Drogas-alvo também têm sido estudadas para reduzir a reabsorção óssea, e nesta categoria pode ser citado o Denosumab, que bloqueia diretamente o ligante de RANK, inibindo o amadurecimento dos osteoclastos^{6,10}. Um estudo realizado comparando os efeitos do Denosumab com o Ácido Zoledrônico (Zometa) em 2.046 pacientes com câncer de mama demonstrou uma eficácia superior do Denosumab. Além disso, uma das complicações reportadas neste trabalho foi o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Dentre a população estudada, houve 20 casos de osteonecrose relacionados ao Denosumab, enquanto foram observados 14 casos associados ao uso de Zometa. Este trabalho realça o potencial efeito do Denosumab, causando mais casos de osteonecrose que o bisfosfonato mais potente em uso (STOPECK *et al.*, 2009).

A osteonecrose permanece como uma entidade de difícil manejo, não tendo ainda nenhum protocolo terapêutico sido consensualmente aceito. As estratégias de tratamento no âmbito odontológico devem ser voltadas para a prevenção e no controle local. Medidas que levem a saúde periodontal excelente devem ser tomadas, assim como remoção de toda infecção presente na boca. O tratamento poderá ser realizado sob uso de anestésico local convencional. Os procedimentos devem ser realizados visando-se o mínimo de traumas possíveis. Casos de infecção oral devem ser tratados com uso de antibioticoterapia agressiva. O tratamento do distúrbio já instalado é feito através de debridamento cirúrgico, irrigação local com clorexidina, curetagem e remoção de osso sequestrado, sendo seu prognóstico reservado. É essencial que a comunidade odontológica e demais profissionais da saúde estejam familiarizados com esta condição patológica assim como seus prováveis agentes desencadeadores, para que a atuação preventiva e a elaboração do melhor plano de tratamento possam ser concretizadas reduzindo riscos e intercorrências para o paciente (JARDIM, 2018).

REFERÊNCIA

RODAN, G. A.; RESZKA, A. A. Bisphosphonate mechanism of action. **Curr Mol Med**, v. 2, n. 6, p. 571-7, 2002.

SAAD, F. *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Ann Oncol**, v. 23, p. 1341-7, 2011.

STOPECK, A. *et al.* 2LBA Denosumab Versus Zoledronic Acid for the Treatment of Breast Cancer Patients with Bone Metastases: Results of a Randomized Phase 3 Study. **European Journal of Cancer**, v. 7, n. 3, 2009.

GREUTER, S. *et al.* Bevacizumab-Associated Osteonecrosis of the Jaw. **Ann Oncol**, v. 19, n. 12, 2008.

CHRISTODOULOU, C. *et al.* Combination of Bisphosphonates and Antiangiogenic Factors Induces Osteonecrosis of the Jaw More Frequently Than Bisphosphonates Alone. **Oncology**, v. 76, n. 3, 2009.

JARDIM, J. F. Pacientes submetidos à quimioterapia. *In*: MAREGA, T.; GONÇALVES, A.R.; ROMAGNOLO, F. U. **Odontologia Especial**. São Paulo: Quintessence Editora, 2018.

MIGLIORATI, C. A.; SIEGEL, M. A; ELTING, L. S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet Oncol.**, v. 7, p. 508-514, 2006.

LESTERHUIS, W. J.; HAANEN, J. B.; PUNT, C. J. Cancer immunotherapy – revisited. **Nat Rev Drug Discov.**, v. 10, p. 591-600, 2011.

SOBRE O AUTOR

Juscelino de Freitas Jardim

Cirurgião-dentista. Especialista em Odontologia em Pacientes com Necessidades Especiais (SLMANDIC). Mestre e Doutor em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

Contato: juscelinofreitas@unicatolicaquixada.edu.br