

RELAÇÃO ENTRE APLICAÇÃO DE BISFOSFONATOS, CÂNCER DE PRÓSTATA E DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

LAURA BARRETO MORENO¹; GUILHERME DA LUZ SILVA²; SAMILLE BIASI MIRANDA³; ANDRÉ LUIZ RODRIGUES MELLO⁴; ANA CAROLINA UCHOA VASCONCELOS⁵; JUAN PABLO AITKEN SAAVEDRA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – laurab4moreno@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – luzsguilherme@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – samillebm17@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – andreluizrmello@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – carolinauv@gmail.com

⁶Universidade do Chile – juanpabloaitken@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O primeiro relato de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos ocorreu em 2003 e esse índice vem aumentando significativamente desde então (YAZAN et al., 2016). O osso é um dos locais mais frequentemente afetados por metástases tumorais em pacientes com câncer avançado: aproximadamente 65% a 75% dos pacientes com câncer de próstata desenvolvem metástases ósseas (CHEN; PU, 2016). O câncer de próstata é o tumor maligno com maior incidência na população masculina e a segunda causa de morte mais comum entre todos os tipos de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). O osso mandibular apresenta intensa vascularização e remodelação óssea pelo contínuo estresse mecânico, o que pode torná-lo vulnerável aos efeitos adversos dos medicamentos anticâncer. O bifosfonatos têm a capacidade de inibir a remodelação óssea, interferindo no recrutamento, na atividade e na sobrevivência dos osteoclastos, e limitar a inflamação (CORSI et al., 2017). O ácido zoledrônico é um bifosfonato usado como terapia para cânceres com envolvimento do sistema esquelético; é amplamente proposto aos pacientes, pois possibilita o combate à ação do tumor maligno e melhora a qualidade de vida dos pacientes (CHEN; PU, 2016). Apesar dos benefícios desse medicamento, seu uso pode estar associado ao desenvolvimento de osteonecrose maxilar. Uma vez estabelecidas tais lesões, o curso da doença torna-se complicado, principalmente nos casos mais avançados (YAZAN et al., 2016), (DINIZ-FREITAS; LIMERES, 2016). Portanto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura disponível sobre o uso contínuo de bisfosfonatos no tratamento do câncer de próstata e o impacto da osteonecrose do maxilares em pacientes com essa enfermidade.

2. METODOLOGIA

Uma revisão da literatura dos últimos 10 anos na plataforma PubMed via MEDLINE de artigos científicos publicados apenas em inglês usando os seguintes descritores: (Diphosphonates) OR (Imidazoles) AND (Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw) OR (Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw) OR (Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated) OR (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis) OR (Bisphosphonate Osteonecroses) OR (Osteonecroses, Bisphosphonate) OR (Osteonecrosis, Bisphosphonate) AND ((Prostate Neoplasms) OR (Prostatic Cancer) OR (Cancer, Prostatic) AND ("2008"[Date - Entrez]: "3000"[Date - Entrez])). Para a leitura completa dos artigos

publicados, foram selecionados os artigos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: relatos de exposição óssea compatível com osteonecrose na região posterior da mandíbula, medida do uso do ácido zoledrônico no controle do câncer de próstata, bem como a presença de osteonecrose afetando predominantemente a mandíbula. ação foi coletada: número de pacientes avaliados, idade do paciente, país de origem, dose da medicação e duração do uso, efeitos colaterais da doença, história dentária, presença de acompanhamento de caso e prognóstico da condição clínica relatada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 73 artigos, destes 38 foram retirados após a leitura dos títulos e 25 após a leitura dos resumos. Assim, 10 artigos foram lidos na íntegra e 3 foram excluídos, totalizando 7 artigos incluídos na revisão. Os estudos selecionados foram realizados em três continentes: América (1), Ásia (1) e Europa (5). A partir dos dados obtidos, a média de idade dos pacientes acometidos por osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonatos foi de 66,9 anos. Em relação à localização anatômica, 4 (57,1%) casos ocorreram na mandíbula, enquanto 3 (42,9%) ocorreram simultaneamente na maxila e mandíbula. Nenhum caso foi registrado exclusivamente no osso maxilar. O tratamento eletivo foi baseado na administração de 4 mg de zoledronato (ácido zoledrônico) a pacientes com comorbidades. Clinicamente, a osteonecrose pode ser formada pela exposição de osso necrótico ou não, na osteonecrose exposta. De acordo com casos relatados na literatura em estudo com 43 pacientes com história de extração dentária prévia ou uso de prótese inadequada, a média de idade desses pacientes que desenvolveram a doença foi de 70,3 anos (WALTER et al., 2008). Neste estudo, o ácido zoledrônico é o agente com menos miligramas que desenvolveu a doença. Outros medicamentos que foram identificados como indutores de osteonecrose são o alendronato e o ibandronato (MARTINS et al., 2017). A indicação para o uso desses medicamentos foi osteoporose pós-menopausa, artrite reumatoide, sarcoidose, pênfigo, doença de Addison e doença de Paget (KATSARELIS et al., 2015). O ácido zoledrônico é classificado como um fármaco intravenoso mais freqüentemente associado à osteonecrose, quando administrado por via parenteral (LO et al., 2010). No entanto, o alendronato é o principal indutor da osteoporose, pois durante anos foi considerado o bifosfato de escolha para o tratamento da osteoporose (RUGGIERO; MEHROTRA, 2004). De acordo com a revisão da literatura, a osteonecrose após o tratamento quimioterápico pode ser prevenida com a otimização da higiene bucal, enxaguatórios bucais antimicrobianos e antibioticoterapia sistêmica. Além disso, para o tratamento da osteonecrose mandibular, podem ser utilizadas terapias experimentais, como o uso de transplante intra-lesional de células-tronco de medula óssea e enxerto de tecido. É responsabilidade do cirurgião-dentista avaliar com precisão os fatores de risco que levam ao desenvolvimento da doença, uma vez que a sinergia dos profissionais e a conscientização do paciente permitem a realização de um tratamento com um objetivo comum (DI FEDE et al., 2018). Portanto, uma vez que o oncologista prescreve a terapia com bisfosfonatos, o paciente deve ser encaminhado ao cirurgião-dentista para exames, sendo de extrema importância que a relação entre esses profissionais seja contínua (MARX et al., 2005). O cirurgião-dentista deve informar aos pacientes sobre a importância de manter a higiene bucal em boas condições, sem lesões de partes moles, e realizar periodicamente a vigilância odontológica. Além disso, a antibioticoterapia profilática deve ser recomendada apenas quando procedimentos odontológicos invasivos são precedidos. entretanto,

a limpeza dentária com um profissional é recomendada duas vezes ao ano, além da avaliação do oncologista em todas as consultas de acompanhamento; os testes devem ser feitos a cada três a quatro meses, dependendo dos fatores de risco concomitantes (BARALDI et al., 2007). Sobre a duração do tratamento antibiótico profilático antes e depois da extração dentária, nenhuma abordagem uniforme é aplicada em todos os pacientes que recebem tratamento com bifosfonato oral ou intravenoso. Alguns artigos propõem que os antibióticos sejam prescritos 3 ou 7 dias antes da extração dentária em pacientes tratados com bifosfonatos orais. Da mesma forma, as recomendações pós-extração variam, com artigos sugerindo que a profilaxia antibiótica seja administrada em qualquer lugar de 7 a 17 dias pós-operatórios (LODI et al., 2010; SAIA et al., 2010) Para pacientes recebendo tratamento com bifosfonatos intravenosos, as recomendações dos artigos para a prescrição de pré-extração de antibióticos começam a variar de um, dois ou três dias antes a sete dias antes da extração (LODI et al., 2010; SAIA et al., 2010; SCOLETTA et al., 2011) Recomenda-se que o tratamento com antibióticos pós-extração seja iniciado 5, 7, 9 ou 17 dias após o procedimento. No entanto, a maioria dos autores concorda que os regimes de tratamento pós-extração em pacientes que recebem bifosfonatos orais e intravenosos devem ser continuados até que o local cirúrgico esteja totalmente curado (LODI et al., 2010; SAIA et al., 2010; SCOLETTA et al., 2011; RUGGIERO, 2009).

4. CONCLUSÕES

Embora rara, a osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos intravenosos é uma complicação grave. Para reduzir sua incidência na população masculina com câncer de próstata usando bifosfonatos para melhorar a qualidade de vida, uma história completa e um exame de face devem ser realizados antes de iniciar o tratamento com esses medicamentos. O cirurgião-dentista é o profissional responsável por realizar esses procedimentos, bem como por promover a discussão sobre a relação dessas comorbidades com o paciente e o médico responsável. O acompanhamento odontológico trimestral reduz significativamente o risco de osteonecrose associada aos bifosfonatos em pacientes com câncer, especialmente aqueles com câncer de próstata, e essa abordagem é necessária.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Yazan M, Atil F, Kocyigi ID, Tekin U, Tuz HH, Misirlioglu M. Spontaneous Healing of Mandibular Noncontinuous Defect Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Craniofacial Surgery* 2016;27:390-92.

Chen F, Pu F. Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 2016; 39:453-9.

American Cancer Society. Key statistics for prostate cancer. (2018) www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html. Accessed 24 Set 2020.

Corsi A, Ungari C, Riminucci M, Agrillo A. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and Metastasis Within the Same Site of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:1679-1684.

Diniz-Freitas ML, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:250-9..

Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and Risk Factors of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Prostate Cancer Patients with Advanced Disease Treated with Zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.

Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Chandra M. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.

Ruggiero SL, Mehrotra, B. Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 351:190-2.

Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, Campisi G. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int*, 2018:1-10.

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;63:1567-75.

Baraldi A, Fusco V, Bellora A, Pini M. Prevention of bisphosphonates-induced osteonecrosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4:58-61.

Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:797-804.

Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:456-462.