

# Osteonecroses maxilo-mandibulares relacionadas à utilização de bisfosfonados

*Osteonecrosis of the jaw related to use of bisphosphonates*

Cícero Bezeruska<sup>I</sup> | Rafaela Scariot de Moraes<sup>II</sup> | Paulo Roberto Müller<sup>III</sup> | Leandro Eduardo Klüppel<sup>IV</sup> | Nelson Luis Barbosa Rebellato<sup>V</sup> | Delson João da Costa<sup>VI</sup>

## RESUMO

Os bisfosfonados (BFs) são fármacos sintéticos, utilizados no tratamento do mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, doença de Paget e à osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea e inibe o recrutamento de osteoclastos. Essas drogas apresentam alguns efeitos colaterais. Recentemente foi identificada uma nova complicação denominada osteonecrose associada aos bisfosfonados (OAB). Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre o assunto, considerando os fatores etiológicos, os mecanismos de ação desses medicamentos, seus efeitos adversos e tratamentos. Metodologia: Foram utilizados todos os prontuários dos pacientes que foram diagnosticados com osteonecroses maxilo-mandibulares dentro da UFPR e do Hospital XV, a partir do ano de 2006. Resultados: Demonstraram uma prevalência pelo gênero feminino (58%). A idade variou de 55 a 81 anos. A doença-base com maior incidência foi a osteoporose (35,7%). Pacientes que faziam uso de BFs administrados por via endovenosa também foram prevalentes. O ácido zoledrônico foi a medicação mais utilizada. A mandíbula foi o osso mais acometido, e como tratamento utilizaram-se mais antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%. Conclusão: O uso crônico de BFs pode levar à OAB. Tendo em vista a dificuldade do tratamento, o cirurgião-dentista assume um papel fundamental na sua prevenção.

**Descritores:** Bisfosfonados; Osteonecrose; Osteoporose.

## ABSTRACT

The bisphosphonates (BFs) are synthetic drugs used to treat multiple myeloma, bone pathologies associated with malignancy, Paget's disease and osteoporosis. The drug reduces bone resorption and inhibits the recruitment of osteoclasts. These drugs have a number of side effects, and a new complication known as bisphosphonate-associated osteonecrosis (BAO) was recently identified. Objective: To review the literature on the subject, taking into account the etiological factors, mechanisms of action of these medications, their side effects and treatments. Methodology: We used all the records of patients diagnosed with osteonecrosis of the jaw at UFPR and Hospital XV from 2006. Results: The records showed a prevalence in females (58%). Ages ranged from 55 to 81 years. The base disease with the greatest incidence was osteoporosis (35.7%). There was also a prevalence of patients using intravenously administered BFs. Zoledronic acid was the most commonly used medication. The mandible was the most affected bone and the most widely used treatment

- I. Aluno do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.
- II. Doutoranda em Estomatologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.
- III. Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Estadual de Campinas/Unicamp/SP, Brasil.
- IV. Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Estadual de Campinas/Unicamp/SP, Brasil.
- V. Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Estadual de Campinas/Unicamp/SP, Brasil.
- VI. Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Estadual de Campinas/Unicamp/SP, Brasil.

was antibiotics and mouthwash with 0.12% chlorhexidine. Conclusion: The chronic use of BFs can lead to BAO. Given the difficulty of treatment, the dental surgeon plays a key role in prevention.

**Descriptors:** Bisphosphonates; Osteonecrosis; Osteoporosis.

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonados (BFs) são uma classe de compostos, análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, utilizados para o tratamento de diferentes doenças. As indicações atuais incluem o tratamento do mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, à doença de Paget e à osteoporose. A sua utilização tem aumentado significativamente, ao longo dos últimos anos: zoledronato, risedronato, pamidronato, alendronato, ibandronato são alguns BFs disponíveis no mercado. Embora essas drogas sejam benéficas, uma significativa e potencial complicação chamada de osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bisfosfonados (OAB) tem sido relatada<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

As causas da OAB ainda são desconhecidas, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via endovenosa parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos, como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteroides, também parecem ter relação com a manifestação da OAB<sup>2,4,9</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da OAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência do BF e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da OAB. Pacientes que fazem uso de BFs e são submetidos à cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB. A mandíbula costuma ser mais afetada do que a maxila. Infecções periodontais, periapicais e pericoronais predis põem à OAB. Pacientes fumantes,

etilistas e com higiene bucal deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB<sup>7</sup>.

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas; não terem sido submetidos à radioterapia nos maxilares (AAOMS, 2007). Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, AAOMS em 2007, propôs o uso da seguinte classificação<sup>7</sup>:

1. Pacientes de Risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea;
2. Pacientes com OAB:
  - Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção;
  - Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção;
  - Estágio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise/sequestros ósseos.

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea se torna mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia<sup>4,5,10</sup>.

Diversos tipos de tratamento para a osteonecrose são descritos na literatura, principalmente aqueles envolvendo procedimentos invasivos, como sequestrectomia, ressecção óssea, curetagem,

oxigênio hiperbárico, cirurgias orais menores e cirurgia microvascularizada<sup>1</sup>. É importante que sejam tomadas medidas preventivas e que o tratamento destes pacientes seja diferenciado de acordo com o estágio de evolução da doença.

O objetivo desse trabalho foi analisar uma série de pacientes que desenvolveram OAB e adequar um protocolo de tratamento para os vários estágios da doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados 14 prontuários de pacientes com OAB dentro da UFPR e do Hospital XV, a partir do ano de 2006. Nesses prontuários, serão analisados: a idade, o sexo, a patologia base, o medicamento, a forma de utilização do medicamento, a localização da lesão, o grau da lesão e a ficha clínica do programa de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial da Universidade Federal do Paraná e do Hospital XV.

Os dados coletados foram colocados em envelopes e catalogados em números de ordem crescente, sem identificação do sujeito, sendo de uso específico para o desenvolvimento da pesquisa em questão.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (CAAE 0075.0.091.000-10)

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 14 pacientes com OAB foram diagnosticados. Dos 14 indivíduos, 08 (58%) pacientes eram do gênero feminino, e 06 (42%), do gênero masculino. A idade variou de 55 a 81 anos, com uma média de 69,8. A doença de base com maior incidência foi a osteoporose (n=5/35,7%), seguida do câncer de próstata (n=4/28,5%), mieloma (n=3/21,4%),

câncer de mama (n=1/7,1%) e artrite reumatoide (n=1/7,1%). A Tabela 1 demonstra gênero, idade e doença-base.

Tabela 1 - Descrição quanto ao gênero, idade e doença-base

Paciente	Gênero	Idade	Doença base
1	F	70	Mieloma
2	M	80	Ca próstata
3	M	69	Mieloma
4	M	73	Mieloma
5	M	78	Ca próstata
6	F	81	Ca mama
7	M	70	Ca próstata
8	M	75	Ca próstata
9	F	59	Osteoporose
10	F	59	Osteoporose
11	F	70	Osteoporose
12	F	65	Osteoporose
13	F	74	Artrite Reumatoide
14	F	55	Osteoporose

M = masculino F = feminino Ca = câncer

Os pacientes que faziam uso de BFs administrados por via endovenosa foram maioria (58%), assim como os que faziam uso do medicamento ácido zoledrônico (58%), seguidos do alendronato (42%).

A mandíbula foi o osso mais acometido pela OAB, representando 64,2% dos casos. A maxila isolada foi acometida em 14,2%, e a maxila associada à mandíbula, em 21,4%. Quanto ao estágio de evolução da osteonecrose, a maioria dos pacientes estavam no estágio 2 (n=7/50%), seguida do estágio 3 (n=4/28,4%) e estágio 1 (n=3/21,4%).

A maioria dos pacientes foram tratados com antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12% (n=12/85, 7%). Em um caso (7,1%), foi necessária a ressecção cirúrgica parcial da mandíbula, e, em outro caso (7,1%), fez-se o debridamento cirúrgico. Durante a pesquisa, 05 (35,7%) pacientes foram a óbito, pela condição sistêmica do paciente. A Tabela 2 demonstra o medicamento, via de administração, localização, grau e tratamento.

Tabela 2 – Descrição do medicamento, via de administração, localização, grau e tratamento

Paciente	Medicamento	Via de administração	Localização	Grau	Tratamento
1	Zometa	EV	Mandíbula	1	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina
2	Zometa	EV	Mandíbula	1	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina
3	Zometa	EV	Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina
4	Zometa	EV	Mandíbula e Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina
5	Zometa	EV	Mandíbula e Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina
6	Zometa	EV	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina, terapia O2 HB
7	Zometa	EV	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
8	Zometa	EV	Maxila	3	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
9	Fosamax	VO	Mandíbula	1	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
10	Fosamax	VO	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
11	Fosamax	VO	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
12	Fosamax	VO	Mandíbula	3	Ressecção cirúrgica
13	Fosamax	VO	Mandíbula e Maxila	3	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina
14	Fosamax	VO	Mandíbula	3	Debridamento cirúrgico

EV= endovenoso e VO= via oral O2HB= oxigênio hiperbárico

## DISCUSSÃO

Os BFs são uma nova classe de medicamentos, que vêm sendo cada vez mais utilizados, devido a sua eficácia. São empregados para o tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget e osteoporose<sup>11</sup>.

A literatura mostra que a maioria dos pacientes que desenvolveram OAB são do gênero feminino, estando entre a quarta e a oitava década da vida, concordando com o presente estudo<sup>5,6,13</sup>.

No estudo, a maioria dos pacientes que apresentavam OAB eram portadores de osteoporose, discordando dos resultados apresentados na literatura, a qual apresenta mais casos com hipercalcemia maligna associada aos múltiplos mielomas e câncer de mama<sup>2,3,4,5,6</sup>. A prevalência de osteoporose parece aumentar com a idade. Estudos

epidemiológicos indicam uma maior perda óssea após a quarta e quinta década de vida, em ambos os sexos, com maior risco para mulheres em período pós-menopausa. Num estudo da OMS no Brasil, em 2007, descobriu-se que a osteoporose afeta 13,3% das mulheres acima de 45 anos; isso significa mais de dois milhões de mulheres<sup>12</sup>.

Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via endovenosa parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Vários estudos mostram um percentual de 80% a 90% dos casos de OAB com BF por via endovenosa<sup>2,3,6,11</sup>. A maioria dos casos de OAB foi relatada em pacientes que fizeram uso do ácido zoledrônico (58%), um BF de via endovenosa e, em seguida, do alendronato (42%), um bisfosfonado de uso oral. Deve-se esse índice elevado do alendronato ao fato de a oste-

oporose estar presente em 42,8% dos casos e ele ser o medicamento de tratamento.

As áreas anatômicas mais acometidas são mandíbula, principalmente tórus lingual e a linha milo-hioídea, seguida da maxila. A literatura mostra que a incidência é duas vezes maior na mandíbula, o que pode estar relacionado com a maior variação da densidade óssea, o que poderia interferir na microcirculação<sup>4,5,6,11,13</sup>. No estudo, a mandíbula foi o osso mais acometido, concordando com a literatura.

Ainda não existem formas totalmente eficientes de controle da OAB, porém a AAOMS sugeriu estratégias de tratamento para essa doença de prognóstico ainda duvidoso. A literatura mostra uma predominância pelo tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%<sup>4,5,10,14</sup>. Para graus mais avançados da OAB, recomendam-se tratamentos mais invasivos, como ressecção cirúrgica, debridamento ou curetagem da região<sup>6,11</sup>. Alguns autores ainda relatam a utilização de oxigenioterapia hiperbárica<sup>15</sup>. A maioria dos casos estava em grau de desenvolvimento da OAB, sendo tratados com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%. Apenas dois casos receberam tratamento cirúrgico, ressecção e debridamento, por estarem em um estágio mais avançado.

## CONCLUSÃO

- O uso crônico de medicamentos da classe dos bisfosfonados pode levar à osteonecrose dos maxilares de causa ainda desconhecida.
- A OAB afeta mais pacientes do gênero feminino com idade média de 66 anos de vida.
- Pacientes que fazem uso dos BFs tanto endovenosos quanto por via oral estão sujeitos a adquirir a OAB, mas existe uma maior incidência por via endovenosa.
- A mandíbula é o osso da face mais acometido.
- As formas de tratamento variam para o grau de

evolução da OAB, mas, na maioria dos casos, o tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12% é o de escolha, pelo fato de ser mais conservador, e esses pacientes estarem com a saúde sistêmica comprometida.

- Pesquisas futuras devem ser realizadas para melhor explicar o mecanismo de ação dos BFs, a fim de propor o tratamento adequado.

## REFERÊNCIAS

1. Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in Oral and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007; 19; 199–206.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115–7.
3. Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Carol Stream (IL): Quintessence; 2003; 36–8.
4. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006; 136(12):1658-1668.
5. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D: Bisphosphonate- induced avascular osteonecrosis of the jaws: A clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:588-93.
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.
7. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bis-

phosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillo Fac Surg* 2007; 65:369-376.

8. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353:99-102.
9. Junior CDF, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrosis associated with bisphosphonates in Dentistry. *R. Periodontia*. 2007; 17: 24-30.
10. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate – Induce Exposed Bone (Osteonecrosis / Osteopetrosis) of the jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1567-75.
11. Ruggiero SL, Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2006; 102: 433-41.
12. Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:137-144.
13. Mehrotra B, Ruggiero SL. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 515: 356-60.
14. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005; 34: 120-3.
15. Freiburger JJ, Padilha R, Chhoeu AH, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J. oral Maxillofac. Surg*. 2007; 65: 1321-7.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cícero Bezeruska

Rua Maria Verônica Stroparo, 61 - São Braz  
Curitiba - Paraná/Brasil.

CEP: 82310-080

Cel: 55 41 9686 7270

E-mail: cbstevie@hotmail.com