

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE  
Cristina Mutti de Carvalho

ANÁLISE CRÍTICA DOS BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

RECIFE  
2017

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE  
Cristina Mutti de Carvalho

ANÁLISE CRÍTICA DOS BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

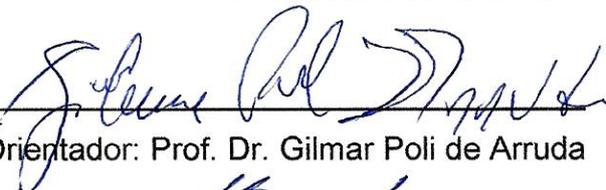
Artigo Científico apresentado ao Curso de  
Especialização *Lato Sensu* da Faculdade  
Sete Lagoas, como requisito parcial para  
a conclusão do Curso de Implantodontia.  
Área de Concentração: Bisfosfonatos  
Orientador: Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda

RECIFE  
2017

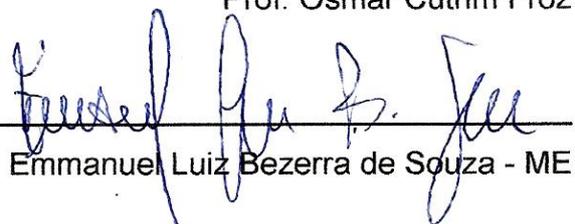
ANÁLISE CRÍTICA DOS BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

Artigo Científico apresentado ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para a conclusão do Curso de Implantodontia.  
Área de Concentração: Bisfosfonatos  
Orientador: Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda

BANCA EXAMINADORA

  
Orientador: Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda

  
Prof. Osmar Cutrim Froz

  
Prof. Emmanuel Luiz Bezerra de Souza - ME

## Resumo

Os bisfosfonatos fazem parte de um grupo de substâncias com atividade anti-reabsortiva, que inibe a atividade osteoclástica. Estas medicações têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias malignas. Estudos laboratoriais e clínicos mais recentes sugerem que os BFs têm um papel importante como tratamento suplementar e possivelmente complementar na terapia do câncer. Um entendimento mais profundo e completo sobre o efeito anti-tumoral destas drogas pode sugerir possibilidades terapêuticas novas e seletivas. Seu uso crônico pode causar como efeito colateral a osteonecrose dos maxilares após tratamento odontológico, normalmente em procedimentos mais invasivos. Dessa forma pode-se ver o quanto já é estudado e os benefícios que todos os tipos de bisfosfonatos traz para pacientes com patologias ósseas, porém como ainda está sendo desvendado seu uso e efeitos adversos, principalmente no âmbito odontológico, essa revisão de literatura atualizada tem como objetivo relatar e discutir de forma crítica o uso dos bisfosfonatos na odontologia.

Palavras-chave: bisfosfonatos, odontologia, osteonecrose

## Abstract

Bisphosphonates are part of a group of substances with antiresorptive activity, which inhibits osteoclastic activity. These medications have assumed a predominant role in the treatment of osteoporosis and changes in bone metabolism associated with malignant neoplasms. More recent laboratory and clinical studies suggest that BFs play an important role as supplementary and possibly complementary treatment in cancer therapy. A deeper and more thorough understanding of the antitumor effect of these drugs may suggest new and selective therapeutic possibilities. Its chronic use may cause as a side effect osteonecrosis of the jaw after dental treatment, usually in more invasive procedures. In this way, it is possible to see how much is already studied and the benefits that all types of bisphosphonates bring to patients with bone diseases. However, as its use and adverse effects are still being revealed, especially in the dental area, this updated literature review has to report and discuss in a critical way the use of bisphosphonates in dentistry.

Key words: bisphosphonates, dentistry, osteonecrosis

## Sumário

1. Introdução.....	7
2. Revisão da literatura.....	9
2.1. Histórico.....	9
2.2. Tipos.....	11
2.3. Indicações.....	13
2.3.1. Osteoporose.....	15
2.3.2. Mielomas.....	17
2.4. Mecanismos de ação.....	19
2.4.1. Formas farmacêuticas.....	22
2.5. Contra-indicações.....	23
2.5.1. Osteonecrose (Mandibular e Maxilar).....	23
3. Discussão.....	26
4. Considerações Finais.....	28
5. Referências.....	29

## 1. Introdução

Os bisfosfonatos e seu uso vem sendo estudado nos últimos anos na área da Odontologia em virtude, principalmente da Implantodontia por estar diretamente ligada ao modelamento e remodelamento ósseo. (BORTOLINI,2009)

Bisfosfonatos são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea e diminuem o risco de fratura, tendo também uma importante função no tratamento de diversas desordens que afetam o tecido ósseo, como osteoporose e hipercalcemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas, como mieloma múltiplo e câncer metastático, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes portadores dessas patologias ósseas. (IZQUIERDO et al., 2011; PREARO, 2014)

Os bisfosfonatos (BPs) formam uma classe de substâncias químicas que apresentam uma ligação P – C – P em sua estrutura e agem inibindo a reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. São análogos químicos da substância endógena, denominada “ácido pirofosfórico”, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entre suas propriedades destacam-se a capacidade de inibir a função osteoclástica e a característica anti-angiogênica. (IZQUIERDO et al., 2011; BORTOLINI,2009)

Essa medicação está sendo utilizada em grande escala sendo estimado que mais de três milhões de pacientes com câncer no mundo tenham recebido tratamento com bisfosfonatos intravenosos, como por exemplo ácido zoledrônico (Zometa®), desde sua introdução, além de um grande número de pacientes que recebem bisfosfonatos orais, como alendronato (Fosamax®) e risedronato (Actonel®) para o tratamento de osteoporose pós-menopausa. (BORTOLINI,2009)

Com o aumento do uso a longo prazo desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização. Os efeitos adversos mais frequentes são: intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia. Além desses, desde 2003 a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso relacionado a essa terapia medicamentosa. (BORTOLINI,2009; IZQUIERDO,2011; FRASCINO, FORTE, 2016)

A osteonecrose é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradiationecrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso, mas no tecido mole também, possivelmente pelas alterações vasculares (causadas pelo fármaco) no tecido traumatizado. (FRASCINO, FORTE, 2016)

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BPs. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. (IZQUIERDO et al., 2011)

Com isso pode-se ver o quanto já é estudado e os benefícios que todos os tipos de bisfosfonatos traz para pacientes com patologias ósseas, porém como ainda está sendo desvendado seu uso e efeitos adversos, principalmente no âmbito odontológico, essa revisão de literatura atualizada tem como objetivo relatar e discutir de forma crítica o uso dos bisfosfonatos na odontologia.

## 2. Revisão da literatura

### 2.1. Histórico

Os primeiros estudos publicados sobre os efeitos biológicos dos Difosfonatos, mais tarde rebatizados Bisfosfonatos, apareceram em 1969. Conhecidos desde meados do século XIX, onde foram sintetizados pela primeira vez em 1865, na Alemanha. Estes compostos eram inicialmente utilizados na indústria como agentes inibidores de corrosão, aditivos nas indústrias de fertilizantes, têxtil e de óleo. Sua utilização foi baseada na sua capacidade para atuar como agentes seqüestrantes para o cálcio e, em particular sua capacidade para inibir a precipitação do carbonato de cálcio, como fazem os polifosfatos. (BISCARO, 2012)

Existem alguns fluidos corporais, como o plasma e a urina, que contêm inibidores de calcificação, sendo os compostos do tipo polifosfatos que podem atuar como reguladores naturais da calcificação sob condições fisiológicas. Vários estudos demonstraram que o PPI inorgânico, um polifosfato natural produto de várias reações biossintéticas no organismo, é capaz de prevenir calcificações e regular a mineralização óssea. No entanto, os polifosfatos e PPI administrados oralmente eram hidrolisados no trato gastrointestinal e ficavam inativos sendo ineficazes. Na procura de análogos mais estáveis do PPI, que também possuíssem a sua capacidade de anti-mineralização mas resistentes à hidrólise, foram estudadas diferentes classes químicas como P-N-P e P-C-C-P. Foram então descobertos os bisfosfonatos, considerados análogos estáveis do PPI, que é regulador da reabsorção óssea bem como da calcificação (GUERREIRO, 2015; DENGGO, et al., 2012)

O mais importante passo dado para a utilização dos bisfosfonatos ocorreu quando foi descoberto, tal como já tinha sido mostrado para o PPI, tinha a nova propriedade de inibir a dissolução dos cristais de hidroxiapatite (Segundo Russell (2006) vários estudos demonstraram que os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos não só em osso "in vitro" mas também em animais saudáveis e naqueles com reabsorção óssea mais elevada. A inibição da reabsorção endógena de osso pode ser monitorizada por estudos cinéticos utilizando rádio-cálcio e marcadores bioquímicos de reabsorção óssea. (GUERREIRO, 2015; DENGGO, et al., 2012)

Essa descoberta que tais drogas podiam inibir a reabsorção óssea foi realizada em 1960. Os primeiros BFs aprovados para uso terapêutico foram clodronatodissódico e pamidronatodissódico para a doença de Paget, alendronato de sódio e risedronato de sódio para a osteoporose. (TADAKORO, 2009)

Em seres humanos, o uso iniciou há cerca de 40 anos. Suas propriedades tornaram-se uma alternativa de tratamento para doenças que têm como consequência a reabsorção óssea. Após anos de uso, tornaram-se também um tratamento padrão para osteoporose. Atualmente, mais de milhões de pessoas ao redor do mundo recebem BFs por via IV e/ou por via oral relacionadas, diminuição da dor óssea e principalmente a melhoria na qualidade de vida do paciente. (GUERREIRO, 2015; DENGGO, et al.,2012)

## 2.2. Tipos

Os bisfosfonatos foram divididos em duas categorias, sendo eles os não nitrogenados e os nitrogenados. Os BFs não nitrogenados apresentam menor potencial de ação, sendo explicado pelo fato de serem metabolizados no organismo de forma mais acelerada. Sua atuação consiste em uma competição entre os BFs não nitrogenados e a adenosina trifosfato (ATP) presente nos osteoclastos, gerando nas células a ativação do processo de apoptose. Já os BFs nitrogenados possuem maior potencial que os não nitrogenados, isso ocorre porque o nitrogênio presente nesses medicamentos não são metabolizados e assim agem por períodos extenso devido seu acúmulo nos tecidos ósseos. Sua ação leva ao processo de apoptose e também interfere na função osteoclástica impedindo a atuação da enzima farnesil difosfato sintase imprescindível para a síntese de lipídeos isoprenólicos, dessa forma levando a cadeia de ligações proteicas pararem. (PREARO, 2014)

Eles apresentam indicação para administração por via oral (VO) e intravenosa (IV). Tendo como exemplo, o uso por VO dos casos de osteoporose e por casos de tratamento com quimioterapia em pacientes oncológicos. A utilização dos medicamentos por VO sofrem uma baixa absorção. Além disso, são afetados pelos alimentos, em particular o leite. Em áreas de mineralização óssea ocorrem acúmulos de BFs de aproximadamente 50% daquilo que foi administrado, e se mantem nesses sítios até serem reabsorvidos podendo levar meses ou anos. E a sua excreção ocorre pelos rins, em sua forma inalterada quando se encontram livre no plasma. (PREARO, 2014)

Importante saber que esses fármacos encontram-se em grandes concentrações nos maxilares por apresentarem atividade celular maior que os outros ossos e também maior vascularização. Isso ocorre pelo fato de possuir a existência de dentes e atividade diário sendo necessário, ao redor do ligamento periodontal, constantes remodelações (PREARO, 2014)

As gerações dos bisfosfonatos são dependentes da estrutura química e potência: São divididos em três classes: primeira geração ou não-nitrogenados – utilizada inicialmente para inibir calcificações ósseas ectópicas e, mais tarde,

como medicamento inibidor da reabsorção do osso, como, por exemplo, o etidronato e oclodronato; segunda geração ou nitrogenados – utilizada principalmente para inibir a reabsorção óssea, e não na prevenção da mineralização do osso, como exemplos tem-se: pamidronato (Aredia<sup>®</sup>, Novartis), alendronato (Fosamax, Merck), rizendronato (Actonel<sup>®</sup>, Procter & Gamble) e Ibandronato (Boniva, Roche), apresentam potência duplicada em relação à primeira geração devido à ligação de um íon nitrogênio; terceira geração – é uma nova geração que apresenta a potência mais alta em doenças metastáticas de todos os outros bisfosfonatos disponíveis (gerações anteriores) pelo fato de o átomo de nitrogênio ter sido contido dentro de um anel, são eles, o alendronato, o pamidronato, o risedronato e o zolendronato (Zometa<sup>®</sup>, Novartis). (BORTOLINI, 2009; NETO, 2011)

### 2.3. Indicações

A aplicação clínica mais importante dos bisfosfonatos é sem dúvida a inibição da reabsorção óssea, permitindo o tratamento de doenças que anteriormente não eram passíveis de serem tratadas. Após mais de três décadas de pesquisas e desenvolvimento, os BF's tornaram-se indispensáveis no tratamento de doenças ósseas, tanto benignas quanto malignas. São medicamentos utilizados no controlo e tratamento de doenças metabólicas ósseas como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget e osteogénese imperfeita, a maioria destas doenças causam fragilidade óssea e perda de densidade óssea. Os BF's estão indicados neste tipo de patologias por prevenirem a perda de densidade óssea e diminuírem o risco de fratura por inibição do processo de reabsorção óssea. São também indicados no tratamento de pacientes oncológicos com mieloma múltiplo e em metástases ósseas de tumores sólidos como do cancro da mama, da próstata, do pulmão e do carcinoma de células renais, já que reduzem a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas, a incidência de novas metástases e também aliviam a dor óssea causada por metástases de vários tumores sólidos, com conseqüente aumento da qualidade de vida do paciente. Uma outra aplicação, que surgiu precocemente, foi a obtenção de imagem óssea (bone scanning), na qual os bisfosfonatos são bastante úteis para detectar metástases ósseas. Bisfosfonatos intravenosos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Mais recentemente, têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogénese imperfeita. (FARSOUN, 2016; VASCONCELLOS, 2004; DE AZEVEDO, HELDER NASCIMENTO, 2012; PREARO, 2014; GUERREIRO, 2015)

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os bisfosfonatos para o tratamento da osteogénese imperfeita obtendo resultados favoráveis devido à diminuição de fraturas ósseas. Atualmente, há nove BF's aprovados para o uso clínico pela FDA. Esses medicamentos são formulados por rotas de administração intravenosa e oral, mas é difícil compará-los porque cada um possui características físico-químicas e biológicas. Na osteoporose os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dosedependente,

principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica . Na Doença de Paget, para aumentar a morfologia óssea e reduzir a dor. Algumas revisões sistemáticas têm demonstrado que o uso em pacientes portadores de mieloma múltiplo reduz a frequência de fraturas vertebrais. Combater a osteólise na hipercalcemia maligna é fundamental, e os bisfosfonatos são os medicamentos mais eficientes para esse fim, pelo seu reconhecido efeito apoptótico e antiproliferativo sobre os osteoclastos. O medicamento mostrou-se eficaz, também, na prevenção e no tratamento da perda óssea mineral da coluna vertebral lombar induzida pelo uso crônico de corticosteróide. Dentre as drogas pertencentes a essa classe destacam-se o pamidronato e o ácido zoledrônico, sendo o último considerado como droga de escolha devido a sua maior rapidez de infusão e melhores resultados em relação a eventos esqueléticos indesejáveis. (DE AZEVEDO, HELDER NASCIMENTO,2012; GUERREIRO,2015)

No entanto, sua eficácia foi notada em alguns estudos em crianças com osteoporose juvenil idiopática, osteoporose secundária e osteogênese imperfeita. O uso do bifosfonato pode ajudar crianças que apresentam fraturas ósseas ou histórico de fragilidade óssea, mas a longo prazo seus efeitos continuam desconhecidos. Assim, sendo necessário que esses tratamentos sejam feito em centros especializados. (PREARO, 2014)

### 2.3.1. Osteoporose

A osteoporose é uma patologia multifatorial e progressiva do esqueleto caracterizado por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, aumentando o risco de fratura óssea. A capacidade de o osso resistir a forças mecânicas e fraturas depende não apenas da quantidade de tecido ósseo, mas também da sua qualidade. A osteoporose é denominada de “doença silenciosa”, pois evolui sem sintomas até a ocorrência de uma fratura. Devido ao maior tamanho dos esqueletos e à ausência de um período de alteração hormonal rápida, a osteoporose evolui mais lentamente nos homens do que nas mulheres. As fraturas causadas pela osteoporose têm um grande impacto na saúde pública, estando frequentemente associadas a elevada morbidade, mortalidade e alto custo econômico. Nas duas últimas décadas, desenvolveram-se opções de tratamento farmacológico e não farmacológico (em geral baseado em exercício físico) para reduzir o risco de fraturas em pacientes osteoporóticos. (GUERREIRO, KHAJURIA et al., 2011)

A osteoporose é uma ameaça para a saúde de mais de 55% da população a cima dos 50 anos de idade, sendo que 80% são mulheres. Apesar do risco de vir a desenvolver osteonecrose, os bisfosfonatos continuam a ser o fármaco de eleição para o tratamento da osteoporose. Os fatores de risco para desenvolver osteoporose podem ser divididos em grupos: modificáveis e não modificáveis. Os não modificáveis são variáveis como género, idade, menopausa precoce, baixo peso e fatores raciais e hereditários; os fatores de risco modificáveis incluem ingestão insuficiente de cálcio, sedentarismo e abuso de álcool e tabaco. (GUERREIRO, KHAJURIA et al., 2011)

Os bisfosfonatos são os medicamentos mais comumente prescritos para o tratamento da osteoporose nos EUA e em muitos outros países, inclusive na Índia. Alendronato, uma medicação oral utilizada uma vez ao dia, foi o primeiro bisfosfonato a ser aprovado para o tratamento da osteoporose nos EUA em 1995. Desde então, bisfosfonatos mais novos e com um maior intervalo entre as doses vêm sendo introduzidos, numa tentativa parcial de aumentar a adesão ao tratamento. O risedronato é uma medicação oral que pode ser administrada diariamente, semanalmente ou mensalmente em doses variadas. O ácido zoledrônico é a medicação mais nova, sendo administrado uma vez ao

ano por via endovenosa. Os bisfosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxiapatita, tendo, portanto, uma afinidade muito alta pelo osso. Os bisfosfonatos são liberados da matriz óssea mediante exposição a ácido e enzimas secretados por um osteoclasto ativo. Entre todos os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico tem a maior afinidade de ligação à matriz mineral óssea, seguido por: pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato, etidronato, clodronato. Os bisfosfonatos que têm maior afinidade, como o ácido zoledrônico, ligam-se com avidéz à superfície óssea, mas difundem-se lentamente pelo osso, enquanto agentes com menor afinidade, como o clodronato, distribuem-se mais amplamente pelo osso, mas têm menor tempo de residência quando o tratamento é suspenso. Após o início da terapia oral com bisfosfonatos, a supressão da reabsorção óssea ocorre dentro de cerca de três meses, a despeito da frequência de dosagem, sendo mais rápida após administração endovenosa. Ficou demonstrado que, após três anos de tratamento, os bisfosfonatos aumentam a DMO do quadril em 3%-6% e a da coluna vertebral em 5%-8%. Em mulheres com osteoporose, o ácido zoledrônico, o alendronato e o risedronato também reduzem as fraturas não vertebrais em 25%-40%, inclusive a fratura de quadril em 40%-60%.<sup>45</sup>. (KHAJURIA et al., 2011; DE SOUZA, 2010)

### 2.3.2. Mielomas

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável, classificada segundo OMS como neoplasia de células linfóides B maduras, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. No primeiro estágio da doença, o mieloma pode não apresentar sintomas, sendo descoberto por um exame de sangue ou de urina realizada por algum outro motivo, como em um exame anual de rotina. Porém, a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado e à medida que a doença progride os sintomas aparecem. O mieloma múltiplo é uma neoplasia com uma afinidade particular pela medula óssea, sendo que é nesse ambiente que as células neoplásicas vão exercer a sua ação que posteriormente irá levar a uma série de alterações no metabolismo ósseo. O microambiente da medula óssea consiste numa série de componentes celulares, como células hematopoiéticas, células imunes, células do estroma, osteoclastos, osteoblastos e células endoteliais, envolvidos numa matriz extracelular. (BAPTISTA, 2015; SOARES,2013)

As alterações provocadas pelas células neoplásicas no ambiente da medula óssea, vão ter diversas implicações no metabolismo ósseo e criar diversas complicações como dor óssea incapacitante, hipercalcemia, fracturas patológicas e síndromes de compressão medular. O mieloma múltiplo, apesar de parecer morfológicamente semelhante, é uma doença heterogénea, com diversos subtipos identificados, a nível molecular e genético, que vão determinar diferentes evoluções da doença e resposta ao tratamento. Posto isto, torna-se essencial uma estratificação do risco que permita abordagens adaptadas e um tratamento individualizado, com vista a alcançar o melhor resultado terapêutico possível. (BAPTISTA, 2015; SOARES,2013)

O tratamento da doença óssea no mieloma múltiplo implica o controlo das diversas complicações já faladas. No tratamento da dor vai ser importante uma analgesia adequada, o uso de bifosfonatos e também o uso de terapêuticas não farmacológicas como a radioterapia ou ciflopastia, em caso de colapso vertebral. O tratamento da hipercalcemia vai-se basear essencialmente na

hidratação e vai também beneficiar do uso de bifosfonatos. (BAPTISTA, 2015; SOARES,2013)

Sobre os bifosfonatos a utilizar o pamidronato e o ácido zoledrónico são os que vem mostrando maior benefício, mas ainda não existe consenso sobre qual deva ser utilizado, ficando ao critério do profissional responsável. Ambos têm eficácia semelhante, no entanto a utilização do pamidronato parece ter menor associação com o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, mas tem um tempo de infusão mais longo. Por outro lado, o ácido zoledrónico, apesar de apresentar um risco superior em relação ao desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, tem um tempo de infusão mais curto e existe a possibilidade de apresentar uma vantagem relativamente à sobrevida. Duração do tratamento. A duração do seu tratamento é um assunto de maior controvérsia, não havendo um nível de evidência elevado para as recomendações atuais, sendo que se defende que, caso não haja uma resposta completa ou uma boa resposta parcial ao tratamento para o mieloma, o ácido zoledrónico deve ser administrado para além de dois anos até à progressão da doença e mantido nas recaídas, devido ao possível benefício na sobrevida. Em relação ao pamidronato as recomendações são diferentes, ficando ao critério do clínico a manutenção do pamidronato em doentes com doença activa que não obtêm resposta ao tratamento. Para pacientes que obtiveram uma resposta completa ou uma boa resposta parcial defende-se que os bifosfonatos devem ser administrados pelo menos durante um ano e não mais de dois, devido à ausência de benefício na sobrevida e ao risco de osteonecrose da mandíbula com o prolongamento do tratamento. (SOARES, 2013)

## 2.4. Mecanismos de ação

Bisfosfonatos são fármacos análogos sintéticos estáveis do pirofosfato inorgânico no qual o átomo central de oxigênio da ligação P-O-P é substituído por um átomo central de carbono (P-C-P), o que além da solubilidade em água, proporciona ao medicamento maior resistência à hidrólise química e enzimática. Os pirofosfatos são compostos naturalmente no organismo e reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea. A afinidade dos bisfosfonatos pelos cristais de hidroxiapatita se dá pela ligação do carbono central que torna o bisfosfonato uma estrutura ácida altamente carregada, o qual proporciona uma quelação de íons catiônicos como o cálcio. Os bisfosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (po<sub>3</sub>) ligados covalentemente a um carbono central acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bisfosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos. A cadeia longa R2 pode ser apresentada em duas categorias de estrutura química, que são os bisfosfonatos nitrogenados e os não-nitrogenados. Estes grupamentos agem por diferentes mecanismos de ação. Ambas as categorias afetam os processos intracelulares necessários para a organização do citoesqueleto e o transporte do osteoclasto pela membrana ciliada, causando apoptose dessas células no qual interrompem trocas morfológicas, perda da membrana mitocondrial e ativação de proteases caspase-3 que clivam substratos peptídeos. (BORTOLINI, 2009; VASCONCELLOS, 2004; PREARO, 2014)

Os bifosfonatos possuem uma afinidade muito grande com o tecido ósseo. Unem-se aos cristais de cálcio, formando, assim, complexos com hidroxiapatita, o que acarreta modificação na estrutura cristalina e inibe a dissolução dos cristais. Os bifosfonatos são absorvidos principalmente em locais de remodelação óssea ativa. A retenção no osso depende dos locais de ligação com a hidroxiapatita. Os bifosfonatos possuem a capacidade de inibir a quebra da hidroxiapatita, suprimindo efetivamente a reabsorção óssea. Sugere-

se que os bifosfonatos possam agir em nível celular, limitando a apoptose – morte celular não seguida de autólise – de osteoblastos e causando a apoptose de osteoclastos; porém, a aplicação dessa função é atualmente incerta. A máxima supressão da reabsorção óssea ocorre depois de três meses de uso do medicamento por via oral, seja diário, semanal ou mensal, mantendo-se constante durante todo o tratamento. A supressão da reabsorção ocorre mais rapidamente quando o bifosfonato é administrado por via endovenosa. De maneira geral, o mecanismo de ação dos bifosfonatos é a inibição da reabsorção óssea. A razão de sua ação antiosteoclástica é causada pela inibição ou irreversível morte celular dos osteoclastos. Os bifosfonatos unem-se rapidamente aos cristais de minerais presentes em cada estrutura óssea. As repetidas doses de bifosfonatos acumulam-se na matriz óssea. Durante a remodelação óssea, os osteoclastos reabsorvem o tecido ósseo e ingerem certa quantidade de bifosfonato, como se fossem os lipídios difosfatos. Contudo, os lipídios difosfatos são essenciais para a formação de enzimas que previnem a morte celular dos osteoclastos. Sem a presença dos lipídios difosfatos, os osteoclastos morrem e não se inicia a reabsorção óssea. Conseqüentemente, não ocorre a indução de proteínas ósseas, como as proteínas morfogenéticas (BMPs) e os fatores de crescimento (ILG1 e ILG2), o tecido ósseo antigo não é removido e novos osteoides não são formados. Uma vez que os osteoides (matriz óssea ainda não mineralizada) eventualmente morrem, deixando o tecido ósseo necrosado para trás, pode se iniciar um processo de sequestro ósseo asséptico. A função dos osteócitos não é a formação de novo tecido ósseo (essa é a função dos osteoblastos), mas sim a de mecanorreceptor para a manutenção da matriz mineral existente no tecido ósseo. Entretanto, se a sobrevivência do osteócito é maior do que em uma condição de remodelação óssea normal, ele pode aumentar a quantidade de matriz mineral no tecido. Essa hipermineralização é observada em associação com a toxicidade dos bifosfonatos, como uma esclerose da lâmina dura seguida de uma osteoesclerose generalizada no osso alveolar. O mesmo efeito biológico é observado no tratamento da osteoporose com a utilização de bifosfonatos de uso oral, sendo mensurado por meio de exame de imagem (DEXA) que calcula a densidade de mineral ósseo (BMD). A alteração na densidade de minerais é o ponto de partida para a avaliação da eficácia da

medicação no tratamento da osteopenia e da osteoporose. (NETO, 2011; VASCONCELLOS, 2004; GUERREIRO, 2015)

Os bifosfonatos são pobremente absorvidos nos intestinos. Se forem ingeridos com alimentos, a absorção é ainda mais reduzida. Os bifosfonatos devem ser administrados na ausência de alimentos ou medicamentos que contenham cálcio, magnésio e ferro. Caso contrário, poderá ocorrer uma ligação entre o fármaco e as substâncias citadas, diminuindo a absorção do bifosfonato. Os bifosfonatos devem ser ingeridos com água e em jejum. Não se deve ingerir alimentos por pelo menos 30 minutos após a administração. Também não é recomendável deitar-se após a administração do medicamento. Tais cuidados visam a diminuir o desconforto gastrintestinal, como náuseas, vômitos e esofagite, e possibilitar o aproveitamento do fármaco, que é afetado pela ingestão de alimentos. Os bifosfonatos não incorporados ao tecido ósseo são rapidamente removidos da circulação por meio de excreção renal. A meia-vida dos bifosfonatos orais ou endovenosos varia de 0,5 a 2 horas, o que demonstra a sua rápida absorção pela matriz óssea, sendo 30 a 70% acumulados no tecido ósseo. O restante é excretado, sem metabolização, pela urina. Repetidas doses são acumuladas no tecido ósseo e podem ser removidas apenas mediante a reabsorção mediada pelos osteoclastos como parte do ciclo de remodelamento ósseo. Uma vez que os bifosfonatos limitam a ação dos osteoclastos e previnem o remodelamento ósseo, eles se acumulam no tecido ósseo. A liberação dos bifosfonatos do osso é muito lenta podendo ficar depositados em ossos neoformados próximo aos osteoclastos e permanecer ali por mais de 10 anos. (NETO, 2011; VASCONCELLOS, 2004; GUERREIRO, 2015)

### 2.4.1. Formas farmacêuticas

Bifosfonatos	Indicações	Presença de nitrogênio	Dose	Via de administração	Potência relativa
Etidronato	Doença de Paget	Não	300-750mg/dia, durante 6 meses	Oral	1
Tiludronato	Doença de Paget	Não	400mg/dia, durante 3 meses	Oral	50
Alendronato	Osteoporose	Sim	10mg/dia, 70mg/semana	Oral	1.000
Risendronato	Osteoporose	Sim	5mg/dia, 35mg/semana	Oral	1.000
Ibandronato	Osteoporose	Sim	2,5mg/dia, 150mg/mês	Oral	1.000
Pamidronato	Metástase óssea	Sim	90mg a cada 3 a 4 semanas	Endovenosa	1.000 - 5.000
Zolendronato	Metástase óssea	Sim	4mg a cada 3 a 4 semanas	Endovenosa	10.000 +

(NETO,2011; VICENTE, 2011)

## 2.5. Contra-indicações

### 2.5.1. Osteonecrose (Mandibular e Maxilar)

O primeiro relato de uma possível osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi relatada pela primeira vez em 2003. A partir daí relatos de casos e estudos retrospectivos mostraram aumento da ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso do BPs, especialmente os intravenosos. O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas. Todavia, nem sempre se tem o conhecimento total dos possíveis efeitos indesejáveis dos fármacos indicados para determinadas doenças. Assim, a associação causal entre um fármaco e seu efeito adverso pode vir a ser observada diversos anos após a liberação de seu uso. Em algumas situações, pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes. (BARBOSA, 2017; FLORES, 2016)

Tem sido relatado na literatura o acometimento de lesões de osteonecrose maxilar em pacientes que fazem uso de bifosfonatos por tempo prolongado. A maior parte dos casos ocorre após intervenções odontológicas, principalmente as extrações dentárias. A associação entre essa classe de medicamentos e a ocorrência de necrose óssea pós-tratamento odontológico apresenta um risco à saúde do paciente e, dessa forma, deve ser analisada pelo cirurgião-dentista em conjunto com o médico responsável, para que possam escolher o melhor momento para a execução do tratamento dentário e as medidas que devem ser tomadas para reduzir os riscos e melhorar o prognóstico do caso. (FLORES, 2016)

A osteonecrose avascular induzida por bisfosfonatos é caracterizada pela destruição. É resultante da perda temporária ou permanente do suprimento sanguíneo, sem o qual o osso necrosa e pode entrar em colapso. Acredita-se que esteja relacionada à capacidade das drogas em causar alterações vasculares, visto que a mandíbula é menos vascularizada que a maxila. 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. Tem ocorrido com mais frequência em mulheres, isso pode estar associado ao fato da maior prevalência de osteoporose, osteopenia e câncer de mama em mulheres. (POLETI, 2008; (BARBOSA, 2017; FLORES, 2016))

Foram feitos estudos e elaborada uma lista com as características clínicas, radiográficas e histológicas semelhantes entre as lesões já relatadas. Clinicamente foi observada a exposição de tecido ósseo não vital, assintomático à sondagem, circundado por tecido mole eritematoso e edemaciado, sinais comuns de inflamação. As queixas mais comuns eram dor e/ou dormência na área afetada, inchaço dos tecidos mole, drenagem e mobilidade dentária quando a lesão se encontrava próxima aos elementos dentais. Na análise radiográfica, os achados eram de trabeculado ósseo relativamente normal, algumas áreas radiolúcidas difusas indicando cicatrização óssea incompleta nos locais que sofreram cirurgias dentárias anteriores. Algumas áreas de lesões muitas vezes apresentavam resultados normais em radiografias panorâmicas. Apesar dos espécimes ósseos estarem com aspecto irregular e aparência de comida pelas traças, geralmente não era observada a presença de osteoclasto. (FLORES, 2016; POLETI, 2008)

Os tratamentos tem variado entre colutórios antimicrobianos como a clorexidina 0,12%, antibioticoterapia, debridamentos até ressecções ósseas. As penicilinas têm se mostrado eficientes contra a maioria das bactérias encontradas nas lesões. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina podem ser usados em pacientes alérgicos e culturas antimicrobianas devem ser feitas para ajustar o tratamento, principalmente nos casos refratários, onde a associação medicamentosa pode ser necessária. As medidas preventivas se constituem no melhor planejamento para redução das chances de manifestação da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Todos os pacientes devem fazer uma revisão odontológica antes de começar um tratamento prolongado com bifosfonatos ou ainda durante os 3 primeiros meses de terapia, onde as chances de desenvolver osteonecrose são ainda pequenas. Também se torna muito importante esclarecer ao paciente e sua família os sinais e sintomas precoces da osteonecrose e adequá-lo em um cronograma de visitas periódicas para um melhor acompanhamento pelo

dentista. Quando a patologia já está desenvolvida os cuidados dentários devem continuar, ainda que isto exija maior cautela. A rotina continuará a mesma, restaurações podem ser feitas, usando anestésias locais; raspagem periodontal pode ser feita, desde que tudo seja o menos traumático possível; evitar extrações dentárias e outras cirurgias invasivas, e quando for indispensável, acompanhar bem o paciente até que ocorra o fechamento da lesão. A endodontia pode ser realizada quando necessária e próteses móveis devem ser reavaliadas para a necessidade de serem revestidas com um produto macio para reduzir o impacto exercido e o trauma sobre os tecidos moles. Ainda não foi comprovado que interromper o uso de bifosfonatos por alguns meses (meses) possa ter algum efeito sobre a cicatrização dos tecidos necróticos da cavidade oral. Essa possibilidade deve ser discutida com o médico do paciente e avaliada entre seus riscos e benefícios. A meia-vida do bifosfonato, como já discutida e explicada nesse trabalho, no osso é longa, chegando a durar anos, sendo assim uma interrupção por poucos meses sobre o uso não faria tanta diferença no composto que já está incorporado ao tecido esquelético, entretanto existe a hipótese que poderia reduzir a atividade antiangiogênico ajudando na cicatrização tecidual da lesão. (FLORES, 2016; POLETI, 2008; AGNOL, et al., 2016)

### 3. Discussão

Como visto, já tem um tempo que os bisfosfonatos têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias, e em 2003 foram relatados os primeiros casos de osteonecrose associado ao uso de bifosfonato. Apenas em 2004 empresa farmacêutica responsável pela introdução no mercado dos bisfosfonatos pamidronato (Aredia®) e zoledronato (Zometa®), viria a alertar os profissionais de saúde para os riscos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, fato alargado em 2005 a um mais amplo grupo de fármacos da mesma classe, incluindo assim todos os bisfosfonatos, designadamente as formas orais, como potenciais desencadeadores dos processos de osteonecrose. (DE AZEVEDO,2012)

A discussão vai ser discorrida com o que realmente é dilema, que é questão da osteonecrose, pois o uso de bisfosfonatos está claro que é a escolha para as patologias ósseas. (DE AZEVEDO,2012; ALBUQUERQUE, 2014)

A etiopatogenia da osteonecrose continua em investigação, mas a relação entre o uso de BF's e o desenvolvimento da necrose óssea em tecidos bucais após manipulação ou trauma tem ficado cada vez mais clara, alguns autores discordaram da associação causal entre bisfosfonatos e osteonecrose, visto que os pacientes que recebem terapia com esses fármacos frequentemente tomam múltiplas drogas, como antineoplásicos e corticoides. (DE AZEVEDO,2012)

A administração endovenosa parece conferir um risco mais alto do que a administração oral. Em condições ideais, cerca de 1% da dose administrada por via oral é absorvida. Até 50% da dose absorvida ou administrado por via intravenosa é rapidamente retomado pelo esqueleto. O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo esta ainda afetada pela alimentação, particularmente pelo leite. Uma vez livre no plasma, é excretado, em sua forma inalterada, pelo rim. (AZEVEDO,2012; NETO, 2011)

Há uma concordância entre os autores quanto às formas de prevenção da osteonecrose. O encaminhamento pelo médico para o cirurgião-dentista de todos os pacientes que irão entrar em um plano de tratamento que envolva a

administração prolongada de bifosfonatos para uma revisão odontológica é um fator que deve se transformar em rotina. Em pacientes que já fazem uso de bifosfonatos e precisarem de atendimento odontológico deve-se evitar ao máximo as cirurgias e quando forem estritamente necessárias, entrar com protocolo de antibióticos, bochechos com clorexidina e acompanhamento minucioso do pós-operatório. (FLORES, 2016 FRASCINO,2016)

Dessa forma, cabe ressaltar que a maior parte das informações existentes na literatura científica se baseia em sequências de casos clínicos. Ainda não existem ensaios clínicos randomizados publicados sobre o assunto. (FLORES, 2016 FRASCINO, 2016)

#### 4. Considerações Finais

O tratamento de qualquer paciente deve obedecer a uma sequência uma rotina semiológica e diagnóstica, implicando desde uma formação profissional que integre em sua rotina a abordagem de todos os aspectos das medicações até as complicações sistêmicas relacionadas ao paciente.

Os bisfosfonatos (BPs) são medicamentos amplamente utilizados em doenças ósseas e metastáticas. A eficiência e a eficácia desses fármacos usados para o tratamento das doenças sistêmicas não são mais uma dúvida. O mecanismo de ação desse fármaco permite que seu uso não seja restrito, podendo ser utilizado por outras especialidades, como na odontologia. Mais estudos, entretanto, são sempre necessários para verificar o efeito benéfico desse fármaco quando usado como medicação tópica em reimplantes dentários, implantes de titânio ou traumatismos dentários, por exemplo.

Dessa forma, com entendimento mais profundo e completo sobre os mecanismos pelos quais os BFs influenciam o potencial metastático ou induzem a apoptose podem sugerir possibilidades terapêuticas novas e seletivas. O cuidado com a condição de saúde bucal, com visitas frequentes de acompanhamento odontológico, é fundamental e imprescindível antes do início da terapia medicamentosa com bisfosfonatos. Uma vez iniciada a administração desse fármaco, o paciente deve se manter atento à manutenção da saúde bucal, sob orientação constante do cirurgião-dentista.

## 5. Referências

- AGNOL, Wesley Dall et al. OSTEONECROSE ASSOCIADA À BIFOSFONATOS. **Anais de Odontologia/ISSN 2526-9437**, v. 1, n. 1, p. 17-18, 2016.
- ALBUQUERQUE, Tâmara Pereira de. Avaliação do grau de conhecimento dos cirurgiões-dentistas sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. 2014.
- BAPTISTA, Brunna Tavares et al. MIELOMA MÚLTIPLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES JOVENS–REVISÃO. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 28, p. 128, 2015.
- BARBOSA, Isadora et al. OSTEONECROSE RELACIONADA AO USO DE BIFOSFONATOS. **Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, v. 2, 2017.
- BISCARO, Alessandro; DOS BIFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA, Influência. Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, 2012
- BORTOLINI, Michelle Possebom. BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA, 2009
- DE AZEVEDO, HELDER NASCIMENTO. Avaliação do uso de bisfosfonatos em idosos estabelecendo um protocolo de prevenção odontológico à osteonecrose. 2012.
- DE SOUZA, Márcio Passini Gonçalves. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Rev Bras Ortop**, v. 45, n. 3, p. 220-9, 2010.
- DENGO, SuhéllenVicenzi et al. Cuidados na avaliação e atendimento odontológico em pacientes usuários de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. 2012.
- FARSOON, Joseph Fersura. **Bisfosfonatos e sua influência na prática da odontologia**. 2016. Tese de Doutorado.
- FLORES, Jorge Abel et al. OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: um novo desafio para a odontologia. **Conhecimento e Sociedade**, v. 1, n. 1, p. 153-166, 2016.

- FRASCINO, Alexandre Viana; FORTE, Anne Caroline Corbalan Barbosa. Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, v. 4, n. 1, p. 12-22, 2016.
- GUERREIRO, Inês Palma. **Influência dos bisfosfonatos nos implantes orais: revisão bibliográfica**. 2015. Tese de Doutorado.
- IZQUIERDO, Cristina de Moraes; OLIVEIRA, Marília Gerhardt de; WEBER, João Batista Blessmann. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico-revisão de literatura. **RFO UPF**, v. 16, n. 3, p. 347-352, 2011.
- KHAJURIA, Deepak Kumar; RAZDAN, Rema; MAHAPATRA, D. Roy. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 365-82, 2011.
- NETO, Angelo Menuci et al. BIFOSFONATOS EM IMPLANTODONTIA, 2011
- POLETI, Marcelo Lupion. O que o Cirurgião-Dentista Precisa Saber sobre Bifosfonatos. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v. 21, n. 1, p. 75-77, 2008.
- PREARO, Tamires Cristina. A influência do uso dos bifosfonatos na Odontologia: revisão de literatura. 2014.
- SOARES, João Pedro Madeira Ribeirinho. Doença Óssea no Mieloma Múltiplo. 2013.
- TADAKORO, Hakaru. Farmacoeconomia e custo-efetividade dos bifosfonatos no Brasil. **Rev Bras Med**, v. 66, n. 10, 2009.
- VASCONCELLOS, Déborah V.; DUARTE, Maria Eugenia L.; MAIA, Raquel C. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. **Rev Bras Cancerol**, v. 50, n. 1, p. 45-54, 2004.
- VICENTE, Micaela Almeida. **Bisfosfonatos e Tratamento Ortodôntico**. 2011. Tese de Doutorado. [sn].