

UNIVERSIDADE TIRADENTES

MARIA RIVIANE NUNES GONÇALVES

OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR  
BIFOSFONATO: RELATO DE CASO

Aracaju  
2015

MARIA RIVIANE NUNES GONÇALVES

OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR  
BIFOSFONATO: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. PAULO ALMEIDA JÚNIOR

Aracaju  
2015

MARIA RIVIANE NUNES GONÇALVES

OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR  
BIFOSFONATO: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Odontologia da Universidade Tiradentes  
como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca Examinadora

---

Prof. Orientador: Paulo Almeida Júnior

---

1º Examinador: \_\_\_\_\_

---

2º Examinador: \_\_\_\_\_

## AUTORIZAÇÃO PARA ENTREGA DO TCC

Eu, Paulo Almeida Júnior, orientador da discente Maria Riviane Nunes Gonçalves atesto que o trabalho intitulado “Osteonecrose mandibular induzida por bifosfonato: relato de caso” está em condições de ser entregue à Supervisão de Estágio e TCC, tendo sido realizado conforme as atribuições designadas por mim e de acordo com os preceitos estabelecidos no Manual para Realização do Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia.

Atesto e subscrevo,

---

Prof. Dr. Paulo Almeida Júnior

# OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR BIFOSFONATO: RELATO DE CASO

Maria Riviane Nunes Gonçalves<sup>1</sup>; Paulo Almeida Júnior<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando em odontologia – Universidade Tiradentes; <sup>2</sup>PhD. Professor Titular I do curso de odontologia – Universidade Tiradentes

---

## Resumo

A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato, é caracterizada pela presença de osso exposto e necrótico, que geralmente aparece após um trauma na mucosa ou procedimentos cirúrgicos, em pacientes que tenham sido submetidos a tratamento à base de bifosfonato, e sem história de radioterapia dos maxilares. Em alguns casos, a infecção é refratária ao tratamento, e não apresentam resposta significativa ao tratamento conservador ou debridamento cirúrgico. Será apresentado neste trabalho, um caso de osteonecrose dos maxilares no estágio 3, em um paciente com 62 anos de idade, que fazia uso de zolendronato para tratamento de câncer de próstata há 3 anos. Inicialmente foi realizado um tratamento conservador, no entanto, apesar da melhora significativa, não foi obtida a cura da doença. Foi proposta então, uma ressecção cirúrgica com ampla margem de segurança, e reconstrução com placa de titânio. Menos de um mês após a intervenção cirúrgica, o paciente apresentou uma melhora significativa, e a cura foi obtida.

Palavras-chave: Complicações Bisfosfonato, Necrose Óssea, Quimioterapia.

---

## Abstract

The induced osteonecrosis of the jaw bisphosphonate is characterized by the presence of exposed and necrotic bone, which usually appear after a trauma or surgical procedures mucosa in patients who have undergone treatment bisphosphonate base, and no history of radiation jaws. In some cases the infection is refractory to treatment, and no significant response to conservative treatment or surgical debridement. It will be presented this work a case osteonecrosis of the jaw stage 3, in a patient with 62-year-old, who made use of zoledronate for the treatment of prostate cancer 3 years ago. Initially a conservative treatment was performed, however, despite the significant improvement was not obtained a cure. It was then proposed a surgical resection with wide safety margin, and reconstruction with titanium plate. Less than a month after surgery the patient showed a significant improvement, and healing was obtained.

Keywords: Bisphosphonates Complications, Bone Necrosis, Chemotherapy.

---

## 1- Introdução

Os bifosfonatos (BFs) foram descobertos por químicos alemães no século XIX, e receberam inicialmente o nome de difosfonatos. Apesar de sua descoberta precoce, só foram introduzidos no mercado com fins terapêuticos no ano de 1960 (BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

De acordo com Capote et al., (2011), os BFs são drogas sintéticas análogas do pirofosfato que atuam no metabolismo ósseo, promovendo sua regulação. Tem extrema afinidade pelos cristais de hidroxapatita, por isso, unise a esta inibindo sua reabsorção pelas células osteoclásticas.

Os BFs podem ser nitrogenados e não nitrogenados; de 1º, 2º ou 3º geração, e são administrados por via oral ou endovenosa (PASSERI et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, HERNÁNDEZ et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, RESTREPO, 2013, MOURÃO et al., 2013).

Atualmente, essas drogas são empregadas no tratamento de: osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna, adenocarcinoma mamário, adenocarcinoma prostático e mieloma múltiplo (MARX et al., 2005, RUGGIERO et al., 2006, OTERO et al., 2011, PASSERI et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, HERNÁNDEZ et al., 2012, BROZOSKI et al., 2012, POUBEL et al., 2012, 2013, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, RESTREPO, 2013, MOURÃO et al., 2013, MENEZES et al., 2014).

Um dos efeitos adversos dessas drogas é a osteonecrose dos maxilares. Esta alteração é definida segundo a Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais (AAOMS), como uma lesão na região maxilofacial que não cicatriza há cerca de 8 semanas, desde sua identificação clínica, que apresenta osso necrótico exposto e acomete pacientes submetidos a terapia com bifosfonato, sem história de radioterapia dos maxilares (GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, CABALLERO et al., 2013, MOURÃO et al., 2013).

Brozoski et al., (2012), afirmaram que sua etiopatogênica é incerta, no entanto, acredita-se que os BFs causam uma alteração no turnover ósseo, que associada as peculiaridades da cavidade oral e dos osso da região maxilofacial, seriam os responsáveis por desencadear a osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato (ONMB).

Os fatores de risco da doença são divididos em quatro grupos: fatores, da própria droga, fatores locais, fatores sistêmicos e fatores genéticos. O diagnóstico é feito com base na história médica, exame físico, avaliação radiográfica e histológica (BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, CABALLERO et al., 2013).

O tratamento adequado é definido levando em consideração o estágio em que se encontra a doença, e pode variar desde recomendações ao paciente e enxágue com clorexidina a grandes ressecções cirúrgicas (RUGGIERO et al., 2009, ARDILA, 2010, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

O propósito deste trabalho é mostrar através de uma revisão da literatura e de um relato de caso, os riscos da osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato, bem como enfatizar a importância de um correto diagnóstico e tratamento da doença.

## 2- Revisão de Literatura

### 2.1- Bifosfonatos

Durante muito tempo, o pirofosfato foi a droga utilizada no tratamento de doenças que promoviam a alteração do metabolismo ósseo; em determinado momento, percebeu-se que esta droga era facilmente hidrolisada pelas fosfatases no intestino, e que por isso, quando administrados por via oral se tornavam inativos. Diante deste impasse, começaram os estudos para se chegar à outra droga que apresentasse características físico-químicas semelhantes e que fosse capaz de resistir às hidrolises, não sendo assim metabolizada. Chegou-se então ao bifosfonato, droga análoga sintética do pirofosfato que diferencia-se deste por apresentar um átomo de carbono em

substituição ao átomo de oxigênio (P-C-P) (CABALLERO et al., 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

De acordo com Caballero et al., (2013), os BFs são absorvidos no intestino, mas apresentam uma alta captação e retenção a nível ósseo. Cerca de 20% a 80% são captados pelo osso e o restante é excretado pelos rins. Sua vida plasmática é curta, algo em torno de 30 minutos a 2 horas, mas sua permanência uma vez captada pelo osso é de dez anos (CAPOTE et al., 2011, CABALLERO et al., 2013).

Capote et al., (2011), relataram como sendo propriedades biológicas e mecanismo de ação dos bifosfonatos:

*“1) inibição da reabsorção óssea osteoclástica; 2) indução dos osteoblastos a secretar um inibidor da secreção óssea mediada por osteoclastos; 3) inibição da apoptose celular de osteócitos e osteoblastos; 4) efeito antiangiogênico que reduz o fator de crescimento endotelial; 5) propriedades antitumorais; 6) induz a apoptose de várias células malignas e inibe atividade proteolítica das metaloproteínas da matriz”.*

Os BFs são divididos de acordo com a composição e mecanismo de ação em não nitrogenados e nitrogenados. Os não nitrogenados agem acumulando-se no interior da célula e promovendo a inibição de algumas enzimas que apresentam efeitos deletérios na função e sobrevivência dos osteoclastos. Os nitrogenados são mais potentes e atuam inibindo enzimas da via do mevalonato, interferido diretamente na regulação dos processos celulares essenciais na função e sobrevivência dos osteoclastos (CABALLERO et al., 2013, PEREIRA et al., 2013).

De acordo com a via de administração, eles podem ser: orais e endovenosos. Os orais são utilizados no tratamento de osteoporose, doença de Paget e osteogênese imperfeita. São menos potentes que os endovenosos e por isso apresentam um risco menor de desencadear complicações (0,001% a 0,01% sem fatores locais, e 0,09% a 0,34% quando tem algum fator local envolvido). O tempo de latência para que algum efeito adverso ocorra é

maior, e de modo geral as lesões decorrentes desses fármacos são menos agressivas (CAPOTE et al., 2011, POUBEL et al., 2012, BROZOSKI et al., 2012, CABALLERO et al., 2013).

Os endovenosos são fármacos muito potentes, por isso são empregados no tratamento de doenças malignas como: hipercalcemia maligna, adenocarcinoma mamário, adenocarcinoma prostático e mieloma múltiplo. Apresentam um alto potencial de desencadear efeitos adversos (1,0% a 10%), seu período de latência é considerado curto, algo em torno de 6 a 12 meses, e podem provocar lesões extremamente agressivas. Na tabela 1 é possível ver exemplos de BFs orais e endovenosos (CAPOTE et al., 2011, POUBEL et al., 2012, BROZOSKI et al., 2012, CABALLERO et al., 2013).

Bifosfonatos Orais e Endovenosos (Tabela 1)

Orais	Nome Comercial	Endovenosos	Nome Comercial
Alendronato	Fosamax®	Ibandronato	Bondronat®
Clodronato	Bonefos®	Pomidronato	Aredia®
Etidronato	Disfofen® Osteum®	Zolendronato	Zometa®
Residronato	Actonel® Acrel®		
Tiludronato	Skelid®		

Segundo Pereira et al., (2013), cerca de dois milhões de pessoas em todo mundo fazem uso dessas drogas, que podem apresentar diferentes efeitos adversos, dentre os quais a ONMB tem se tornado cada vez mais comum, e o número de relatos na literatura aumentou significativamente nos últimos anos.

## 2.2 Osteonecrose Maxilar Induzida por Bifosfonato

Pacientes que foram submetidos a tratamento com BFs, apresentam um osso maduro, com espaços acelulares ou

ósteons, e um metabolismo ósseo completamente modificado. Um trauma pequeno é capaz de romper o revestimento mucoperiosteal, fazendo com que esse osso fique exposto e seja facilmente infectado, desenvolvendo uma ONMB (CAPOTE et al., 2011).

A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato é decorrente de uma inflamação crônica, em local com suprimento sanguíneo deficiente. A maior parte dos casos está relacionada com o uso de zolendronato, e o risco é acentuado quando é feito tratamento dentário sem precauções e quando a higiene oral é deficiente (OTERO et al., 2011, CAPOTE et al., 2011).

A etiopatogênica da ONMB é incerta, porém, acredita-se que esta é uma alteração secundária ao mecanismo de ação dos BFs, que alteram o metabolismo ósseo, e como consequência o turnover ósseo também é alterado. Associado a isto, está à anatomia singular dos ossos maxilares, que são revestidos por uma mucosa fina e delgada facilmente rompida, principalmente na mandíbula, que por apresentar também menor irrigação, torna-se mais susceptível a desenvolver a ONMB (uma relação de 2:1) (BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MENEZES et al., 2014).

Além disso, é importante salientar que a cavidade oral é colonizada por inúmeras bactérias, e que os ossos maxilares são frequentemente envolvidos em processos sépticos, pulpar ou periodontal. Em resumo, a ONMB seria consequência de uma alteração no turnover ósseo, associada a características peculiares dos ossos maxilares e cavidade oral (BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MENEZES et al., 2014).

Os fatores de risco da doença podem ser: 1) fatores da própria droga, como via de administração, tempo de uso, já que se sabe que o aparecimento da ONMB está diretamente relacionado com administração de bifosfonatos endovenosos por um longo período de tempo; 2) fatores locais, como cirurgia bucal, colocação de implantes, extrações dentais, presença de exostoses

ósseas e próteses mal adaptadas; 3) fatores sistêmicos, o qual pode-se destacar a diabetes mal controlada, anemia, obesidade, imunossupressão, cigarro e álcool; 4) fatores relacionados ao gênero, no qual acredita-se que as mulheres são mais acometidas (PASSERI et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, RESTREPO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, PEREIRA et al., 2013).

Poubel et al., (2012) e Caballero et al., (2013), relataram que cerca de 51,2% dos pacientes diagnosticados com ONMB, utilizaram o bifosfonato para o tratamento de mieloma múltiplo; outros 31,4% usaram o bifosfonato na terapia de câncer de mama; 7,1% para tratar o câncer de próstata e 4,1% no tratamento da osteoporose.

O diagnóstico da ONMB tem como base uma minuciosa investigação da história médica do paciente. Deve-se questioná-lo a respeito do uso do BF, a indicação, via de administração, tempo de uso. Um exame clínico criterioso, e avaliações radiográficas e histológicas também são fundamentais para fechar o diagnóstico (BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, CABALLERO et al., 2013).

A forma clínica da ONMB é semelhante a da osteorradionecrose, e apresenta-se como áreas múltiplas ou únicas, variando de pouco milímetros a áreas maiores, onde é verificada a presença de deiscência e destruição da mucosa oral, expondo um osso necrótico amarelo e irregular, que pode permanecer sem dor por meses ou anos. No entanto cerca de 60% dos casos referem a dor local. Além disso, na avaliação física pode-se perceber também: vermelhidão gengival, edema, fístula extra e intraoral, mobilidade de dentes adjacentes, sinusite, excreção nasal purulenta, aumento dos gânglios linfáticos, tumefação, parestesia, fratura patológica e deslocamento espontâneo do osso necrótico (CAPOTE et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013).

De acordo com as características clínicas, a ONMB é dividida em quatro estágios: A) estágio 0, onde não há exposição óssea e os sinais e sintomas são leves, apenas histologicamente é possível perceber pequena quantidade

de osso necrótico ou pré-necrótico; B) estágio 1, no qual o tecido mole encontra-se inflamado, há também exposição óssea, mas não existe dor; C) estágio 2, onde o tecido mole aparenta ter inflamação ou infecção, o osso exposto também está presente, e o paciente relata sintomatologia dolorosa; D) estágio 3, há presença de infecção, osso necrótico exposto, pode haver ainda fratura patológica e fístula extraoral. A partir da determinação do estágio da doença é que se traça o plano de tratamento (RUGGIERO et al., 2009, POUBEL et al., 2012).

Hernández et al., (2012), apontaram como patologias que fazem diagnóstico diferencial com a ONMB: osteorradionecrose, osteomielite infecciosa, actinomicose, carcinoma de células escamosas, metástases ósseas, entre outras alterações.

Entre os exames radiográficos mais úteis no diagnóstico da ONMB estão: radiografia panorâmica, radiografia periapical para lesões pequenas, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Através dos exames de imagem é possível ter informações sobre o curso, a magnitude e a progressão da doença. Antes que se perceba evidência clínica da necrose óssea, é possível verificar radiograficamente um aumento da radiopacidade óssea, principalmente em áreas de grande remodelação óssea (PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, MOURÃO et al., 2013).

Em sua fase inicial a ONMB pode não apresentar alterações significativas em radiografias panorâmicas e periapicais. É possível perceber apenas uma esclerose óssea difusa, espessamento do ligamento periodontal, áreas de extrações não cicatrizadas, esclerose da lâmina dura e estreitamento do espaço medular. Quando as lesões são menores que 1 cm, as radiografias geralmente não apresentam nenhuma alteração. Na fase mais avançada da doença é notável reação periosteal, sequestro ósseo, fraturas, destruição da cortical e fístulas oroantral (PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, MOURÃO et al., 2013).

Histologicamente verifica-se um osso trabecular necrótico, com componente vascular ao redor, envolto

em um tecido de granulação, um misto de infiltrado inflamatório e colonização de fungos e bactérias. No exame de cultura é encontrado a presença de *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Basillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomoma* (BROZOSKI et al., 2012, MOURÃO et al., 2013).

### 2.3- Protocolo de Atenção Odontológica

Para os pacientes que ainda irão iniciar uma terapia a base de BFs, o ideal seria que cerca de 3 a 4 meses antes do tratamento, fossem avaliados clínica e radiograficamente pelo odontólogo. O profissional deve orientar quanto às técnicas para uma adequada higienização, a importância desta e também a respeito dos riscos envolvendo os BFs. Além disso, qualquer procedimento odontológico, principalmente os invasivos, deve ser realizado neste momento, já que a maioria das lesões não aparece de forma espontânea (cerca de 60% é decorrente de extrações dentárias) (CAPOTE et al., 2011, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

Nos casos em que o paciente já está fazendo uso da droga, torna-se indispensável uma consulta odontológica de rotina a cada 3 ou 6 meses. Deve-se orientá-lo a respeito da higienização, que deve ser feita de forma efetiva e cuidadosa para não lesionar a mucosa. As próteses removíveis devem ser inspecionadas sempre, para evitar que estas provoquem trauma. A colocação de implantes dentais é contra indicada, e sempre que possível, deve-se optar por procedimentos endodônticos ao invés de cirúrgicos (CAPOTE et al., 2011, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

Quando os procedimentos cirúrgicos forem necessários, recomenda-se sempre que possível suspender o uso da droga cerca de 3 meses antes e 3 meses depois do tratamento, deve-se realizar prescrição pré-cirúrgica de antibióticos, por 72 horas antes e estende no pós-cirúrgico por 10 dias, a droga de eleição é a amoxicilina 500mg a cada 8 horas, se o paciente relatar alergia pode-se fazer uso de clindamicina 600mg a cada 6

horas; recomenda-se ainda a realização de bochechos com clorexidina 0,12% três vezes ao dia, durante 15 dias, iniciando o uso 48 horas antes do procedimento (CAPOTE et al., 2011, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

#### 2.4- Tratamento

Marx et al., (2005), afirmaram que os pacientes que utilizam ou utilizaram BFs por via oral apresentam uma resposta melhor ao tratamento, devido a menor gravidade das lesões. Relataram ainda que é importante que o profissional da odontologia entre em contato com o médico do paciente para informar o aparecimento da ONMB.

O tratamento irá variar de acordo com o estágio em que a patologia se encontra. Para pacientes que se encontram no estágio 0, faz-se necessário apenas orientá-los quanto a cuidados para que esta não progrida. Para aqueles que apresentam o estágio 1, o recomendado é fazer orientação ao paciente, e prescrever bochecho com clorexidina 0,12% (Quadro 1) (RUGGIERO et al., 2009, ARDILA, 2010, BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

No estágio 2, como há dor, além das recomendações e bochechos é necessário a prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e de antibiótico terapia empírica com penicilina 500mg a cada 6 horas, se o paciente relatar alergia recomenda-se a prescrição de azitromicina 250mg/dia; a prescrição do antibiótico estende-se por cerca de 14 dias após o desaparecimento dos sintomas. Quando o quadro de dor for muito intenso ou persistente, pode associar o uso de metronidazol 500mg três vezes ao dia. Alguns autores ainda afirmam que a terapia hiperbárica, seria um auxiliar importante em qualquer fase do tratamento, devido ao auxílio efetivo na regeneração tecidual (Quadro 1) (RUGGIERO et al., 2009, ARDILA, 2010, BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

No estágio 3, que é o mais avançado, além de orientação ao paciente e bochecho com clorexidina, está indicado o uso de antibiótico por via endovenosa, e mesmo que alguns

autores sejam a favor da terapia conservadora ao invés de debridamento cirúrgico, devido a chances de recidiva, em casos onde o osso necrosado tem mobilidade, estão segmentados, com áreas de sequestros ou com envolvimento da basilar, a terapia conservadora não se mostra efetiva (Quadro 1) (RUGGIERO et al., 2009, ARDILA, 2010, BROZOSKI et al., 2012, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

Quando o comprometimento ósseo é bastante extenso, de modo que o debridamento cirúrgico não será capaz de remover todo osso infectado, o tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica com ampla margem de segurança e reconstrução com placas e parafusos (Quadro 1) (RUGGIERO et al., 2009, ARDILA, 2010, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013).

Quadro 1. Estágio, características clínicas e Tratamento da ONMB.

Estágio	Características clínicas	Tratamento
0	Ausência de exposição óssea e de sintomatologia dolorosa.	Orientações ao paciente
1	Exposição óssea sem sintomatologia dolorosa	Orientações ao paciente, bochechos com clorexidina 0,12% e acompanhamento rigoroso.
2	Exposição óssea com sintomatologia dolorosa	Orientações ao paciente, bochechos com clorexidina 0,12%, antibiótico-terapia. Debridamento cirúrgico e acompanhamento rigoroso.
3	Exposição óssea, sintomatologia dolorosa, fístula intra e extraoral e fratura patológica.	Orientações ao paciente, bochechos com clorexidina 0,12%, antibiótico-terapia, tratamento cirúrgico agressivo e acompanhamento rigoroso.

### 3- Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, com 62 anos de idade, leucoderma, compareceu ao Centro de Especialidade Odontológica (CEO), queixando-se de dor, odor fétido, drenagem de pus intra e extraoral e parestesia em região mentoniana direita, que teria surgido após extração dentária, com evolução de aproximadamente um ano. Durante a anamnese o mesmo relatou estar fazendo tratamento quimioterápico para câncer de próstata nos últimos três anos, que incluía Foladex 3,6mg, Casadex 50mg|mês e Zolendronato 4mg EV|mês, que teria sido suspenso pela oncologista devido a suspeita de ter desencadeado a alteração mandibular. Além disso, este referia ser portador de hipertensão arterial sistêmica tratada com uso de Losartana Potássica 50mg duas vezes ao dia.

O exame físico extraoral mostrou assimetria facial, ocasionada por aumento de volume submentoniano e submandibular direito. Ainda se constatou presença de duas fístulas em região submentoniana com drenagem ativa de exsudato purulento. Ao exame intraoral, foi observado áreas de exposição óssea de evidente aparência necrótica em região de sínfise e corpo mandibular direito, com drenagem ativa de exsudato purulento; os tecidos moles ao redor das exposições ósseas apresentavam bordas eritematosas e de alta sensibilidade dolorosa (Figura 1, 2, 3 e 4).



Figura 1. Vista frontal do paciente na primeira consulta.



Figura 2. Vista Axial do paciente na primeira consulta.



Figura 3. Fotografia do aspecto clínico inicial da lesão.



Figura 4. Fotografia do aspecto clínico inicial da lesão.

Como havia história de tratamento dentário prévio (exodontias e sequestrectomia), o mesmo chegou com diversos exames de imagem realizados no último ano, como radiografias periapicais, panorâmicas e tomografia cone beam de mandíbula, as quais permitiram observar toda a progressão da doença (Figuras 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

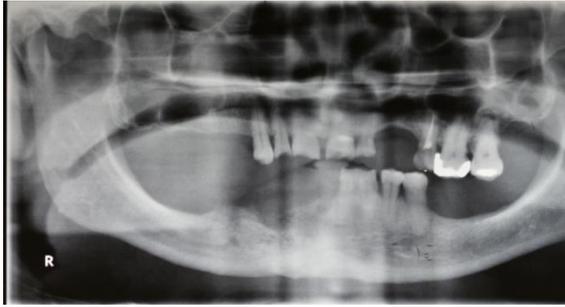


Figura 5. 1ª radiografia panorâmica realizada pelo paciente. Realizada dia 02/05/2013.

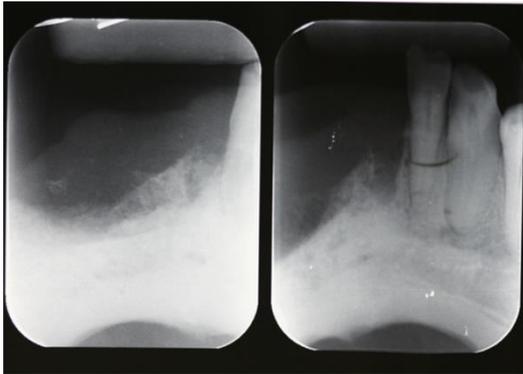


Figura 6. Radiografias periapicais, mostrando com maior nitidez o envolvimento ósseo. Realizada no dia 02/05/2013



Figura 7. Radiografia panorâmica realizada após exodontias dos dentes mandibulares. Realizada no dia 03/09/2013.

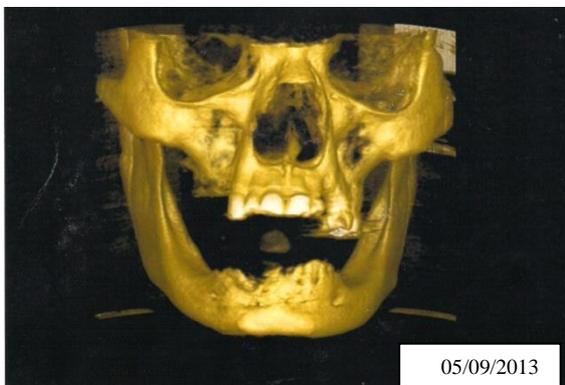


Figura 8. Tomografia cone beam: reconstrução 3D.



Figura 9. Tomografia cone beam: cortes transseccionais da mandíbula. Realizada no dia 05/09/2013.



Figura 10. Radiografia panorâmica, mostrando a presença de uma barra em região de sínfise. Realizada no dia 29/10/2013.



Figura 11. Radiografia panorâmica, onde é possível perceber a progressão da doença, que atingiu a basilar. Realizada no dia 31/01/2014.

Diante do quadro clínico exposto e da hipótese diagnóstica de ONMB no estágio 3, foi solicitado uma tomografia cone beam de mandíbula na qual foi observado áreas de tecido ósseo totalmente irregular que se estendia desde a sínfise até a região anterior do corpo mandibular, e rompia a cortical óssea.

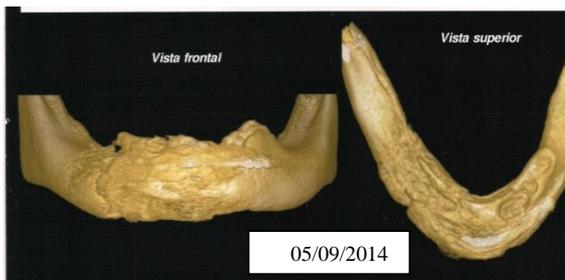


Figura 12. Tomografia cone beam: reconstrução 3D.

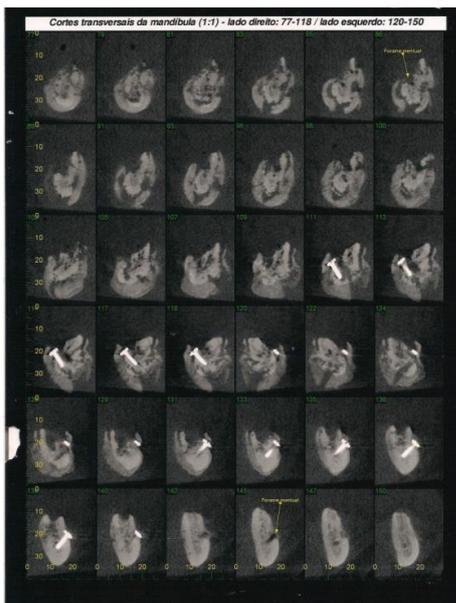


Figura 13. Tomografia cone beam: cortes transversais da mandíbula. Realizada dia 05/09/2014.

Como plano de tratamento, foi realizado inicialmente irrigação com solução fisiológica, bochecho com clorexidina 0,12% 4 vezes ao dia, e prescrição de amoxicilina 875mg a cada 12 horas associada ao clavulonato de potássio 125mg por 21 dias, 20 sessões de hiperbárica, remoção do osso necrótico através de raspagem e inspeção rigorosa a cada semana. Após os 21 dias, mais 20 sessões de hiperbárica foram realizadas. No final dessas semanas foi observado a presença de granulação em osso exposto, uma melhora no tecido mole e eliminação da sintomatologia dolorosa, porém a fístula ainda continuava ativa e a parestesia também persistia (Figura 14, 15, 16, 17).



Figura 14. Visão frontal do paciente após 65 dias de terapia conservadora.



Figura 15. Visão axial do paciente após 65 dias de terapia conservadora.



Figura 16. Aspecto clínico após 65 dias de terapia conservadora.



Figura 18. Acesso cirúrgico extraoral.



Figura 17. Aspecto clínico após 65 dias de terapia conservadora.

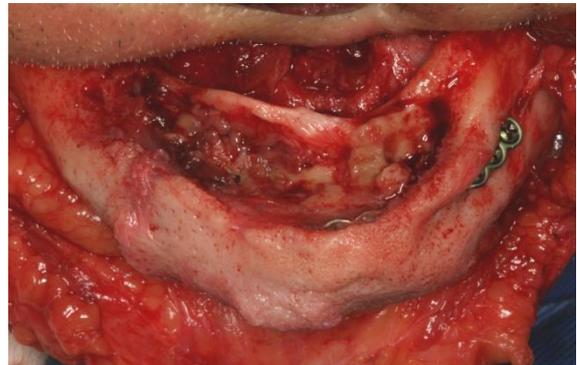


Figura 19. Uma vista do osso necrótico da crista óssea alveolar.

Como a terapia conservadora não promoveu uma melhora completa no quadro do paciente, este foi então submetido a cirurgia para remoção do osso necrótico. Inicialmente foi realizada uma prototipagem para modelagem prévia da placa. O ato cirúrgico consistiu em uma ressecção cirúrgica por acesso extraoral, sob anestesia geral, foi removido um bloco ósseo que se estendeu desde o corpo anterior do lado direito até a sínfise do lado esquerdo, e em seguida uma reconstrução mandibular com placa de titânio fixada ao osso por parafusos. O bloco ósseo removido foi encaminhado para análise histopatológica (Figura 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

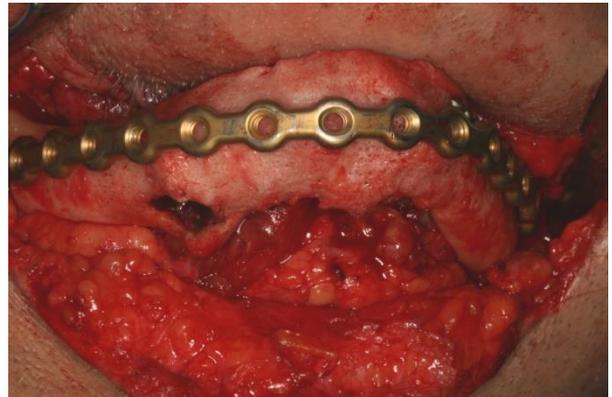


Figura 20. Adaptação e fixação da placa de titânio.

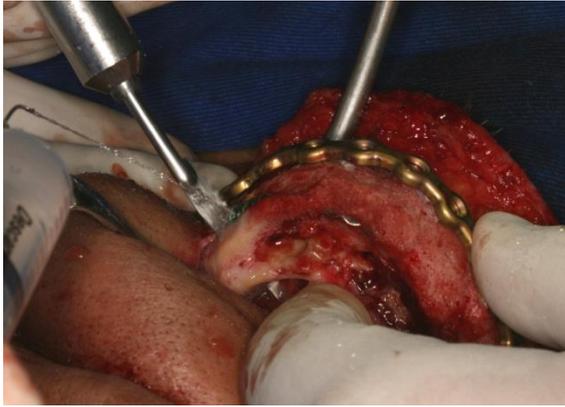


Figura 21. Remoção do tecido ósseo.

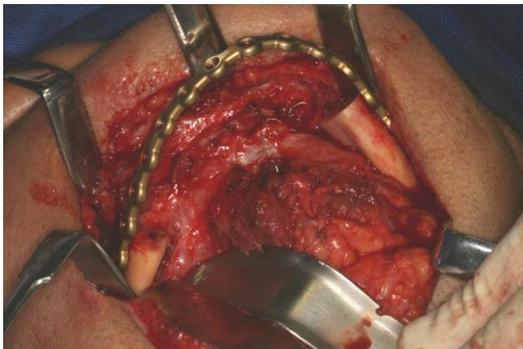


Figura 22. Tecido ósseo necrótico totalmente removido.



Figura 23. Bloco ósseo removido.



Figura 24. Pós-operatório imediato.

No pós-operatório, foi prescrito dipirona sódica 500mg, nimesulida 100mg, e amoxicilina 875mg associada ao clavulonato de potássio 125mg. O paciente foi reavaliado clínica e radiograficamente após o ato cirúrgico, e apresentava um quadro clínico bastante satisfatório, com remissão completa dos sinais e sintomas, e sem nenhuma evidência radiográfica de complicação ou insucesso (Figura 25, 26, 27, 28).



Figura 25. Vista frontal do paciente 22 dias após a cirurgia.



Figura 26. Vista axial do paciente 22 dias após a cirurgia.



Figura 27. Aspecto clínico intraoral 22 dias após a cirurgia.



Figura 28. Aspecto clínico 22 dias após a cirurgia..

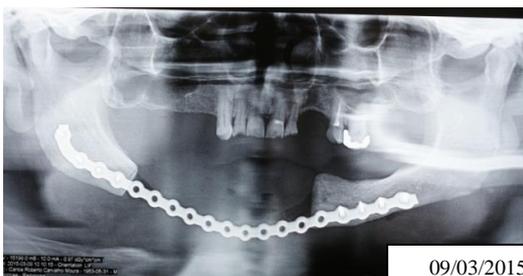


Figura 29. Radiografia panorâmica pós-operatória.

#### 4- Discussão

De acordo com o estágio clínico, a ONMB foi classificada em 2007 pela AAOMS em quatro estágios, que vão variar em relação a presença de osso exposto, sintomatologia dolorosa e também em relação ao dano sofrido pelos tecidos envolvidos. Essa classificação vai do estágio 0, o mais simples e sem características clínicas aparentes, passando por estágios intermediários, como os estágios 1 e 2, e chegando até o ápice no ponto evolutivo da doença, que é o estágio 3. Esta classificação ainda é única, aceita e difundida por toda literatura. No caso relatado, o paciente possui ONMB no estágio 3 (RUGGIERO et al., 2009).

A maioria dos autores afirmam que o desenvolvimento da ONMB é em suma, decorrente de trauma, e relacionanda como uso de BFs endovenosos (PASSERI et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, HERNÁNDEZ et al., 2012, BROZOSKI et al., 2012, POUBEL et al., 2012, PINTO et al., 2012, MOURÃO et al., 2012, CABALLERO et al., 2013, PEREIRA, NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE, CATAGNETTO, 2013, MENEZES et al., 2014). Passeri et al., (2011) e Hernández et al., (2012) afirmaram ainda que o zolendronato seria o tipo de BF responsável por desencadear a maior parte dos casos de ONMB. No caso apresentado, foi possível perceber que todos os fatores predisponentes estão associados, como o uso de bifosfonato endovenoso, do tipo zolendronato e procedimento cirúrgico (exodontias).

Outro ponto em que os autores são unânimes, é em relação ao sítio mais acometido. A literatura afirma que grande maioria dos casos de ONMB ocorrem na mandíbula, devido ao menor suprimento sanguíneo e a maior incidência de lesão na mucosa ((MARX et al., 2003, RUGGIERO et al., 2009, OTERO et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, PASSERI et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, POUBEL et al., 2012, HERNÁNDEZ et al., 2012,

PINTO et al., 2012, CABALLERO et al., 2013, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MENEZES et al., 2014). No caso descrito, o sítio acometido foi a mandíbula, concordando com a frequência apresentada pela literatura.

Em relação à suspensão do BF durante o tratamento da ONMB, a literatura apresenta pontos controversos. De acordo com Ruggiero et al., (2006) e Brozski et al., (2012), a suspensão da droga não vai influenciar no tratamento, pois uma vez captado pelo osso, o BF estaria presente por até 10 anos. Já para Passeri et al., (2011), Capote et al., (2011) e Giribone; Catagnetto, (2013), sempre que possível, o uso do BF deve ser suspenso cerca de 3 meses antes e 3 meses depois do tratamento, para diminuir os riscos de complicações. Otero et al., (2010), discordam destes, afirmando que sempre que possível, o uso do BF deve ser suspenso por cerca de 6 a 12 meses, para minimizar ainda mais os riscos. No caso descrito, mesmo já estando instalada a doença, foi recomendado a suspensão da droga, fato que permanece até os dias atuais.

Para grande parte dos autores, o melhor seria diminuir o risco dos pacientes que fazem uso de BF, principalmente endovenoso, de desenvolver a doença; através de consultas periódicas e higienização rigorosa (CAPOTE et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, CABALLERO et al., 2013).

Diante da instalação da doença, o recomendado pela maioria é que o tratamento deve variar de acordo com o estágio da doença (RUGGIERO et al., 2006, OTERO et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MOURÃO et al., 2013, CABALLERO et al., 2013).

O tratamento conservador é adotado por grande parte dos autores (OTERO et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, BROZOSKI et al., 2012, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MOURÃO et al., 2013, CABALLERO et al., 2013). Porém Ruggiero et al.,

(2006), afirmaram que em muitos casos, principalmente em estágios mais avançados, o tratamento conservador não é capaz de promover a cura total da doença. No caso descrito, o paciente se encontrava no estágio mais avançado e inicialmente foi proposto um tratamento conservador, a base de irrigação com solução fisiológica, bochecho com solução de clorexidina 0,12% , antibiótico-terapia, remoção do osso necrótico e terapia hiperbárica.

Segundo Giribone; Catagnetto, (2013), a associação de amoxicilina 875mg e clavulonato de potássio 125mg, seria a melhor terapia antibiótica. Se o paciente relatar alergia, pode-se substituir pela clindamicina ou azitromicina, e em alguns casos pode-se ainda associar o uso de metronidazol . Já Marx et al., (2006) sugere o uso de o uso prolongado de penicilina V 500mg, quatro vezes ao dia, e também sugere o associação do metronidazol. Otero et al., (2010), sugere ainda, que antes do uso da amoxicilina associada ao clavulonato de potássio, utilize-se clindamicina por duas semanas. Para o paciente apresentado no relato, foi prescrito a associação de amoxicilina com clavulonato de potássio como sugerido por Giribone; Catagnetto, (2013).

Outro ponto discutido na literatura é em relação a terapia hiperbárica. Os autores em sua maioria, não relatam o uso desta terapia, afirmando não apresentar significância no resultado do tratamento (MARX et al., 2003, RUGGIERO et al., 2009, OTERO et al., 2011, CAPOTE et al., 2011, PASSERI et al., 2011, POUBEL et al., 2012, HERNÁNDEZ et al., 2012, PINTO et al., 2012, CABALLERO et al., 2013, PEREIRA; NASCIMENTO, 2013, GIRIBONE; CATAGNETTO, 2013, MENEZES et al., 2014). No entanto, Brozski et al., (2012), indicaram o uso da terapia hiperbárica, e afirmam que a melhora nos tecidos afetados é evidente. Para o caso apresentado foi utilizado a terapia hiperbárica, cerca de 40 sessões antes da ressecção cirúrgica, e foi notado uma melhora significativa no tecido ósseo e no tecido mole.

Ruggiero et al., (2006) e Otero et al., (2011), em contrapartida ao relatado

pela maioria dos autores, apontam a ressecção cirúrgica como tratamento de eleição em casos onde o componente necrótico é extenso. No caso abordado, inicialmente optou-se por uma terapia conservadora, como recomendado por grande parte dos autores, e após, fez-se necessário um tratamento cirúrgico mais agressivo.

### 5- Conclusão

Grande parte dos pacientes que apresentam ONMB, fizeram uso por período prolongado de BFs endovenosos, principalmente de zolendronato. Além disso, em sua maioria, esses pacientes foram submetidos antes do aparecimento da doença, a procedimentos odontológicos invasivos, realizados sem os devidos cuidados.

Uma anamnese criteriosa, associada a um conhecimento clínico, radiográfico e histológico das patologias que podem acometer a região maxilofacial, é fundamental para evitar que procedimentos sejam feitos de forma negligenciada, e que tratamentos incorretos agravem o estado do paciente.

O tratamento da ONMB é difícil e pode variar desde uma terapia conservadora à intervenções cirúrgicas mais agressivas. Na experiência descrita no caso, o tratamento conservador proporcionou uma melhora significativa no quadro clínico do paciente, mas não foi suficiente para a cura da doença, havendo então, a necessidade de uma terapia cirúrgica mais agressiva.

### Referências

ARDILA, M. C. M. Alternativas de tratamiento para la osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. **Avances em Odontoestomatología**. 2010; 26 (3): 153-159.

BROZOSKI, M., A., TRAINA, A., A., DEBONI, M., C., Z., MARQUES, M., M., HOMEM, M., G., N. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2012; 52 (2): 260-270.

CABALLERO, K., ALVAREZ, M., P., CENTURIÓN, K., REYES, G., PALACIOS, M., A. Bisfosfonatos em cirugía oral: revision de literatura. **Rev. Estomatol Herediana**. 2013; 23 (4): 230-5.

CAPOTE, C., M., MOGENSEN, M., G., A., SÁNCHEZ, M., C., C., CEDEÑO, J., A. Consideraciones em el tratamiento odontológico de pacientes em terapia com bifosfonato. **Acta Odontológica Venezolana**. 2011/4/art 21.asp.

GIRIBONE, J., CATAGNETTO, P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. **Odontoestomatología**. 2013; 15 (21).

HERNÁNDEZ, V., S., JANÉ, S., E., PÉREZ, T., R., LÓPEZ, L., J. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revision de 491 caos. **Avances en Odontoestomatología**. 2012; 28 (4): 199-209.

MARX, R. E. Pamidronate [Aredia] and zolendronate [Zometa] induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**. 2003; 61: 1115-7.

MARX, R. E., SAWATARI, Y., BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**. 2005; 63(11): 1567-75.

MENEZES, J., D., RAHDE, N., M., SALUM, F., G., FIGUEIREDO, M., A., CHERUBINI, K. Severe osteonecrosis of the jaws in a compromised patient subjected to bisphosphonate therapy. **Rev. Cubana de Estomatología**. 2014; 51 (1).

MOURÃO, C., F., A., B., MOURA, A., P., MANSO, J., E., F. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão de literatura.

**Ver. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.** 2013; 42 (2): 113-117.

OTERO, J. J., MAYORDOMO, A., R., SUANZES, J.C., VILLAR, E., L., ROSADO, R., L., MOLINI, M., S., BERART, P. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.** 2011; 33 (1): 15-21.

PASSERI, L., A., BÉRTOLO, M., B., ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia.** 2011; 51 (4): 401-7.

PEREIRA, Y., C., L., NASCIMENTO, G., C. The use of bisphosphonates in dental clinic: a review of the last five years. **Brasilian Dental Science.** 2013 Abr/Jun; 16 (2).

PINTO, V., M., C., KATO, G., F., LOPES, R., N., ALVES, F., A. Jaw osteonecrosis in patients receiving bisphosphonate therapy: results from a single institution. **Applied Cancer Research.** 2012; 32 (3): 70-75.

POUBEL, V., L., N., CRUZ, D., S., M., GIL, L., F., JÚNIOR, N., L., CLAUS, J., D., P., GIL, J., N. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bifosfonatos: revisão bibliográfica. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.** 2012; 12 (1): 33-42.

RESTREPO, J., G. Osteonecrosis de mandíbula asociada al tratamiento con bifosfonatos em pacientes com osteoporosis: uma revisão. **Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia.** 2013; 24 (2): 307-320.

RUGGIERO, S. L., FANTASIA, J., CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006; 102(4): 433-41.

RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., ASSAEL, L. A., LANDESBURG, R., MARX, R. E., MEHROTA, B. American Association of Oral and

Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw- 2009 update. **J Oral Maxillofac Surg.** 2009; 67 (5): 2-12.

