REVISÃO

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica

Ana Isabel Coelho*; Pedro de Sousa Gomes**; Maria Helena Fernandes***

*Médica Dentista, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto; **Assistente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto; ***Professora Catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

(Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010; 51:95-101)

Key-words:
Bisphosphonates;
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw;
Risk factors;
Clinical presentation

Abstract: Bisphosphonates (BPs) are structural analogs of the pyrophosphate, with a high affinity for the bone tissue. BPs decrease osteoclastic activity and are used to treat bone metabolic diseases involving excessive bone resorption. Long-term therapies with BPs have been associated to the development of osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a clinical entity characterized by exposed and necrotic bone, in maxillofacial region, persisting more than eight weeks without healing (after identification by an health care provider) in a patient who is taking, or has taken, a bisphosphonate and has not been submitted to head and neck radiation therapy. The majority of reported cases of osteonecrosis of the jaw have been associated to intravenous formulations, which present higher potency and bioavailability than oral bisphosphonates. This literature review addresses the etiologic factors to the development of BRONJ, as well as the clinical presentation. This review was based on scientific papers published in journals which are indexed to PUBMED®, between 2000 and 2009. Inclusion and exclusion criteria were not used due to the limited number of papers about this issue.

Palavras Chave:
Bifosfonatos;
Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos;
Factores de risco;
Apresentação clínica

Resumo: Os bifosfonatos (BFs) são análogos estruturais do pirofosfato, que apresentam elevada afinidade para o tecido ósseo. Estes fármacos diminuem a actividade osteoclástica e são utilizados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem uma reabsorção óssea elevada. A utilização prolongada de BFs está associada ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos (OMAB) é uma entidade clínica caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, que persiste mais de oito semanas sem cicatrizar (após a identificação por um profissional de saúde), em pacientes que tomaram ou estão a tomar BFs, e que não têm história clínica de radioterapia cervico-facial. A maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares tem sido associada à utilização de formulações intravenosas, que apresentam potência e biodisponibilidade mais elevadas que as formulações orais. Esta revisão bibliográfica descreve os diversos factores etiológicos relacionados com o desenvolvimento de OMAB, bem como a sua apresentação clínica. Este trabalho sistemático teve por base a literatura cientifico-médica disponível em jornais indexados na PUBMED®, de 2000 a 2009. Não foram adoptados critérios de inclusão ou de exclusão devido ao número limitado de artigos científicos disponíveis sobre este tema recente.

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são fármacos muito utilizados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem uma actividade de reabsorção óssea elevada[1]. A sua utilização prolongada está associada ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, entidade que se apresenta geralmente como uma região de osso exposto necrótico,

Correspondência para:
Maria Helena Fernandes
E-mail: mhfernandes@fmd.up.pt

na área maxilofacial[1, 2-7]. O crescente número de casos que se tem vindo a verificar desde a introdução no mercado das formulações intravenosas pamidronato (Aredia®) e ácido zolendrónico (Zometa®), ambas da mesma farmacêutica (Novartis, Basel, Switzerland), levou a que esta incluísse a osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos (OMAB) como uma das possíveis complicações da administração prolongada destes fármacos[4]. Esta situação é considerada a complicação de maior importância clínica associada ao uso prolongado de BFs, afectando profundamente a qualidade de vida dos pacientes ao induzir uma morbilidade significativa[1, 8-11].

Relativamente à incidência de OMAB, não existe informação proveniente de entidades oficiais independentes, tal como a Organização Mundial de Saúde[6]. Contudo, os estudos populacionais referem uma incidência de 0.01 a 0.04% e 0.8 a 1.5%, associada ao uso de BFs orais e BFs IV, respectivamente. Estudos financiados pela indústria farmacêutica indicam uma incidência de 0% e 0 a 1.8%, relativa à utilização de BFs orais e BFs IV, respectivamente[6]. Há ainda a considerar estudos efectuados em instituições de saúde de referência, que indicam uma incidência de 1.5 a 7.7% associada ao uso de BFs IV[6].

Este artigo de revisão tem como objectivo abordar os factores etiológicos associados com o desenvolvimento da OMAB, bem como a sua apresentação clínica. Pretende ser uma ferramenta útil na prática clínica médico-dentária, contribuindo para a identificação de pacientes que se encontram em risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares, bem como para a realização de um correcto diagnóstico, manuseio e prevenção desta entidade clínica.

MÉTODOS

Esta revisão teve por base a literatura cientifico-médica disponível em jornais indexados na PUBMED®, de 2000 a 2009. Não foram adoptados critérios de inclusão ou de exclusão devido ao número limitado de artigos científicos disponíveis sobre este tema recente.

ESTRUTURA QUÍMICA DOS BIFOSFONATOS E MECANISMOS DE ACÇÃO

Os BFs são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato. Ao invés da estrutura do pirofosfato (P-O-P), os BFs têm dois grupos fosfato ligados a um átomo central de carbono (P-C-P). Esta estrutura confere uma elevada resistência à hidrólise em ambiente ácido ou pela acção das pirofosfatases[12]. Os BFs podem ser classificados segundo a presença ou ausência de um grupo amina (-NH2), sendo designados amino-bifosfonatos e não-amino-bifosfonatos, respectivamente[1, 12]. A Figura 1 apresenta a estrutura dos BFs.

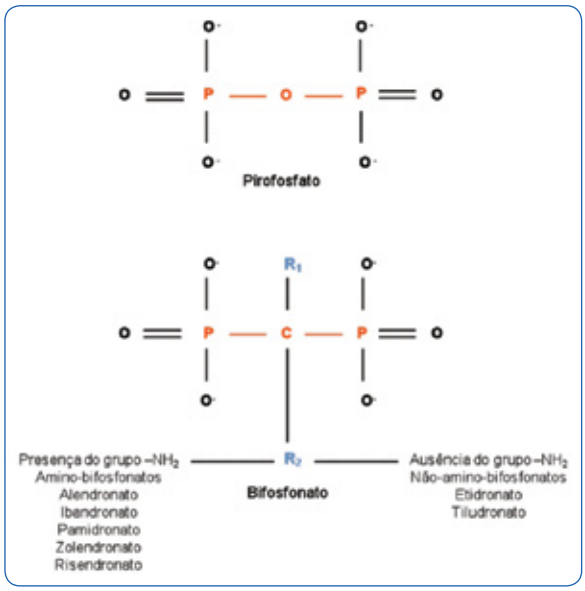

Figura 1 - Estrutura química do Pirofosfato (P-O-P) e do Bifosfonato (P-C-P)[3]. A estrutura P-C-P é essencial para a ligação à Hidroxiapatite. O grupo substituinte no radical R2 determina a potência do bifosfonato.

O tipo de estrutura dos BFs confere capacidade de ligação a iões metálicos divalentes, tal como o Ca2+[1, 12]. Deste modo, estes compostos ligam-se selectivamente a zonas onde a remodelação óssea se encontra activa[12]. Após a sua administração, os BFs são rapidamente adsorvidos pela hidroxiapatite, nas superfícies minerais ósseas, permanecendo pouco tempo na circulação sanguínea devido a uma rápida depuração[12]. No tecido ósseo, os osteoclastos são células-alvo importantes dos BFs[12], e estes fármacos são de relevância clínica no tratamento de doenças onde há uma excessiva actividade osteoclástica[1].

Os amino-bifosfonatos, muito mais potentes, actuam nas células osteoclásticas pela inibição da enzima sintetase farnesil difosfato, importante na via de sinalização do mevalonato. A inibição desta enzima impede a prenilação de algumas GTPases, tal como Ras, Rho, Rac, entre outras[12], que têm função de sinalização, sendo necessárias na regulação da proliferação celular e na organização do citosqueleto [1,12]. A interferência dos amino-bifosfonatos no citoesqueleto tem como consequências a disrupção do anel de actina e a perda da membrana pregueada, que se encontra adjacente à superfície do osso, e que constitui uma estrutura essencial na reabsorção óssea[12]. Em situações patológicas em que

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3173951

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3173951

Daneshyari.com