

# OSTEONECROSE MAXILOMANDIBULAR ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS - ESTUDO DE CASOS CLÍNICOS

## Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws - Study of clinical cases

Grasielle Di Manoel **Caiado\***  
Marcella Jorge **Souza\***  
Jordana Junqueira de **Lima\***  
Eliete Neves da **Silva\*\***  
Satiro **Watanabe\*\*\***

### RESUMO

Os bisfosfonatos são amplamente usados no tratamento de doenças benignas e malignas envolvendo reabsorções ósseas excessivas, tais como as lesões ósseas de mielomas múltiplos, doenças ósseas metastáticas, osteoporoses e osteogênese imperfeita. Essa droga é geralmente bem tolerada e apresenta poucos efeitos colaterais. No entanto, trabalhos recentes associam os bisfosfonatos como possíveis agentes causais de osteonecrose de maxila e mandíbula. O presente artigo tem como objetivo o estudo de 14 pacientes, da Clínica de Estomatologia do Setor de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB, com osteonecrose em maxila e mandíbula, que usaram bisfosfonatos. Para relatarmos aspectos bucais desses pacientes utilizamos uma metodologia que consiste de uma minuciosa anamnese, exame físico geral e locoregional e também exames complementares. O tratamento da osteonecrose é muito discutido na literatura em razão da dificuldade da cicatrização dessa complicação. Os pacientes que usam esse medicamento devem receber atenção profilática para manter sua saúde oral. A prevenção deve ser feita antes, durante e depois do tratamento com bisfosfonatos.

### UNITERMOS

Bisfosfonatos, Osteonecrose, Maxila, Mandíbula.

### INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe de drogas que atuam inibindo a reabsorção óssea e vem sendo utilizada no tratamento de doenças ósseas, como Doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo, hipercalcemia, doenças malignas e metástase óssea osteolítica (Adami & Zamberlan<sup>1</sup> 1996). Entre os bisfosfonatos, disponíveis para uso, nos Estados Unidos, estão o pamidronato, o alendronato, o risedronato, o ácido zoledrônico, o etidronato e o tiludronato (Fraunfelder & Fraunfelder<sup>7</sup> 2003). A osteonecrose de maxila e mandíbula tem sido associada a uma grande variedade de agentes causais em pacientes oncológicos, incluindo quimioterapia, radioterapia, uso de corticóides e mais recentemente ao uso de bisfosfonatos. A partir de 2003, alguns estudos clínicos mostraram um número significativo de casos de osteonecrose de maxila e mandíbula associados ao uso de bisfosfonatos (Carter & Goss<sup>4</sup> 2003).

Recentemente, foi sugerido que os bisfosfonatos inibem a função dos osteoclastos, originalmente sem levar à apoptose. Estudos sobre o câncer com o uso de bisfosfonatos tais como o Zoledronato (Zometa, Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ), sugeriram que, além de reduzir a reabsorção óssea, essas drogas podem ter influência em tumores e podem prolongar a vida de pacientes com neoplasias malignas (Nancollas *et al*<sup>13</sup> 2005).

### REVISÃO DE LITERATURA

Marx<sup>10</sup> (2003), descreveu trinta e seis casos de osteonecrose de maxila e mandíbula detectada em pacientes que receberam os bisfosfonatos, Pamidronato ou Zoledronato, via intravenosa. Dezoito pacientes receberam esta medicação por apresentar hipercalcemia em mieloma múltiplo, dezessete receberam pela hipercalcemia estar relacionada a carcinoma metastático de mama e um, por osteoporose.

Migliorati<sup>12</sup> (2003), também relatou cinco casos clínicos de pacientes usuários de bisfosfonatos que desenvolveram necrose óssea intra-oral, todos ocorridos no período de um ano. Três desses pacientes apresentaram necrose óssea espontânea na região posterior da mandíbula, próximo à linha miloióideia e

\* Acadêmicos do Curso de Odontologia da UniEvangélica de Anápolis.

\*\* Professora de Patologia Oral na Faculdade de Odontologia da Universidade de Brasília.

\*\*\* Professor de Estomatologia do Curso de Odontologia da UniEvangélica de Anápolis.

dois deles, na região de molares, após extrações dentárias. As áreas necróticas estavam infectadas, e os pacientes relatavam dor, disfagia, dislalia e dificuldade de realizar a higiene bucal. Antibióticos, tratamento cirúrgico dos defeitos ósseos e oxigênio hiperbárico, foram ineficazes. Embora a neoplasia maligna estivesse estabilizada, os pacientes tiveram uma pobre qualidade de vida em função das complicações bucais. O processo foi chamado pelo autor de necrose óssea avascular induzida por drogas.

Ruggiero *et al*<sup>14</sup> (2004), relataram sessenta e três casos de osteonecroses em maxila e mandíbula, provavelmente estando relacionados à terapia de bisfosfonato. Cinquenta e seis desses pacientes receberam bisfosfonatos por via intravenosa como parte do tratamento de câncer pelos últimos seis meses, os outros sete pacientes tinham osteoporose e foram submetidos à terapia oral de bisfosfonato.

Carter *et al*<sup>3</sup> (2005), apresentaram cinco casos de osteonecrose do complexo maxilomandibular associado ao bisfosfonato, todos os pacientes foram submetidos a uma potente terapia de bisfosfonato de segunda ou terceira geração. As osteonecroses foram relacionadas a extrações de dentes em quatro casos, e pressão na arcada dentária no outro caso. Apesar do tratamento, as osteonecroses continuaram por mais de um ano em três dos pacientes.

Hellstein *et al*<sup>8</sup> (2005), relataram vinte e oito casos de suspeita de osteonecrose em maxila e mandíbula e discutiram as nomenclaturas, os aspectos clínicos e radiográficos, bem como as principais modalidades de terapia e prevenção. Os autores sugeriram o termo osteoquimionecrose de bisfosfonatos do complexo maxilomandibular.

Brian *et al*<sup>2</sup> (2005), relataram os resultados de uma pesquisa da web, conduzida pela Fundação Internacional de Mieloma, que avaliaram os fatores de risco da osteonecrose da maxila e mandíbula em 1203 correspondentes: 904 com mieloma e 299 com câncer de mama. Osteonecroses de maxila e mandíbula desenvolveram em 10% dos 211 pacientes que receberam ácido zoledrônico, comparando com 4% dos 413 pacientes que receberam pamidronato. A relação entre bisfosfonato intravenoso e osteonecrose, em pacientes com câncer, tem sido questionada. Os pacientes que recebem bisfosfonato intravenoso, frequentemente usaram drogas múltiplas, incluindo outras quimioterapias e corticosteróides. Contudo, nos casos relatados, a única droga usada por todos os pacientes foi o bisfosfonato, principalmente pamidronato e zoledronato.

## CASOS CLÍNICOS

Realizou-se uma avaliação minuciosa em 14 pacientes da Clínica de Estomatologia do Setor de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB, no período de julho de 2005 a outubro de 2007, que desenvolveram osteonecrose no complexo maxilomandibular e fizeram uso de bisfosfonatos por mais de um ano, atentando-se aos relatos e dados fornecidos pelos pacientes e o corpo clínico que os assistiam. Oito destes pacientes foram encaminhados pelo corpo clínico de oncologistas, por relatarem sintomatologia na região maxilomandibular, outros quatro pacientes pelos cirurgiões-dentistas que os acompanhavam e os outros dois vieram espontaneamente, buscando uma solução para o desconforto que sentiam. Utilizou-se o protocolo de atendimento clínico do setor, incluindo anamnese e exame físico e bucal.

A avaliação compôs-se de duas partes:

**Parte 1** – Anamnese: Identificação do paciente; história da doença atual e sua relação com a neoplasia maligna que o levou ao uso do bisfosfonato; história médica e odontológica progressas, associadas ao uso do bisfosfonato, e a história médica atual do paciente.

**Parte 2** – Exame físico geral e bucal: exame locorregional (visual e palpação), localização e extensão da osteonecrose; associação com intervenções odontológicas como extração dentária, uso de próteses, problemas periodontais, presença de implantes dentários e traumatismo. Os exames complementares estão sendo mostrados nas figuras: Figura 1: Exame clínico; Figura 2: Radiografia panorâmica; Figura 3: Imagem parcial da radiografia panorâmica. Os dados colhidos foram distribuídos em quadros: Quadro 1: características clínicas dos pacientes; Quadro 2: características da osteonecrose.



Figura 1. Exame Clínico



Figura 2. Radiografia panorâmica. Evidenciando áreas de necrose.



Figura 3. Imagem parcial da radiografia panorâmica.

**Quadro 1.** Características dos pacientes com câncer.

Paciente	Idade	Gênero	Neoplasia maligna (NM)	Tempo da NM	Metastase óssea	Bisfosfonato usado	Tempo de uso do Bisfosfonato
1	47	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5 anos	Não	Pamidronato ( Aredia)	1 a 2 anos
2	66	F	Mieloma Múltiplo	< ou = 5 anos	Não	Pamidronato ( Aredia)	> 3 anos
3	57	F	Mama	> 5 anos	Sim > 5 anos	Pamidronato (Aredia) e Ácido zoledrônico (Zometa)	2 a 3 anos
4	63	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	2 a 3 anos
5	57	F	Mama	> 5 anos	Sim > 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos
6	73	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5 anos	Não	Ácido zoledrônico (Zometa)	1 a 2 anos
7	82	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	1 a 2 anos
8	63	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos
9	66	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Pamidronato ( Aredia)	> 3 anos
10	72	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5 anos	Não	Pamidronato ( Aredia)	> 3 anos
11	65	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos
12	73	F	Mama	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Pamidronato (Aredia) e Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos
13	63	F	Linfoma Ósseo Primário	> 5 anos	Sim < ou = 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos
14	83	M	Câncer de próstata	> 5 anos	Sim > 5 anos	Ácido zoledrônico (Zometa)	> 3 anos

**Quadro 2.** Características clínicas da osteonecrose maxilomandibular.

Paciente	Localização da Osteonecrose	Extensão da exposição óssea	Fatores locais envolvidos
1	maxila e mandíbula	< 1 cm	Periodontite
2	maxila e mandíbula	> 3 cm	Exodontia e prótese
3	maxila e mandíbula	1 a 2 cm	Exodontia
4	Mandíbula	1 a 2 cm	Prótese
5	Maxila	< 1 cm	Exodontia e prótese
6	Maxila	1 a 2 cm	Exodontia e periimplantite
7	Maxila	1 a 2 cm	Prótese
8	Maxila	> 3 cm	Prótese
9	maxila e mandíbula	> 3 cm	Exodontia e prótese
10	Mandíbula	> 3 cm	Prótese
11	Mandíbula	1 a 2 cm	Prótese
12	Mandíbula	> 3 cm	Exodontia e periimplantite
13	Mandíbula	< 1 cm	Exodontia
14	Maxila	> 3 cm	Prótese

## RESULTADOS

Dentre os pacientes, 4 são homens e 10 são mulheres entre 47 e 83 anos de idade (uma média de 66 anos). Os diagnósticos oncológicos detectados, mais comuns, foram o mieloma múltiplo (4 pacientes), câncer de mama (8 pacientes), linfoma ósseo primário (1 paciente) e câncer de próstata (1 paciente) (Gráfico 1).

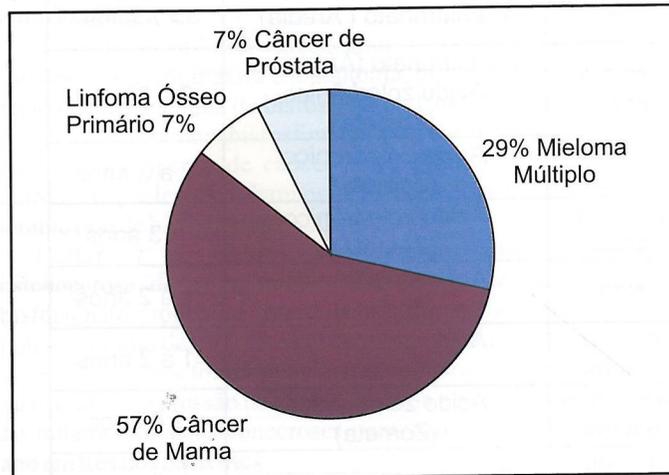


Gráfico 1. Diagnósticos oncológicos.

Em relação à duração da neoplasia maligna (NM), 10 pacientes a possuem há mais de 5 anos, e 4 pacientes estão a um tempo igual ou menor que 5 anos submetidos a ela. Em relação à formação secundária da neoplasia maligna, 4 pacientes (28%) não apresentaram a metástase óssea, e os outros 10 pacientes (72%) apresentaram metástase óssea, sendo que 7 deles a possuem há um tempo menor ou igual a 5 anos (50%) e os outros 3 adquiriram a metástase óssea há mais de 5 anos (22%).

Os únicos bisfosfonatos usados foram o Pamidronato (Aredia) e o ácido zoledrônico (Zometa). Quatro pacientes (28,5%) utilizaram o Pamidronato, um deles pelo tempo de 1 a 2 anos e os outros 3 pacientes utilizaram por mais de 3 anos. Oito pacientes (57,1%) utilizaram o ácido zoledrônico, 2 destes pacientes utilizaram o medicamento entre 1 e 2 anos, 1 deles pelo tempo de 2 a 3 anos, já o restante, 5 pacientes, utilizaram o medicamento por mais de 3 anos. Os outros 2 pacientes utilizaram concomitantemente ambos os medicamentos (Gráfico 2).

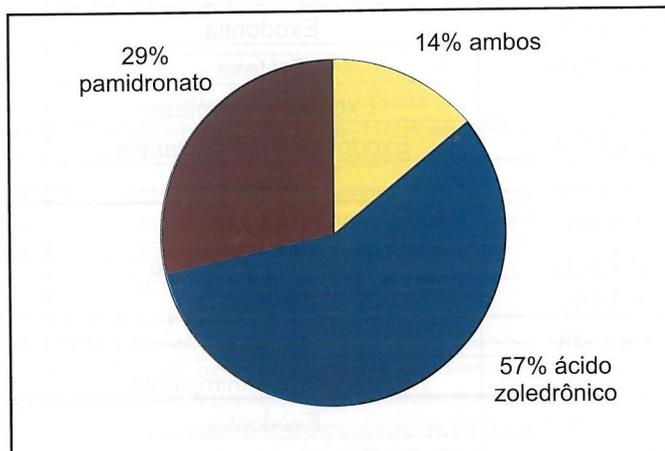


Gráfico 2. Bisfosfonatos usados.

Em relação às características clínicas da osteonecrose maxilomandibular, 5 pacientes apresentaram osteonecrose na maxila, outros 5 pacientes estavam com a osteonecrose na mandíbula, já os outros 4 pacientes apresentaram a osteonecrose em ambas as regiões. No que se refere à extensão da exposição óssea, 3 pacientes apresentaram a lesão menor que 1cm, um deles acredita-se que foi proveniente de periodontite, o outro de exodontia, e o terceiro por exodontia e prótese. Dos 5 pacientes que apresentaram a lesão e tamanho entre 1 e 2 cm, 3 deles têm como fatores causais a utilização de próteses mal-adaptadas, 1 por exodontia e o outro por exodontia e periimplantite. Seis pacientes apresentaram a lesão maior que 3 cm, 3 deles acredita-se que a lesão foi originada por exposição do osso por trauma da prótese, nos outros 2 pacientes a lesão era proveniente de exodontia e prótese, e 1 deles a lesão pode ter sido causada por exodontia e periimplantite.

O fator local mais prevalente, que deu início às lesões, foi a utilização de próteses mal-adaptadas por 6 pacientes (42,8%), em 2 pacientes (14,3%) a lesão foi relacionada à exodontia, em 3 pacientes (21,5%) acredita-se que a exodontia e utilização de próteses deu origem à lesão, em 2 pacientes (14,3%) a causa é associada à exodontia e periimplantite, e em apenas 1 paciente (7,1%) a lesão é associada à periodontite.

## COMENTÁRIOS

Segundo Conte et al<sup>5</sup> (1994), remodelação óssea é um processo coordenado fisiologicamente que envolve formação óssea por osteoblastos e a reabsorção óssea por osteoclastos. Desequilíbrios entre os osteoclastos e atividades osteoblásticas resultam em anormalidades esqueléticas caracterizado pela diminuição ou o aumento da densidade óssea. O aumento de atividades do osteoclasto é visto em distúrbios osteopênicos como osteoporose pós-menopausa, Doença de Paget, metástases ósseas líticas e artrite reumatóide.

Alguns autores têm sugerido que a preferência da osteonecrose ocorrer em maxila e mandíbula pode ser atribuída ao fato desses ossos serem as únicas estruturas submetidas por um trauma contínuo com exposição ao ambiente e microorganismos da boca (Melo<sup>11</sup> 2005).

A inibição da reabsorção óssea é promovida pelos bisfosfonatos em grande parte por mecanismos celulares, envolvendo os osteoclastos, além de osteoblastos e macrófagos. Os bisfosfonatos diminuem a perda óssea e aumentam a densidade mineral óssea, favorecendo a diminuição de fraturas (Fleisch<sup>6</sup> 1998).

Para Hellstein et al<sup>8</sup> (2005), a osteonecrose de maxila e mandíbula é, provavelmente, resultado da incapacidade hipodinâmica e hipovascular do osso para encontrar uma procura acrescida de reparos e remodelação devido ao estresse fisiológico (mastigação), trauma (extração dentária ou lesão dentária) ou infecção dentária, em um ambiente em que o trauma é intenso e há presença de inúmeras bactérias.

Também acreditam que os bisfosfonatos são agentes que inibem o recrutamento e a função dos osteoclastos. Quando administrado durante um período prolongado de tempo, o aumento da densidade medular óssea pode ser induzido, semelhante à esclerose encontrada na osteoporose (Hellstein et al<sup>9</sup> (2005).

Atualmente, o tratamento da osteonecrose avascular de maxila e mandíbula consiste de uma grande variedade de

modalidades terapêuticas, como por exemplo, bochechos com anti-sépticos tópicos (clorexidina 0.12%), debridamento local da ferida, sequestrectomia, antibioticoterapia e oxigenação hiperbárica. No entanto, o tratamento dessa complicação bucal ainda é bastante controverso e desafiador (Ruggiero *et al*<sup>14</sup> 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos bisfosfonatos associado à possibilidade de osteonecrose na maxila e mandíbula representa um desafio para os profissionais, pois não existe tratamento efetivo para a osteonecrose por bisfosfonatos. Diante da dificuldade para tratamento dessa doença, deve-se focar na prevenção.

Caso o paciente necessite de extração dentária, esta deve ser feita antes do início da terapia com bisfosfonatos. Uma vez iniciada a terapia com bisfosfonatos, deve-se fazer monitorização clínica regular da saúde oral e, se possível, procedimentos dentários invasivos devem ser evitados. Pacientes edêntulos devem ter um excelente ajuste na prótese. As cáries dentárias e as doenças periodontais devem ser tratadas e controladas.

Muitas questões relativas à patogênese dos bisfosfonatos relacionados à osteonecrose ainda não foram esclarecidas. Os relatos de casos ajudam a alertar para os riscos da terapia.

A atenção profilática é essencial para a manutenção da saúde oral. A prevenção deve ser feita, antes, durante e após o tratamento com bisfosfonatos.

## SUMMARY

The bisphosphonates are widely used in the treatment of benign and malignant diseases involving excessive bone resorptions, such as bone lesions of multiple myelomas, metastatic bone disease, osteoporoses and osteogenesis imperfect. This drug is generally well tolerated and show few side effects. However, recent works combining the bisphosphonates as possible causative agents of osteonecrosis of maxilla and mandible. This article aims to the study of 14 patients, the Dental Clinic of the sector of the Dental HUB, with osteonecrosis in maxilla and mandible using bisphosphonates. For relate oral aspects of these patients we use a methodology that consists of a thorough history, physical examination and general locoregional and also additional examinations. The treatment of osteonecrosis is much discussed in the literature because of the difficulty of healing of this complication. Patients who use this drug should receive prophylactic attention to keep

their oral health. Prevention must be made before, during and after treatment with bisphosphonates.

## UNITERMS

Bisphosphonates; Osteonecrosis; Maxilla; Mandible.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adami S, Zamberlan N. Adverse Effects of Bisphosphonates-A comparative review. *Drug Saf* 1996;14:158-70.
2. Brian GM, Durie MD. Zometa and osteonecrosis of the jaws a new update Jul 2004. <http://myeloma.org/main.jsp.aredia/>
3. Carter GD, Goss NA. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws : a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-5.
4. Carter GD, Goss NA. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48(4):268.
5. Conte PF, Giannesi PG, Latreille J et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: A randomized multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 1994;5:841.
6. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanism of action *Endocr Rev* 1998; 19:80-100.
7. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT: Bisphosphonates and Ocular Inflammation *N Engl J Med* 2003;348:1887-8.
8. Hellstein J, Fielding C. Bisphosphonate osteochemonecrosis: clinical findings and treatment theories may relate to a possible analogy with "phossy" jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:189-90.
9. Hellstein JW, Marek CL, Pharm BS. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
10. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7 (letter).
11. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonates therapy. *J Can Dent Assoc* 2005;71:111-3.
12. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular Bone Necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
13. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Mangood RG, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2005.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associate with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 527-34.

## AUTOR RESPONSÁVEL

**Satiro Watanabe**

Av. Rui Barbosa, nº 916 Setor Jaó.

Goiânia-Go. Telefone: (62) 32072823.

E-mail: satirow@hotmail.com

Recebido para publicação: 25/09/2008

Aceito para publicação: 23/11/2008