

Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica

Maxillomandibular osteonecrosis induced by bisphosphonate: a literature review

Victor Lousan do Nascimento Poubel^I | Danielle Sales Marques da Cruz^{II} | Luiz Fernando Gil^I |
Normeu Lima Júnior^{II} | Jonatas Daniel Paggi Claus^{III} | José Nazareno Gil^{IV}

RESUMO

Diante da necessidade de novas tecnologias farmacêuticas para o tratamento de diversos tipos de lesões malignas, surgiram os bisfosfonatos, medicamentos amplamente administrados a pacientes portadores de câncer de mama e próstata com metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e outras lesões ósseas metastáticas. Várias reações adversas oriundas do uso desse medicamento têm surgido, destacando-se a osteonecrose dos maxilares (ONM). Mediante de uma revisão bibliográfica, o objetivo deste trabalho é o de realizar uma abordagem objetiva acerca das principais características desse fármaco, suas complicações, prevenção e terapêutica da ONM. Diante da ausência de um protocolo de tratamento efetivo para a ONM, a prevenção apresenta-se como melhor opção. Faz-se pertinente frisar que os pacientes submetidos à quimioterapia com os bisfosfonatos devem ser encaminhados ao serviço odontológico para criteriosa avaliação de possíveis fatores predisponentes ao aparecimento da ONM. O tratamento de pacientes com osteonecrose maxilo-mandibular bisfosfonato-associado, além da natural dificuldade, apresenta resultados imprevisíveis.

Descritores: Bisfosfonatos; Osteonecrose; Mandíbula; Prevenção.

ABSTRACT

The need for new pharmaceutical technologies in the treatment of several types of malignant lesions led to the emergence of the bisphosphonates, a drug widely administered to patients with breast and prostate cancer with bone metastases, multiple myeloma, osteoporosis, Paget's disease, hypercalcemia and other malignant metastatic bone lesions. Several adverse reactions have emerged, in particular osteonecrosis of the jaw (ONJ). This paper sets out to objectively address some of the main characteristics of this drug, its complications and role in the prevention and treatment of ONJ. Given the absence of a protocol for the effective treatment of ONJ, prevention is seen to be the best option. It is important to note that patients undergoing chemotherapy with bisphosphonates should be referred to a dental unit for careful evaluation of possible predisposing factors. Apart from the inherent difficulty of the treatment of patients with bisphosphonate-associated maxillomandibular osteonecrosis, its results are unpredictable.

Descriptors: Bisphosphonates. Osteonecrosis. Mandible. Prevention.

I. Residente em CTBMF pela HU/UFSC.

II. Mestre em CTBMF e Professor Titular de CTBMF da Universidade Católica de Brasília.

III. Especialista e Professor de CTBMF da Universidade Federal de Santa Catarina.

IV. Mestre e Doutor em CTBMF e Professor Titular de CTBMF da Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO

Com o avanço dos tratamentos para pacientes portadores de doenças osteolíticas ou câncer com grande poder de metástase óssea, foram criados os bisfosfonatos, substâncias sintéticas do pirofosfato inorgânico, que se assemelham aos polifosfatos naturais, cuja característica química determina o poder de adesão à hidroxiapatita¹.

As propriedades antirreabsortivas dos bisfosfonatos aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações da droga. Seus efeitos adversos são infrequentes, porém incluem pirexia, problemas na função renal, hipocalcemia e, mais recentemente, a osteonecrose maxilo-mandibular.

A droga diminui a reabsorção óssea, inibindo a atividade osteoclástica e o recrutamento de osteoclastos, promovendo a apoptose destes. O Zoledronato ou ácido zolendrônico, o mais potente bisfosfonato de uso clínico, foi recentemente aprovado para pacientes com metástases de câncer de mama, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, doença de Paget ou para pacientes com metástases ósseas documentadas de outro tumor, como câncer de próstata ou pulmão.

O presente trabalho propõe-se a realizar uma breve discussão diante da literatura presente acerca das principais características desse fármaco, suas complicações, prevenção e terapêutica da ONM.

CASO CLÍNICO

Paciente de 71 anos de idade, leucoderma, em tratamento quimioterápico para câncer de próstata nos últimos 8 anos que incluía, além da prostatectomia e radioterapia, o acréscimo, nos últimos 2 anos, de substância à base de bisfosfonato do ácido zoledrônico (Zometa/Novartis®), na forma de infusão venosa de aplicação mensal. A presença de sensibilidade dolorosa e odor bucal o levaram a procurar atendimento odontológico.

O exame clínico demonstrou áreas de exposição óssea intrabucal de evidente aparência necrótica e presença de resto radicular em maxila. Os tecidos moles ao redor das exposições ósseas apresentavam bordas eritematosas e de alta sensibilidade ao toque (Figura 1). Radiografia panorâmica revelou áreas radiolúcidas mal definidas (Figura 2).



Figura 1 – Áreas de necrose óssea com exposição espontânea em maxila à D e mandíbula à E.



Figura 2 – Exames radiográficos revelam alteração de densidade óssea em região posterior mandibular e presença de resto radicular em maxila, adjacente à área de necrose.

O paciente foi submetido à cirurgia para debridamento do tecido necrótico, seguido de uso sistêmico de clindamicina 300mg, de 8 em 8 horas, durante 7 dias e higienização local com clorexidina 0,12%. Durante a cirurgia, foi colhido espécime para microscopia que revelou áreas de necrose óssea, com presença de infiltrado inflamatório (Figura 3). Com o insucesso na reparação dos tecidos moles, foi associado o uso tópico de tetraciclina (Figura 4), o que manteve a região propícia para epitelização (Figura 5).

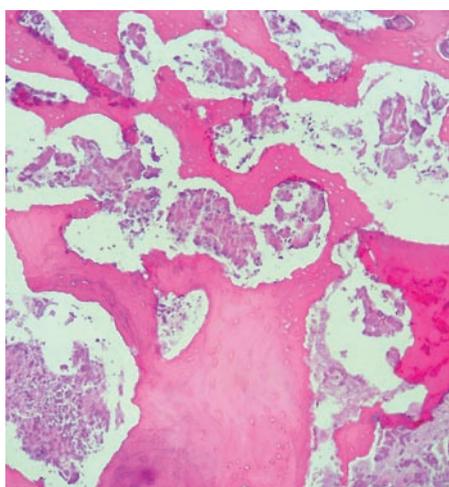


Figura 3 – Microscopia evidenciando áreas de necrose óssea.



Figura 4 – Preparo da pasta de tetraciclina para uso tópico, obtido a partir da associação de 1 cápsula de tetraciclina 500mg a soro fisiológico e adaptação do antimicrobiano sobre a área, após remoção de tecido necrótico.

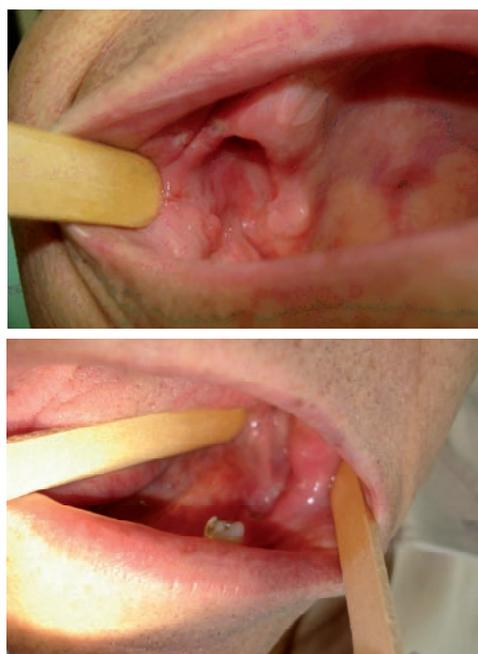


Figura 5 – Evidências clínicas de epitelização sobre a área tratada.

DISCUSSÃO

A ONM representa uma complicação facial pouco conhecida e tem despertado grande atenção interdisciplinar na atualidade. Essa alteração tem sido associada a uma grande variedade de agentes causais em pacientes oncológicos, incluindo quimioterapia, radioterapia, uso de corticoides, além do uso dos bisfosfonatos. A prevalência de osteonecrose nos maxilares está relacionada a uma série de fatores conhecidos, como a alta concentração do fármaco nos maxilares, pois estes possuem uma maior vascularização e maior atividade celular que outros ossos e presença de dentes, necessitando de remodelações constantes ao redor do ligamento periodontal.

O primeiro bisfosfonato (primeira geração) lançado inicialmente em 1977 foi o etidronato, indicado para o tratamento da osteoporose. Novas gerações foram criadas, como o alendronato e pamidronato em 1991 (segunda geração) e o ácido zoledrônico\zoledronato e risendronato em 2001 (terceira geração com cadeia cíclica). As propriedades antirreabsortivas dos bisfosfonatos aumentam aproximadamente dez vezes entre as

gerações da droga. As tabelas a seguir demonstram as principais indicações e os fármacos dessa

categoria, além de evidenciar a potência a cada geração (Tabela 1 e 2).

Tabela 1- Indicações clínicas para o uso dos bisfosfonatos e sua via de administração.

Via oral	Via endovenosa
Osteoporose	Hipercalemia Maligna
Doença de Paget	Adenocarcinoma Mamário
Osteogênese Imperfeita	Adenocarcinoma Prostático
	Câncer Pulmonar
	Mieloma Múltiplo

Tabela 2 – Bisfosfonatos de uso atual: a manipulação da estrutura básica alterará a atividade biológica e o poder do fármaco

Medicamentos	Nome Comercial	Geração	Administração	Potência
Etidronato	Didronel	1 ^o	VO	1X
Tiludronato	Skelid	2 ^o	Oral, IV	10X
Clodronato	Bonefos, Loron	2 ^o	VO	10X
Pamidronato	Aredia	2 ^o	IV	100X
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Bonalen Endronax Minusorb	3 ^o	VO	500X
Ibandronato	Bondronati, Bonviva	3 ^o	VO	1000X
Residronato	Risedross, Actonel	3 ^o	VO	2000X
Zoledronato	Zometa	3 ^o	IV	10000X

A ONM relacionada ao uso de bisfosfonatos apresenta uma aparência radiográfica similar à da osteorradionecrose. Mudanças radiográficas associadas ao uso dos bisfosfonatos são geralmente apenas evidentes, caso exista um envolvimento significativo do osso. No início, a condição pode não ser radiograficamente detectável. A literatura é conclusiva na associação bisfosfonatos/ONM, mas não sobre um tratamento protocolar que envolve, além de antibioticoterapia sistêmica e debridamento dos tecidos necróticos, terapia hiperbárica e cirurgia microvascularizada, conforme revisão publicada por Souza et al.², em 2009 (tabela 3).

O etidronato, residronato e tiludronato são comumente indicados nos tratamentos dessas patologias e parecem não causar osteonecrose. Essas drogas são bisfosfonatos não-nitrogenados e rapidamente metabolizados. O pamidronato e zoledronato, que são bisfosfonatos nitrogenados, são mais potentes e não são metabolizados tão rapidamente.

A maior série dos casos encontrada na literatura foi publicada por Ruggiero et al.³, em 2009, que relataram 63 casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. O diagnóstico mais frequente foi de mieloma múltiplo (28 pacientes), seguido de câncer da mama (21 pacientes), câncer da próstata (03 pacientes) e outras doenças malignas (05 pacientes). Sete pacientes também faziam uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. A maxila foi envolvida em 38% dos pacientes, sendo 19 casos com envolvimento unilateral e 5 bilateral. A mandíbula, entretanto, foi acometida em 63% dos casos, sendo 37 casos com envolvimento unilateral e 3 bilateral.

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato, capazes de localizar e inibir a função osteoclástica. Tendo em vista a sua ausência de metabolização, altas concentrações do fármaco permanecem na arquitetura óssea durante lon-

Tabela 3 – Séries de casos de ONM recentemente descritos (extraído de Souza et al., 2009)

Autores	Nº de casos	Medicamentos	Tratamento Proposto
Marx et al. (2005)	119	Pamidronato Zoledronato	Antibioticoterapia Uso de clorexidina
Dimopoulos et al. (2006)	15	Zoledronato Pamidronato Residronato Clondronato Ibandronato	Antibioticoterapia Debridamento Higiene Oral cuidadosa Oxigenoterapia hiperbárica
Dimitrakopoulos et al. (2006)	11	Zoledronato Pamidronato Ibandronato	Antibioticoterapia Debridamento Sequestrectomia Oxigenoterapia hiperbárica
Bagan et al. (2006)	20	Zoledronato Pamidronato	Antibioticoterapia Cirurgias orais menores Ressecção óssea Cirurgia microvascularizada
Migliorati et al. (2005)	18	Zoledronato Pamidronato	Sequestrectomia Analgésicos Antibioticoterapia Terapia Hiperbárica Curetagem

go período de tempo, absorvidos pelos clastos e causando alteração no turn-over ósseo em vários níveis⁴⁻⁶.

Metástases ósseas são resultado do excesso de ativação de osteoclastos mediados por uma variedade de citocinas produzidas por células tumorais⁷. Assim, bisfosfonatos são frequentemente administrados a pacientes com metástases osteolíticas ou de risco a elas, especialmente as de alta morbidade. De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), os bisfosfonatos são indicados para 1) hipercalcemia moderada a severa, associada à malignidade e 2) lesões osteolíticas associadas a câncer de mama e mieloma múltiplo em associação com agentes quimioterápicos antineoplásicos⁸. Mais recentemente, as indicações para utilização de bisfosfonatos incluíram lesões osteolíticas advindas de qualquer outro tumor sólido, aumentando enormemente a utilização dessas substâncias.

Ácido zodendrônico é administrado em infusão venosa mensal em doses de 4mg. Se bem tolerado, é comum a manutenção dessa posologia indefinidamente. As preparações orais de bisfosfonatos (alendronato, risendronato) são também potentes inibidores da atividade clástica, mas não são eficazes no tratamento de doenças osteolíticas por malignidade, sendo indicados, então, para o tratamento de osteoporose.

A interrupção do tratamento por bisfosfonatos pela Oncologia de um paciente com ONM não demonstra ter impacto na suspensão do aparecimento de necroses ósseas, caracterizando a alta durabilidade dos efeitos da substância⁹. A inibição de nova formação óssea pode afetar sua qualidade durante o crescimento. Whyte et al.¹⁰ (2003) reportaram caso de osteopetrose desenvolvido em paciente infantil que recebeu alta dose de palmidronato durante um período de 2 anos.

Pouco se sabe ainda sobre a patogênese no

desenvolvimento da osteonecrose pelo uso contínuo dos bisfosfonatos. Estudo recente por Allen e Burr¹¹ (2009) demonstrou o impedimento na ativação dos osteoclastos por células mediadoras. Sobre o osteócito, há um prolongamento no período de vida celular, quando pequenas doses são empregadas e paradoxalmente, rápidas apoptoses com o aumento da dose. Segundo Machiba et al.¹² (2001), a potente inibição da atividade osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea, inibe a remodelação normal e resulta em danos vasculares irreversíveis, influenciando negativamente na homeostase óssea. Pamidronato já foi reportado como importante depressor de fluxo vascular ósseo em ratos^{13, 14}, de características antiangiogênicas devido à habilidade de diminuição dos níveis séricos de fatores de crescimento endoteliais¹⁵. Esse poder antiangiogênico dos bisfosfonatos gerou o interesse no seu uso como agente antitumoral¹⁶, e explica o aparecimento de áreas isquêmicas nos maxilares. Osteonecroses maxilo-mandibulares não foram descritas no início da utilização dessa gama de medicamentos, o que sugere que seus efeitos isquêmicos são acumulativos.

A reparação de feridas bucais é muito bem explicada e conhecida, geralmente não gerando nenhuma preocupação ao cirurgião. Entretanto, quando a vascularização é comprometida por radiação ou outro agente, pequenas injúrias podem apresentar dificuldades extremas de reparação, levando à necroses e osteomielite¹⁷. A ONM é relativamente comum na mandíbula, pois o local é frequentemente exposto ao ambiente externo no caso de exodontias, grandes procedimentos dentários e durante a higiene oral¹⁸. Alguns autores acreditam que essa predileção se deve ao fato de este ser o único tecido ósseo submetido a traumas contínuos a possível exposição ao ambiente através do sulco gengival, justificando a alta percentagem de casos desencadeados por

extrações dentárias. O risco de osteonecrose aumenta com a manipulação dental e a má higiene, de maneira que, ao se expor a estrutura óssea à microbiota bucal, há um aumento da infecção produzindo dor significativa, tumefação, secreção purulenta e uma necrose óssea progressiva muito difícil de ser tratada¹.

A tabela a seguir demonstra a classificação sugerida por Assael (2009)²⁰ da osteonecrose maxilo-mandibular por uso dos bisfosfonatos. Essa tabela é dividida em quatro estágios clínicos, em ordem progressiva de acometimento. (tabela 4)

Agentes quimioterápicos e uso de esteróides aplicados a pacientes com câncer também devem ser considerados como possíveis agentes etiológicos, agindo em sinergia com bisfosfonatos²¹. O tratamento de pacientes com osteonecrose por bisfosfonatos pode representar uma situação clínica extremamente desafiadora e com pouco êxito terapêutico. O debridamento cirúrgico não tem garantido resolução do problema pela erradicação do tecido necrótico. Oxigenoterapia hiperbárica não demonstra resultados padronizáveis. Pacientes com pequenas exposições assintomáticas podem responder bem com irrigação e antibioticoterapia. Pacientes com sintomatologia dolorosa merecem remoção cirúrgica do tecido necrótico com mínima manipulação dos tecidos moles e acompanhamento constante da ferida.

Trabalho publicado por Souza et al.³ (2009) demonstrou que cultura bacteriana evidenciou crescimento abundante de *Staphylococcus* sp. (coagulase negativo), sensível somente à tetraciclina. Uso tópico de tetraciclina como terapia para coadjuvante tratamento de ORN foi proposto recentemente por Carl e Ikner²¹. Em seu estudo, 8 pacientes, previamente expostos à radioterapia e com necessidade de realização de extrações dentárias, receberam enxertos ósseos associados ao conteúdo de 1 cápsula de tetraciclina 250 mg nos alvéolos dentários, durante as exodontias. As cirurgias foram realizadas com o cuidado de não serem extremamente traumáticas, e os alvéolos, já preenchidos, foram suturados adequadamente. Clinicamente, houve epiteliação completa em todos os casos, não existindo desenvolvimento de infecções, e radiograficamente nenhuma alteração óssea pode ser identificada nas áreas de exodontias, por um período de preservação de 7 a 18 meses. Os resultados desse estudo preliminar indicam uma abordagem prática e fácil das extrações dentárias em pacientes irradiados, uma vez que permite uma expectativa razoável de fechamento do tecido mole na área da extração, auxiliando a sequência de reparação. Trata-se de uma proposta terapêutica não muito dispendiosa e disponível.

Tabela 4

Estágios	Características
Estágios 0	Sinais e sintomas brandos com pequena quantidade de osso necrótico em histologia ou osso pré-necrótico
Estágios 1	Osso necrótico exposto, porém com ausência de infecção e ausência de sintomatologia
Estágios 2	Osso necrótico exposto com presença de infecção e sintomatologia
Estágios 3	Osso necrótico exposto, dor, infecção, ou outros acometimentos: fratura patológica, extensão até basilar e fístula extraoral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento oncológico vem apresentando progressos importantes, com elevação dos índices de expectativa de vida dos pacientes tratados. A melhoria da qualidade de vida desses indivíduos é essencial para sua recuperação e reintegração à sociedade. Bisfosfonatos têm sido extremamente eficazes na prevenção das complicações metastáticas ósseas, no entanto, efeitos adversos podem contrastar com esse benefício, prejudicando implacavelmente quando houver necrose maxilo-mandibular.

É de fundamental importância que a Oncologia e a Odontologia, em especial a Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial, que tratam os pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos, entendam a dinâmica da osteonecrose dos maxilares. A prevenção é o principal fator para se evitar essa complicação, razão por que um criterioso exame odontológico como rotina se faz necessário. O tratamento deve consistir em eliminação de infecções bucais, incluindo, nesse contexto, extrações dentárias, controle da doença periodontal, terapia endodôntica, controle de cáries, restaurações e reabilitação com prótese. Dentes retidos, impactados, totalmente inclusos, cobertos por osso e tecido mole sadios podem ser mantidos. Exostoses ósseas sujeitas a traumatismos ou recobertas com mucosa muito fina devem ser removidas.

REFERÊNCIAS

1. Miglioratti CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB: O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos – Uma tomada de decisão da Associação Americana de Medicina Oral. *JADA* 2006. 6(3):5-16.
2. De Souza LA, De Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2009 (Mês) 50(04): 229-236
3. Ruggiero SI, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Membrota E. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Update 2009. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12.
4. Rodan GA, Fleisch HA: Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97:2692.
5. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RGG, et al.: Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989; 83:1930
6. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, et al: A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: Tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 1995; 17:137
7. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18:1378
8. Conte PF, Giannesi PG, Latreille J, et al.: Delayed progression of bone metastases with amidronate therapy in breast cancer patients: A randomized multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 1994; 5:S41(suppl 7)
9. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527.
10. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349:457

11. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:61-70
12. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al: Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2001; 5:613
13. Kapitola J, Zak J: Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. *Physiol Res* 1998; 47:237
14. Kapitola J, Zak J, Lacinova Z, et al: Effect of growth hormone and pamidronate on bone blood flow, bone mineral and IGF-I levels in the rat. *Physiol Res* 2000; 49:S101(suppl 1)
15. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, et al: Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1080
16. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al: Randomized, placebocontrolled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3219.
17. Peterson, Larry J.; Cortezzi, Wladimir (Ed.) (Trad.). *Cirurgia oral e maxillofacial contemporânea/ Editor sênior Larry J. Peterson; supervisão da tradução Wladimir Cortezzi*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 3:702.
18. Melo AC, Bastos M, Bastos MR, Loureiro AS, Araujo SS. Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo – patologia secundária ao uso do pamidronato. *Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia* 2005; 27: 221-2.
19. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42:327–29.
20. Assael L. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:35-43.
21. Carl W, Ikner C. Dental extractions after radiation therapy in the head and neck area hard tissue replacement (HTR) therapy: a preliminary study. *J Prosthet Dent* 1998; 79: 317-322.

ENDEREÇO DE CORRESPONDÊNCIA

Victor Lousan do Nascimento Poubel

Rua Tenente Silveira, 293, sala 1001, Ed. Refle
Florianópolis - SC/Brasil.

CEP: 88010-310

Tel/Fax: + 00 55 48 3223 4185

E-mail: victorpoubel@gmail.com

