

# **OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE SUA ETIOLOGIA, MANIFESTAÇÃO CLÍNICA, PREVENÇÃO E TRATAMENTO.**

**Carlos Alisson Amparo Pereira**

**Maria Auxiliadora Silva Pereira**

## **RESUMO**

Os bisfosfonatos são fármacos utilizados no tratamento de neoplasia maligna óssea, doença de Paget, mieloma múltipla e de osteoporose. A Osteonecrose de Maxilares (ONM) um grave efeito colateral secundário ao uso de bisfosfonatos foi recentemente descrita. A etiopatogenia da ONM não está completamente compreendida. Os possíveis fatores desencadeantes são os tipos de bisfosfonato, a via de administração, duração do tratamento, procedimentos cirúrgicos orais na vigência do uso do bisfosfonato, bem como, pacientes etilistas, fumantes e com má condição de higiene bucal. Os critérios diagnósticos foram determinados pela *American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* e *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)* para padronizar o diagnóstico e a conduta terapêutica. Os objetivos desta revisão de literatura foram apontar os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogenia, as manifestações clínicas, bem como identificar protocolos de prevenção, diagnóstico e tratamento para ONM. Além de chamar atenção do papel do odontólogo como importante agente na identificação desta complicação. O tempo de uso de bisfosfonato, a má higiene bucal e a realização de procedimentos cirúrgicos concomitante ao uso de bisfosfonato são considerados os principais fatores de risco e a prevenção ainda é melhor forma de evitar a ONM.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Bisfosfonatos, osteonecrose, ácido zoledrônico, pamidronato,

## **ABSTRACT**

The bisphosphonates are drugs used to treat bone malignancy, Paget's disease, multiple myeloma and osteoporosis. The Osteonecrosis of the Jaw Maxilares (ONJ) a serious adverse effect associated with the use of bisfosfonatos was recently described. The etiopathogenesis of the ONJ remains poorly understood. The possible risk factors are the types of bisphosphonates, the administration via, duration of treatment, oral surgical procedures associated with use of the bisphosphonates, as well as, smoking and alcoholic patients and with poor oral hygiene. The diagnostic criteria were determined by the American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS) and American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) to standardize the diagnosis and the therapeutical. The aims of this review of literature were to identify the possible involved mechanisms in the etiopatogenesis, the clinical manifestations, as well as identifying protocols of prevention, diagnosis and treatment for ONM. Beyond calling attention to pivotal role of the dental surgeon as important agent to identification of this complication. The duration of treatment with bisphosphonates, the poor oral hygiene and the accomplishment of surgical procedures concomitant to the bisphosphonates use is considered the main factors of risk and the prevention still is better form to avoid the ONJ.

## **KEYWORDS**

Bisphosphonates, osteonecrosis, zoledronic acid, pamidronate

## **INTRODUÇÃO**

A Osteonecrose dos Maxilares (ONM) é uma condição clínica onde os ossos dos maxilares são expostos na cavidade oral devido o uso crônico de bisfosfonatos (WOO, HELLSTEIN, KALMAR, 2005). A ONM é relatada em pacientes submetidos

ao tratamento medicamentoso com bisfosfonatos orais e injetáveis para metástase óssea e menos comumente observada quando relacionado ao tratamento para osteoporose (SIVERMAN, LANDESBURG 2009). A prevalência de ONM em pacientes utilizando bisfosfonatos mensalmente e injetável para metástase óssea varia de 1-10% (MARX, 2003).

Em pacientes recebendo bisfosfonatos a ONM é frequentemente associada com pobre higiene bucal ou após procedimentos cirúrgicos orais invasivos como extração dentária, implantes dentários. A inibição dos osteoclastos pelos bisfosfonatos é hipotetizado pela ruptura do equilibrado balanço entre os osteoclastos e osteoblastos (LUGASSY et al., 2004).

O seu diagnóstico é clínico, por meio de exame físico realizado por odontólogos experientes e conhecedores desta entidade clínica. A biopsia do osso afetado pode ser associada com piora da situação. Meticulosa higiene oral, antibióticos e a descontinuidade do uso de bisfosfonatos são rotineiramente recomendadas como terapêutica da ONM. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos etiológicos desta complicação e qual tratamento mais adequado.

O objetivo deste trabalho é apresentar os mecanismos, os fatores de risco, a prevalência, a apresentação clínica e a conduta terapêutica na ONM associados ao uso de bisfosfonatos como uma forma de alertar aos odontólogos a necessidade de reconhecer esta recente entidade em seu estágio inicial nas diversas especialidades odontológicas.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

O osso é um tecido metabolicamente ativo cujo componente celular corresponde a apenas 2% de seu volume, sendo o restante formado por matriz

extracelular. As células que compõem o tecido ósseo são os osteoblastos, principal célula formadora do osso; os osteoclastos, a célula óssea responsável pela reabsorção óssea e os osteócitos, células que eram originalmente osteoblastos que ficaram retidas no tecido ósseo durante o processo de mineralização. O tecido ósseo encontra-se em constante atividade de remodelação composta por quatro fases: ativação, reabsorção, reversão e formação, As quais são estritamente acoplados (NÓBREGA & LIMA, 2000).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, em que o átomo oxigênio central é substituído pelo carbono. A estrutura P-C-P dos bisfosfonatos é responsável por sua ligação à matriz óssea e resistência às enzimas. Os bisfosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato ligados covalentemente a um carbono central, acrescido de duas cadeias denominadas de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bisfosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. (BRAUN & LACONO,2005).

Os bisfosfonatos mais largamente utilizados são o etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico. São empregados, predominantemente, no tratamento da doença de Paget, da hipercalemia maligna, da metástase óssea, do mieloma múltiplo e da osteoporose (DEVOGELAER, 1996).

O maior efeito dos bisfosfonatos sobre o osso é inibir a calcificação esquelética e extra-esquelética, por meio de inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A atividade dos diferentes bisfosfonatos sobre a reabsorção óssea é variável, com potências diferentes. O pamidronato é 100 vezes mais potente que o etidronato. O alendronato é 10 vezes mais potente que o pamidronato. Os bisfosfonatos são mal absorvidos pelo trato gastrointestinal, cerca de 20 a 50%

ligam-se ao osso, o restante é rapidamente excretado na urina. A meia vida de todos os bisfosfonatos de uso oral ou injetável é pequena (20 a 120 minutos) (McCLUNG, 2006).

Embora, a meia vida dos bisfosfonatos seja pequena, o tempo de permanência no organismo e no osso é longa, podendo durar dez ou mais anos, dependendo do tempo de remodelação do tecido ósseo. Os bisfosfonatos nitrogenados, como alendronato e pamidronato, podem estar associados a efeitos colaterais mais sérios, como esofagite e úlcera esofágica, resultando em dor torácica ou abdominal. Pode ocorrer hipocalcemia leve e transitória, mas que se agrava em pacientes com deficiência de vitamina D ou com hipoparatiroidismo (McLUNG, 2006).

Recentemente, ONM foi relatada em pacientes recebendo bisfosfonatos (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003; RUGGIERO, 2004; WOOD, 2006). Entretanto, a maioria dos pacientes tinha doença óssea relacionada a câncer e estavam usando altas doses de ácido zoledrônico ou pamidronato, além de ter recebido ou estar recebendo quimioterapia. Apenas um pequeno número estava tratando osteoporose ou doença de Paget (WOOD, 2006).

A ONM associada ao uso de bisfosfonato, trata-se de uma reação adversa que é acometida por mecanismos ainda não bem conhecidos, os ossos maxilares provocando grande lesão tecidual (MIGLIORATI, 2003). Outros cinco casos de ONM foram descritos no mesmo ano. Nestes dois estudos iniciais não foram relatado o tempo de duração de tratamento com bisfosfonato.

Marx (2003) descreveu 36 casos de necrose avascular dos maxilares em indivíduos recebendo bisfosfonato intravenoso. Vinte e quatro destes pacientes estavam sendo tratados mensalmente com 90 mg de pamidronato e os doze restante estavam em tratamento com ácido zoledrônico na posologia de 4 mg mensal. Todos os pacientes apresentavam necrose óssea dolorosa em mandíbula (80%), maxila

(14%) ou em ambas (6%). Em 78% dos casos, a necrose estava associada com extração dentária, o restante evoluiu para ONM espontaneamente.

Posteriormente, foi descrita uma das maiores séries de casos de ONM composta por 63 casos, dos quais 39 pacientes apresentavam osteonecrose em maxila inferior, 23 pacientes apresentavam acometimento em maxila superior e somente um paciente tinha lesão nos dois sítios (RUGGIERO et al., 2004).

Dos mais de 500 casos descritos na literatura, a grande maioria é de pacientes portadores de mieloma múltiplo ou de neoplasias com metástases, em geral de mama, próstata e pulmão para o sistema esquelético e que foram tratados com bisfosfonato intravenoso; porém, esta condição tem sido identificada, em pacientes com osteoporose tratados apenas com formulações orais de bisfosfonatos (RUGGIERO et al., 2004; MARX, CILLO, ULLOA, 2007; YAROM et al., 2007). Em todos os casos descritos de ONM, os sítios ósseos acometidos foram os maxilares (POLIZZOTO; COUSINS; SCHWARER, 2006). Atualmente, a grande correlação existente entre o uso de bisfosfonato e ONM é bem aceita e diversas pesquisas nesta área estão sendo desenvolvidas frente a esta nova complicação relacionada ao uso de bisfosfonato e de interesse para classe odontológica.

A *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS, 2007) estabeleceu critérios para o diagnóstico de ONM, em que as três seguintes características devem estar presentes: (a) prévio ou corrente uso de bisfosfonato; (b) osso necrótico exposto em região maxilofacial por pelo menos 8 semanas; (c) ausência de história de radioterapia em mandíbula. E exclui do diagnóstico de ONM, situações como, úlcera em sítios de extração dentária (osteíte alveolar), periodontite necrotizante, cancro oral.

A *The American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) adota os mesmos critérios da AAOMS para o diagnóstico definitivo de ONM. São

considerados casos suspeitos, aqueles que apresentam um período inferior a oito semanas em relação à necrose óssea (KHOSLA et al., 2007).

A etiopatogênese é atribuída à supressão do remodelamento ósseo (causada pela inibição dos osteoclastos induzida pelo bisfosfonato) unida com condições que são únicas para os maxilares. Primeiro os ossos dos maxilares são separados da cavidade e da microflora oral por apenas uma fina barreira de mucosa que comumente sofre fissura durante as funções fisiológicas (em geral, mastigação). Segundo, os maxilares são envolvidos frequentemente por infecções periodontais ou endodontais. Terceiro, procedimentos cirúrgicos dentoalveolar são comuns (extração dentária e procedimento cirúrgico periodontal), durante os quais o osso sofre danos e é exposto ao ambiente rico em bactérias. Quarto, a taxa de remodelamento dos ossos maxilares é maior do que dos ossos longos, o que pode resultar em grande captação e maior concentração local de bisfosfonato (HUJA et al., 2006).

Outra consideração a ser feita em relação a etiopatogenia da ONM é que em avaliação histológica de lesão de ONM observa-se a presença de bactéria, mas é desconhecido se a bactéria representa um evento primário ou secundário no desenvolvimento da doença (REID, BOLLAND, GREY, 2007). O entendimento se a lesão inicia no tecido mole ou no osso poderia ser útil para definir com precisão a contribuição do bisfosfonato na etiopatogenia da ONM. Embora muitas pesquisas têm focado o osso como o ponto de origem, recentemente tem sido sugerido que a toxicidade induzida pelo bisfosfonato na mucosa oral pode comprometer a cicatrização de lesões traumáticas que surgem no tecido mole, evoluindo com extensão da mesma para o tecido ósseo (SILVERMAN, LANDESBURG, 2009).

Com a profunda inibição dos osteoclastos, o osso hemodinâmico pode ser incapaz de responder aos processos de reparos associados com trauma fisiológico ou infecção, resultando em necrose óssea. Existe também a evidência que o bisfosfonatos pode ter propriedades anti-angiogênica que pode também contribuir para a pobre cicatrização de lesões (WOOD et al., 2002; SANTINI et al., 2003). O

fato das cavidades dentárias em pacientes que desenvolvem ONM permanecerem ocas, anos após extração reforça a evidência de que o remodelamento ósseo nestas áreas é severamente comprometido (GROETZ; AL-NAWAS; 2006).

Vários fatores de riscos têm sido descritos para a ONM. Um dos mais observado é o uso de bisfosfonato contendo nitrogênio, e em particular ácido zoledrônico. Os pacientes que receberam ácido zoledrônico isoladamente têm o risco de 9,5 vezes de desenvolver ONM comparado com pamidronato (ZERVAS, 2006). A dose cumulativa de bisfosfonato também tem sido identificada como um fator chave, com o risco de 1% no primeiro ano e de 15% no quarto ano de tratamento (DIMOPOULOS et al., 2006). O tempo médio de tratamento com ácido zoledrônico para o desenvolvimento de ONM varia de 9 a 30 meses, embora alguns casos tenham sido descritos apenas com três meses de tratamento (MARX, 2005). Em relação aos outros bisfosfonatos este intervalo é significativamente maior (MAVROKOKKI, CHENG, STEIN, 2007).

A via de administração é também um fator importante, os bisfosfonatos como o pamidronato e ácido zoledrônico que são aplicados por via intravenosa são mais potentes e mais utilizados em população oncológica e oferecem maior risco de ONM (MAVROKOKKI, CHENG, STEIN, 2007).

Aproximadamente 60% dos casos de ONM são associados com extração dentária ou outros procedimentos cirúrgicos oral, (MARX, CILLO, ULLOA, 2007). Adicionalmente, trauma não cirúrgico parece também ser um fator de risco, pois muitos casos ocorrem em locais onde a mucosa é fina e susceptível as forças mastigatórias e em pacientes usuários de prótese dentária, sem associação com infecção dentária ou procedimento cirúrgicos. Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e são submetidos à cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de desenvolver ONM. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente também têm risco aumentado de evoluírem com ONM (AAOMS, 2007).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da ONM podemos citar a natureza da drogas, fatores locais e sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de quimioterápicos e de corticoesteróides parecem ter relação com a ONM (MIGLIORATI et al., 2006).

A verdadeira incidência de ONM é desconhecida e tem sido estimada em aproximadamente 0.7 por 100.000 pessoas-anos (BAMIAS et al., 2005). Em relação à prevalência da ONM estima-se que varia de 1 a 12% em pacientes oncológicos (MAVROKOKKI et al., 2007).

A ONM apresenta-se como tecido ósseo exposto, necrótico, tipicamente com aparência branco amarelado, variando em tamanho de alguns milímetros a vários centímetros (TREISTE; WOO, 2007). O osso exposto pode ter contornos irregulares e grosseiros ou pode ser plano. A maxila inferior é mais frequentemente afetada do que a maxila superior (razão 2:1) (RUGGIERO, 2004). Em alguns casos, o osso pode exterioriza-se, causando trauma e dor em tecido mole adjacente. Os dentes que estão localizados em sítios ósseos afetados tornam-se móveis e dolorosos. Fraturas patológicas do maxilar inferior podem ocorrer, sendo esta uma complicação rara (MARX, 2005). Aproximadamente 60% dos casos relatados apresentam inicialmente dor, ou podem permanecer assintomáticos por semanas a anos (RUGGIERO, 2004; MARX, 2005; WOO, 2005).

O osso necrótico pode torna-se colonizado pela flora oral normal ou evoluir para osteomielite. O tecido mole adjacente apresenta-se eritematoso e edemaciado e algumas vezes ocorre drenagem de secreção purulenta com formação de fístula intraoral ou extraoral. Sinusite dos seios maxilares pode ser a sintomatologia inicial nos pacientes com envolvimento dos seios maxilares (RUGGIERO, 2004). Quando o feixe neurovascular é afetado por inflamação ou infecção envolta do osso necrosado a parestesia e anestesia podem manifestar (TREISTER; WOO, 2007).

Atualmente, uma boa anamnese e um adequado exame clínico são suficientes para o diagnóstico definitivo da ONM, entretanto, estudos radiográficos por radiografia convencional, ressonância magnética e tomografia computadorizada podem ser úteis para definição diagnóstica da ONM. Dentre os achados radiológicos incluem osteoesclerose, osteólise, adelgaçamento ou perda da lâmina dura, alargamento dos espaços dos ligamentos periodontal, formação de sequestro ósseo e persistente cavidade em sítios de extração dentária (CATALANO, 2007).

Radiografias periapical e panorâmica fornecem alta resolução e mostra clara evidência de ONM, especialmente quando a doença está avançada, porém, elas falham para detectar alterações precoces da ONM e são limitada para avaliar a extensão do envolvimento. A tomografia computadorizada não é ideal para detecção precoce de ONM em pacientes assintomáticos. A ressonância magnética pode ser utilizada para avaliar a medula óssea e alterações em tecido mole, mas não é útil para interpretar patologia óssea. As técnicas de medicina nuclear têm mostrado que o Tc-99m não é aceito em áreas clínicas de ONM, embora possa ser útil na fase precoce ou subclínica da doença; porém, o FDG-PET (*<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) integrado com tomografia computadorizada pode mostrar captação focal (CHIANDUSSI, 2006).

Entretanto, alterações radiológicas podem mimetizar patologia periapical, osteomielite simples ou em pacientes com câncer, aumentar a suspeita de doença metastática óssea (BEDOGNI, 2007). Como a biópsia óssea pode induzir a ONM, este procedimento somente é indicado quando existe uma forte suspeita clínica de doença metastática e/ou se o diagnóstico irá modificar a conduta clínica (TREISTER; WOO, 2007).

A avaliação histopatológica do fragemento ósseo mostra necrose frequentemente com superfície colonizada por bactéria e tecido de granulação, todos os achados são inespecíficos (HANSEN, 2006). Cultura da superfície exposta ou da

secreção drenada tipicamente mostra flora oral normal e são por esta razão de limitado uso clínico (BADROS, 2006).

Um sistema de estágio clínico foi desenvolvido para categorizar pacientes, guiar tratamento e coletar dados segundo critérios da AAOMS. Pacientes de risco: são aqueles que fazem uso de bisfosfonato, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea. Estágio 1: quando o paciente apresenta, osteonecrose com exposição óssea, assintomático e sem sinais de infecção. Estágio 2: quando o paciente apresenta osteonecrose com exposição óssea e sinais clínicos de infecção e dor. Estágio 3: quando o paciente apresenta osteonecrose com exposição óssea, sinais clínicos de infecção, dor e um ou mais dos seguintes sinais: fratura patológica, fistula extra-oral ou osteólise/seqüestro ósseo estendendo para a borda inferior (AAOMS, 2007.)

A conduta na ONM é focada primariamente na preservação da qualidade de vida, pelo controle da dor, da infecção e evitando procedimentos que levem ao desenvolvimento de novas áreas de necrose. Para os indivíduos expostos ao bisfosfonatos, mas sem ONM, o tratamento é direcionado para o aperfeiçoamento da saúde dental pela educação dos pacientes sobre os fatores de riscos para o desenvolvimento de ONM, avaliação para diagnóstico de infecção odontogênica, através de exame clínico e radiográficos e tratamento ativo para infecção. Quando a abordagem cirúrgica, bem como terapia endodôntica for mandatário em pacientes expostos aos bisfosfonatos, deve ser discutidos o risco e benefício do procedimento, e o paciente deve ser acompanhado rigorosamente após o procedimento cirúrgico para sinais de infecção ou pobre cicatrização (MIGLIORATI, 2005, WOO, 2006; RUGGIERO, 2006, AAOMS, 2007).

A AAOMS (2007) sugere para os indivíduos que fazem uso de bisfosfonatos orais a menos de três anos e não apresentam fatores de risco (por exemplo: uso de corticosteróide), não necessita de qualquer alteração ou postergar o planejamento de um procedimento cirúrgico oral. No entanto é sugerida a confecção de consentimento

informado que esclareça o possível risco de manifestação de ONM A mais recente publicação mostrou que a média de duração de exposição ao bisfosfonato oral antes de desenvolver ONM é 5,6 anos (variação, 3,3 a 10,2 anos) (MARX, 2007).

Os pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais a mais de três anos ou associam seu uso com corticóides, necessitam interromper a administração dos bisfosfonatos pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico, só devendo retomar o uso após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos. A confecção de um termo de consentimento que esclareça os possíveis riscos também é prudente (AAOMS, 2007).

A completa resolução de ONM ocorre em 27-65% dos casos sem intervenção naqueles que fazem uso de bisfosfonato oral (MARX, 2007; YARON, 2007). O tratamento de ONM em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos intravenoso, tanto nos casos espontâneos ou nos pós-cirúrgico não está claro e tem pouco embasamento se deve ser cirúrgico ou não O objetivo de tratamento nesta situação é eliminar e prevenir recorrência de infecção secundária e sintomas. Quando as bordas delgadas do osso necrótico traumatizam o tecido mole adjacente, ou quando os fragmentos são móveis, a remoção ou regularização do osso envolvido propicia imediato alívio dos sintomas. Quando os sintomas e sinais de infecção estão presentes, isto é: inflamação do tecido mole adjacente, secreção purulenta a conduta com antibióticos sistêmicos (amoxicilina/clavulinato, clindamicina) e agentes antimicrobianos tópicos (digluconato de clorexidina) são efetivos na sua redução ou eliminação. Entretanto, terapia contínua pode ser necessária para prevenir recorrência. Na maioria dos pacientes sintomáticos em estágio 2, medidas conservadoras isoladas são efetivas pelo menos para estabilizar, ou regredir para o estágio 1 (RUGGIERO, 2006).

Apenas em casos severos com significante morbidade causada por extensivo envolvimento ósseo ou fratura patológica a intervenção cirúrgica é considerada, porque outras formas de tratamento são ineficazes e pode resultar na progressão da

doença (RUGIERO, 2004). Em uma pequena série de casos, terapia hiperbárica associada com cirurgia e interrupção do uso de bisfosfonato por seis meses resulta em 100% de resolução da lesão (MAGOPOULOS, 2007). Adicionalmente, relatos de casos e pequenas séries têm relatado os benefícios de aplicação tópica de fatores autólogos de crescimento derivados de plaqueta, terapia com laser, terapia com ozônio e terapia com teriparatide (VESCOVI,2006; ADORNATO, 2007;AGRILLO, 2007; HARPER, 2007).

A interrupção do uso de bisfosfonato pode ser benéfica para estabilizar a lesão existente e prevenir o desenvolvimento de nova lesão (AAOMS, 2007). Devido à meia-vida destes agentes ser longa não estar claro se esta medida realmente reduz o risco de desenvolver ONM (RUGIERO, 2006). Magopoulos et al.,(2007) mostraram que os pacientes que interromperam a terapia com bisfosfonatos estabilizaram ou resolveram a doença quando comparados com aqueles que não interromperam o tratamento.

As atuais recomendações para prevenção da ONM consistem para os indivíduos que irão iniciar o tratamento com bisfosfonatos sejam orientados quanto à necessidade de uma boa higiene oral e submetidos à minuciosa avaliação bucal, bem como, a saúde dentária seja restaurada antes de iniciar o tratamento medicamentoso com bisfosfonato. Se procedimentos dentários invasivos, como extração dentária for realizada será necessária a completa cicatrização da ferida cirúrgica antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos. Para os indivíduos que já iniciaram o tratamento devem-se evitar procedimentos dentários invasivos, mas ocorrendo a necessidade de realizá-lo, deverá ser prescrito antibioticoterapia e considerar a interrupção da terapia com bisfosfonatos (KING et al., 2008).

## **DISCUSSÃO**

A ONM foi identificada em relato de casos em 2003 e está associada ao uso de bisfosfonato, principalmente com os bisfosfonatos nitrogenados (WANG *et al.*, 2007). Estes fármacos apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de ONM. A administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de ONM, ao passo que, uma pequena parcela foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Atualmente, existem poucos dados prospectivos a respeito da ONM. A AAOMS e a ASBMR definiram a ONM como lesão em tecido ósseo exposto em maxilares, a qual pode ser assintomática ou resultar em dor e infecção. A lesão é tipicamente mal cicatrizada ou com uma cicatrização superior a 6-8 semanas. A maioria dos casos é descrita em pacientes com mieloma múltiplo ou com metástase, particularmente de mama, em uso de bisfosfonatos injetável (MIGLIORATI *et al.*, 2006; WOO; KALMAR JR, 2006; BELEZIKIAN, 2006).

O tipo de bisfosfonato pode desempenhar um papel importante na etiopatogenia da ONM. A associação da ONM e o uso de ibandronato, um bisfosfonato recentemente aprovado para tratamento de metástase óssea e osteoporose, ainda não foi bem estabelecida, talvez ainda seja necessário um seguimento maior de pacientes utilizando esta medicação (BAMIAS *et al.*, 2005). Entretanto, esta complicação tem sido relacionada principalmente ao uso de pamidronato e ácido zoledrônico. Durie *et al.* (2005) sugeriram que o risco de ONM é maior com o uso de ácido zoledrônico do que com o uso de pamidronato. A possível explicação para este achado é a maior potência do ácido zoledrônico, a qual lhe confere a capacidade aumentada de inibição de reabsorção óssea. Assim, a associação de menor taxa de reabsorção óssea associada a outros fatores locais em maxilares aumentaria a predisposição para o desenvolvimento da ONM (BAMIAS *et al.*, 2005).

Outro fator de risco para ONM descrito é o dano ao suprimento sanguíneo decorrente do uso de bisfosfonato. Existem trabalhos indicando que o ácido zoledrônico tem atividade antiangiogênica, o que poderia também justificar a maior prevalência de ONM em usuários de ácido zoledrônico (SANTINI et al., 2003; WOOD et al., 2002; VINCENZI et al., 2005).

Agentes quimioterápicos têm propriedades antimitótica que pode influenciar a maturação de osteoblastos. Em adição, agentes quimioterápicos podem suprimir o sistema imune, levando a um aumento no risco de infecção e prejuízo na cicatrização de úlcera. Finalmente, a maioria dos pacientes oncológicos recebe glicocorticoide ao longo de seu tratamento. Os esteróides causam imunossupressão, osteonecrose e perda óssea sistêmica. Estes fatores resultam em um risco aumentado para doença oral, prejuízo no reparo do tecido ósseo e pode causar a ONM (HERAS-HERZIG et al., 2007).

Um dado que chama atenção no estudo da ONM é que mais de 60% de pacientes tem relato de procedimento invasivo, principalmente extração dentária ou outras patologias orais (MARK, CILLO, ULLOA, 2007). Um estudo prospectivo de pacientes sob o uso de bisfosfonato por via parenteral por metástase óssea identificou 17 casos de ONM durante os 32 meses de seguimento com uma incidência estimada de 6,7% (BAMIAS et al., 2005). Os autores são unânimes em afirmar a necessidade de consultas odontológicas preventivas anteriormente ao início do tratamento com bisfosfonatos, com o objetivo de alcançar bons níveis de saúde bucal e eliminar potenciais focos de infecção.

Há relatos também na literatura de ONM em pacientes tratados com bisfosfonato oral para osteoporose. A incidência de ONM nesta situação é desconhecida, mas estima-se ser próximo de 1 caso para 100.000 pessoas expostas ano (BELEZIKIAN, 2006). O alendronato é o bisfosfonato mais largamente prescrito. Apesar da prevalência de pacientes recebendo terapia com alendronato, não existem dados epidemiológicos que confirmem o risco significativo de ONM secundário ao

uso de bisfosfonato oral. De acordo com um estudo de Bilezikzian (2006) a associação de ONM e uso de bisfosfonato oral necessita de estudos com controle rigoroso das variáveis envolvidas nesta desordem. Entretanto, os estudos de Mavrokokki et al. (2007) e de Sedghizadeh et al (2009) evidenciaram prevalência aumentada de ONM em usuários de bisfosfonato oral, principalmente em pacientes submetidos a procedimento cirúrgico oral, mesmo com curta duração de tratamento.

Diante dos dados referentes à fisiopatologia e fatores de risco para esta condição é recomendado que pacientes iniciando o tratamento com bisfosfonatos sejam submetidos à avaliação odontológica e que procedimentos cirúrgicos oral sejam postergados ou realizados anteriormente ao início da terapia. É útil orientar e chamar atenção para a boa higiene bucal como fator de prevenção para ONM (HERAS-HERZIG et al., 2007).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Baseado na revisão de literatura, a incidência de ONM parece ser rara em pacientes sob uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose, entretanto em pacientes oncológicos onde a dose utilizada chega a ser 12 vezes maior a ONM é mais frequente.

Atos operatórios odontológicos traumáticos, envolvendo o osso maxilar, sem os devidos cuidados de assepsia, sem antibioticoterapia profilática ou nos quais a cobertura mucosa da área operada não tenha sido realizada, representam os fatores de risco mais comumente associados ao aparecimento da ONM,

De uma maneira geral, pacientes em uso de bisfosfonatos devem ser encorajados a manter boa higiene oral e realizar visitas odontológicas regulares e, seus odontólogos, por outro lado, orientados a diagnosticar a ONM por meio de realização de anamnese criteriosa e investigativa quanto ao uso de bisfosfonatos por

seu pacientes. E quando diagnosticada deve ser conduzida adequadamente para o melhor prognóstico.

Em casos em que o procedimento cirúrgico oral é mandatário deve-se optar a buscar cirurgias pouco traumáticas, prescreverem antibióticos profiláticos em tais procedimentos e, ainda mais, observar os cuidados de cicatrização das feridas operatórias, por tecido mucoso viável. Além destas recomendações, a interrupção do uso do bisfosfonatos por 6 a 8 meses pode ser adotada com consentimento médico, uma vez que a interrupção do tratamento com a medicação tem proporcionado melhora no quadro clínico.

Por fim, devido o risco potencial de pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos desenvolverem ONM, existe a necessidade da atenção da classe odontológica, para esta patologia.

## **SOBRE AUTORES**

Carlos Alisson Amparo Pereira é Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes. Maria Auxiliadora Silva Pereira é Odontóloga, Professora Orientadora, Mestre em Ciência da Saúde pela UFS. E-mail: [dorapereira04@hotmail.com](mailto:dorapereira04@hotmail.com).

## **REFERÊNCIAS**

AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillo Fac Surg**, v.65, p. 369-376, 2007.

ADORNATO, M.C.; MORCOS, I.; ROZANSKI, J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and

autologous platelet-derived growth factors. **J Am Dent Assoc**, v. 138, p. 971-977, 2007.

AGRILLO, A.; UNGARI, C.; FILIACI, F.; PRIORE, P.; IANNETTI, G.; Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. **J Craniofac Surg**, v.18, p. 1071-1075, 2007.

BADROS, A.; WEIKEL, D.; SALAMA, A.; GOLOUBEVA, O.; SCHNEIDER, A.; RAPOPORT, A.; FENTON, R.; GAHRES, N.; SAUVILLE, E.; ORD, R.; MEILLER, T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. **J Clin Oncol**, v.24, p. 155-160, 2006.

BEDOGNI, A.; SAIA, G.; RAGAZZO, M.; BETTINI, G.; CAPELLI, P.; D'ALESSANDRO, E.; NOCINI, P.F.; RUSSO, L.L.; LO MUZIO, L.; BLANDAMURA, S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. **Bone**, v.41, p. 942-945, 2007.

BAMIAS, A.; KASTRITIS, E.; BAMIA, C.; MOULOPOULOS, L.A.; MELAKOPOULOS, I.; BOZAS, G. KOUTSOUKOU, V.; GIKA, D.; ANAGNOSTOPOULOS, A.; PAPADIMITRIOU, C.; TERPOS, E.; DIMOPOULOS, M.A. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. **J Clin Oncol**, v.23, p.8580-8587, 2005.

BILEZIKIAN, J.P. Osteonecrosis of the jaw: Do bisphosphonates pose a risk? **N Engl J Med**, v. 355, p. 2278-2281, 2006.

BRAUN, E.; LACONO, V.J. Bisphosphonates: A review of pharmacology and implications for patient management. **Perio Clin Investig**, v. 1, p.1-20, 2005.

CATALANO, L.; DEL VECCHIO, S.; PETRUZZIELLO, F.; FONTI, R.; SALVATORE, B.; MARTORELLI, C.; CAPARROTTI, G.; SEGRETO, S.; PACE, L.; ROROLI, B.; Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. **Ann Hematol**, v.86, p.415-423, 2007.

CHIANDUSSI, S.; BIASOTTO, M.; DORE, F.; CAVALLI, F.; COVA, M.A.; DI LENARDA, R. Clinical and diagnosis imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofac Radiol**, v. 35, p.236-243, 2006.

DEVOGELAER, J.P. Clinical use of bisphosphonates. **Curr Opin Rheumatol**, v. 8, p. 384-391, 1996.

DIMOPOULOS, M.A.; KASTRITIS, E.; ANGNOSTOPOULOS, A.; MELAKOPOULOS, I.; GIKA, D.; MOULOPOULOS, L.A.; BAMIA, C.; TERPOS, E.; TSIONOS, K.; BAMIAS, A. Osteonecrosis of the jaw in patients with myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. **Hematologica**, v. 91 p. 968-971, 2006.

DURIE, B.G.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med**, v. 353, p. 99-102, 2005.

GROETZ, K.A.; AL-NAWAS, B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? **J Oral Maxillofac Surg**, v. 64 p. 1571-1572, 2006.

HANSEN, T.; KUNKEL, M.; WEBER, A.; JAMES KIRKPATRICK, C. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with infected osteoradionecrosis. **J Oral Pathol Med**, v.35, p. 155-160, 2006.

HARPER, R.P.; FUNG, E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: Possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. **J Oral Maxillofac Surg**, v.65, p.573-580, 2007.

HERAS-HERZIG, A.; KOZLOW, W.M.; BROWN, S.A.; GUISE, T.A. Osteoporosis associated with cancer therapy. In: MARCUS, R.; FELDMAN, D.; NELSON, D.; ROSEN, C.J. (eds) **Osteoporosis**, California: Elsevier Academic Press, 1ed. p. 1337-1374, 2007.

HUJA, S.S.; FERNANDEZ, S.A.; HILL, K.J.; LI, Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. **Anat Rec A Discv Mol Cell Evol Biol**, v. 288, p.1243-1249, 2006.

KHOLSA, S.; BURR,, D.; CAULEY, J.; DEMPSTER, D.W.; EBELING, P.R.; FELSEMBERG, D.; GAGEL, R.F.; GILSANZ, V.; GUISE, T.; KOKA, S.; McCAULE, L.K.; McGOWAN, J.; McKEE, M.D.; MOHLA,S.; PENDRYS, D.G.; RAISZ, L.G.; RUGGIERO,, S.L.; SHAFER, D.M.; SHUM, L.; SILVERMAN, S.L.; VAN POZNAK, C.H.; WATTS, N.; WOO, S.B.; Shane, e. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res**, v.22, p.1479-1491, 2007.

KING, A.E.; UMALAD, E.M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. **Pharmacotherapy**, v. 28, p.667-677, 2008.

LUGASSY, G.; SHAHAM, R.; NEMETS, A.; BEM-DOR, D.; NAHLIELI, O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: A new clinical entity. **Am J Med**, v. 117, p. 440-441, 2004.

MAGOPOULOS, C.; KARAKINARIS, G.; TELIOUDIS, Z.; VAHTSEVANOS, K.; DIMITRAKOPOULOS, I.; ANTONIADIS, K.; DELAROUDIS, S. Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. **Am J Otolaryngol**, v. 28, p.158-163, 2007.

MAVROKOKKI, T.; CHENG,A.; STEIN, B.; GOSS, A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, p. 415-423, 2007.

MARX, R.E. Pamidronete (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: Agrowing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, p. 1115-1117, 2003.

MARX, R.E.; CILLO, J.E.; ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, p. 2397-2410, 2007.

MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M. ; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws : Risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v.63, p.1567-1575, 2005.

McCLUNG M. Bisphosphonates: Review article. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, p. 753-744, 2006.

MIGLIORATI, C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J Clin Oncol**, v.21, p. 4253-4254, 2003.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.; WOO, S.B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis na American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc**, v.136, p. 1658-1668, 2006.

NÓBREGA, L.H.C.; LIMA, J.G. Fisiologia do osso. In: BANDEIRA, F.; MACEDO, G.; CALDAS, G.; GRIZ, L.; FARIA, M. (eds). **Osteoporose**. Rio de Janeiro: Medsi, 1 ed., p. 3-15, 2000.

POLIZZOTTO, M.N.; COUSINS, V.; SCHWARER, A.P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. **Br J Haematol**, v.114, p114, 2006.

REID, I.R.; BOLLAND, M.J.; GREY, A.B. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? **Bone**, v.41, p. 318-320, 2007.

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**, v.102, p.433-441, 2006.

RUGGIERO, S.L.; MEGROTRA, B.; ROSENBERG, T.J.; ENGROFF, S.L. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, p. 527-534, 2004.

SANTINI, D.; VINCENZI, B.; DICOUNZO, G.; AVVISATI, G.; MASSACESI, C.; BATTISTONI, F.; GAVASCI, M.; ROCCI, L.; TIRINDELLI, M.C.; ALTOMARE, V.; TOCCHINI, M.; BONSIGNORI, M.; TONINI, G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res**, v.9, p. 2893-2897, 2003.

SEDGHIZADEH, P.P.; STANLEY, K.; CALIGIURI, B.A.; HOFKES, S.; LOWRY, B.; SHULER, C.F. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. **JADA**, v.140, p.61-66, 2009.

SILVERMAN, S.L.; LANDESBURG, R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: A critical review. **Am J Med**, v.122, p.33-45, 2009.

TREISTER, N.; WOO, S.B. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. In: ROSEN, J.C. (ed). **Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism**. Washington: The Sheridan Press, seventh edition, 505-509, 2009.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BOM) of the jaws: A possible treatment? **J Oral Maxillofac Surg**, v. 64, p.1460-1462, 2006.

WANG, H.L.; WEBER, D.; MCCAULEY, L.K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant healing: Literature review and a case report. **J Periodontol**, v.78, p.584-594, 2007.

WOO, S.B.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R. Narrative [corrected] review: Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaw. **Ann Intern Med**, v. 144 p. 753-761, 2006.

WOOD, J.; BONJEAN, K.; RUETZ, S.; BELLAHCENE, A.; DEVY, L.; FOIDART, J.M.; CASTRONOVO, V.; GREEN, J.R. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 302, p. 1055-1061, 2002.

YAROM, N; YAHALOM, R.; SHOSHANI, Y.; HAMED, W.; REGER, E.; ELAD, S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. **Osteoporos**, v.18, p. 1363-1370, 2007.

ZERVAS, K.; VERROU, E.; TELEIOUDIS, Z.; VAHTSEVANOS, K.; BANTI, A.; MIHOUD, D.; KRIKELIS, D.; TERPOS, E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. **Br J Haematol**. V.134, p.620-623, 2006.