

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso

Renato da Costa RIBEIRO^a, Nauber de Souza VITORINO^a, Paulo Henrique Luiz de FREITAS^a,
Rodrigo Calado Nunes e SOUZA^a

^aDepartamento de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial, Hospital Municipal Dr. Mário Gatti,
13036-902 Campinas - SP, Brasil

Ribeiro RC, Vitorino NS, Freitas PHL, Souza RCN. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case report. Rev Odontol UNESP. 2011; 40(5): 264-267.

Resumo

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos caracterizados como potentes inibidores da reabsorção óssea conduzida por osteoclastos e têm sido empregados para o tratamento de diversas entidades patológicas que atingem o tecido ósseo, como osteoporose e metástases ósseas de tumores malignos. Porém, vem aumentando o número de publicações em relação a um efeito colateral destas drogas: a osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (OMARB). Este trabalho relata o caso de uma paciente que fazia uso de alendronato por via oral, por um período de aproximadamente dez anos, para tratamento de osteoporose. Na evolução do caso, verificou-se exposição óssea em região de palato duro e corpo de mandíbula, associada a quadro de dor. Foi conduzida uma revisão da literatura pertinente e o manejo da condição é discutido.

Palavras-chave: Osteonecrose; maxilares; osteoporose.

Abstract

Bisphosphonates are a class of drugs characterized by being potent inhibitors of osteoclast-driven bone resorption, and are currently used for treatment of various conditions such as osteoporosis and metastatic lesions in bone. There has been an increase in reports of a serious side effect of these drugs, the bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). We report on the case of a female patient who had been in use of oral alendronate for over 10 years due to osteoporosis. She presented to our outpatient clinics with painful exposure of bone intra-orally (hard palate and mandibular body). In this work, the pertinent literature is reviewed and the management of the condition is discussed.

Keywords: Osteonecrosis; jaws; osteoporosis.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos têm sido amplamente empregados no tratamento de osteoporose e de metástases ósseas de tumores de mama e próstata, e do mieloma múltiplo. São também indicados no tratamento da hipercalcemia maligna, em outras lesões ósseas metastáticas e na doença de Paget, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteroides¹. A redução da perda óssea associada à doença periodontal é outra indicação terapêutica em estudo. Estima-se que mais de 190 milhões de prescrições de bisfosfonatos tenham sido feitas em todo o mundo até o presente momento, sendo o tratamento de osteoporose a indicação mais comum².

O primeiro relato descrevendo osteonecrose da mandíbula em pacientes sob uso de bisfosfonatos foi publicado em 2003,

por Marx³. Desde então, numerosos relatos de casos descrevendo achados similares foram publicados, normalmente em pacientes submetidos a tratamento parenteral para malignidades^{4,5}. Já a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos orais para tratamento de osteoporose é relatada com pouca frequência⁶. Aproximadamente 95% dos casos descritos ocorreram em pacientes que receberam altas doses dessas drogas por via endovenosa. Os outros 5% dos casos relatados foram em pacientes com osteoporose recebendo baixas doses desses medicamentos por via oral⁷.

A osteonecrose é uma condição irreversível, na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa. Essa complicação ocorre geralmente em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia

de cabeça e pescoço, isolada ou em associação com quimioterapia; recentemente, vem sendo associada ao uso dos bisfosfonatos⁸.

Considerando-se a provável associação causal entre o uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose, assim como o alto número de prescrições desses fármacos realizadas todos os anos, o presente trabalho tem o objetivo de discutir o manejo de um caso clínico, acompanhado pelo serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, 78 anos, leucoderma, apresentou-se ao ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial, Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, com quadro de lesão em boca com cinco meses de evolução e que causava dor, em especial durante uso de próteses total superior e parcial inferior. Durante a coleta de dados de seu histórico médico, a paciente relatou uso de psicotrópicos (citalopram e clonazepam), anti-hipertensivos (atenolol, idampamida e losartana), medicamentos para dislipidemias (ezetimiba e rosuvastatina), antiagregante plaquetário (AAS) e bisfosfonato por via oral (alendronato) por um período aproximado de dez anos para o tratamento de osteoporose. A mesma negava qualquer tratamento quimio ou radioterápico prévios ou uso de corticoides. Ao exame físico, constatou-se exposição óssea em região anterior de palato duro e em rebordo alveolar mandibular à direita, com formação de sequestros na maxila sem sinais de edema, inflamação ou infecção nos tecidos moles adjacentes ao sequestro (Figuras 2a-b). A paciente relatava ter suspenso por 14 dias o uso dos dispositivos protéticos sob orientação de seu cirurgião-dentista, sem resolução ou melhora das lesões. A radiografia panorâmica demonstrava área osteolítica localizada em corpo mandibular direito com limites precisos (Figura 2c). O quadro clínico apresentado era compatível com o estágio 2 de Ruggiero, com presença de sintomatologia e sequestro ósseo pequeno em palato duro. A terapia realizada consistiu na exérese dos sequestros ósseos palatinos e seu envio para análise histopatológica (Figura 1), bem como tratamento conservador da lesão mandibular. Como medidas de suporte, prescreveram-se bochechos com clorexidina 0,12% realizados 4 vezes ao dia, suspensão da terapia com alendronato e uso de resina "soft" nas próteses dentárias, com o intuito de minimizar o trauma local. O controle clínico pós-operatório de seis meses evidenciou reparação total da lesão em maxila, com melhora considerável da lesão mandibular e reepitelização significativa. Aos seis meses de controle, a paciente negou dor ou qualquer outro sintoma nas regiões afetadas (Figuras 3a-c).

DISCUSSÃO

Para metástases de câncer, a dose de aminobisfosfonatos é geralmente 4 a 12 vezes mais alta do que aquelas usadas para tratar osteoporose. Dessa forma, a OMARB desenvolve-se com muito menos frequência em pacientes que recebem doses mais baixas de bisfosfonatos orais usadas para osteoporose do que

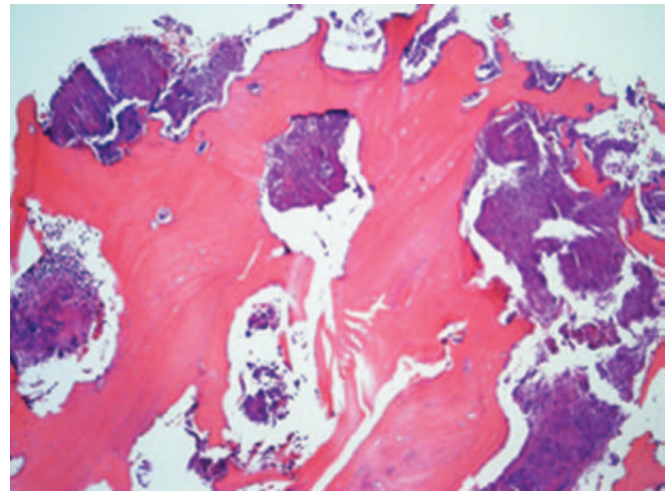


Figura 1. Análise histológica do sequestro ósseo removido. Coloração em HE evidenciando osso necrótico com infiltrado inflamatório crônico, com pouca vascularização.

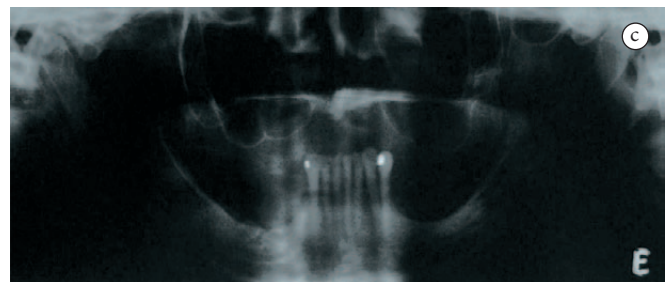


Figura 2a-c. Fotografia clínica e imagem panorâmica inicial.

naqueles que os utilizam em doses mais altas para tratamento de câncer metastático⁹. Entre os vários milhões de pacientes que têm recebido tratamento oral para osteoporose, pouquíssimos casos foram relatados até presentemente¹⁰. Além disso, com mais de 60 mil pacientes-ano expostos a bisfosfonatos nitrogenados



Figura 3a-c. Fotografia clínica e imagem panorâmica no controle clínico de 6 meses.

em ensaios clínicos de tratamento de osteoporose, a OMARB não foi relatada entre os efeitos adversos. Dados de vigilância pós-comercialização inéditos também são consistentes em relação à ocorrência infrequente de osteonecrose da mandíbula entre as pessoas em tratamento para osteoporose¹¹.

Em 2007, Pazianas et al.⁶ encontraram apenas 11 artigos que associavam osteonecrose ao tratamento de osteoporose com bisfosfonatos, com um total combinado de 26 casos. A modalidade de tratamento mais comumente realizada foi sequestrostomia (n = 10), seguida por antibioticoterapia (n = 9), debridamento local (n = 4), uso de enxaguantes bucais (n = 6), cirurgia periodontal (n = 1) e curetagem (n = 1). Apesar de as informações atualmente disponíveis indicarem um maior risco de ocorrência de OMARB em pacientes sob tratamento de osteoporose com bisfosfonatos quando este é associado a corticoides, essa combinação foi observada em apenas dois dos 26 casos apresentados naquela revisão. No caso clínico deste estudo, não foi encontrada na história médica progressiva da paciente a utilização de nenhum medicamento esteroide, a despeito da variedade de medicações utilizadas pela paciente.

Em 2010, Filleul et al.¹² realizaram uma revisão cuja base de dados utilizada foi o Pubmed, em que foram recuperados todos os casos de osteonecrose induzida por bisfosfonatos descritos de janeiro de 2003 a setembro de 2009. Foram encontrados 2408 casos, dos quais 88% foram associados à terapia endovenosa, principalmente com zoledronato. Dos 12% relacionados à terapia por via oral, 77% foram relacionados ao alendronato. Das indicações para tratamento com bisfosfonatos, 10% estavam relacionadas à osteoporose. De todos os casos de osteonecrose, 67% foram precedidos por extrações dentais e, destes, apenas 35% dos pacientes foram curados. Os autores concluíram que a prevenção é o melhor tratamento e o estabelecimento de uma higiene oral meticulosa e a realização dos procedimentos cirúrgicos antes de começar o tratamento com os bisfosfonatos são importantes para prevenir a OMARB.

A conduta adotada no manejo deste caso foi mista, com aspectos conservadores e também cirúrgicos: cirúrgica, ao realizar-se a remoção do sequestro da lesão em maxila, e conservadora, uma vez que não foi realizada curetagem adicional de osso perilesional, foi suspenso o uso das próteses removíveis, instituídos bochechos com clorexidina 0,12% e sugerida a troca do medicamento para osteoporose. O sucesso do tratamento é creditado à ponderação entre essas duas vertentes terapêuticas. Segundo Guttemberg¹³ (2008), a tendência da maioria dos protocolos terapêuticos tem sido conservadora, por meio do uso de antibióticos e colutórios antimicrobianos, e a cessação do uso dos bisfosfonatos por um período de tempo específico. A última estratégia é usada para estabilizar os sítios necróticos, reduzir o risco de desenvolvimento de novos sítios e reduzir os sintomas clínicos. O mesmo autor afirma ainda que reserva procedimentos mais agressivos para pacientes cuja dor é intratável e quando grandes doses de narcóticos têm se mostrado ineficazes.

Pazianas et al.⁶ (2007) citaram que bisfosfonatos orais eram prescritos em 4,5 milhões de consultas médicas nos Estados Unidos para o tratamento de osteoporose, inferindo, dessa forma,

uma incidência baixa para essa complicação. Apesar desse baixo número, relatos de caso associando OMARB e bisfosfonatos via oral têm sido constantemente publicados, o que exige maior conscientização de todos os profissionais envolvidos no cuidado do paciente com osteoporose.

O profissional que prescreve o bisfosfonato, ao fazê-lo com indicação precisa, deve informar o paciente quanto ao risco de

desenvolvimento de OMARB após a realização de procedimentos cirúrgicos e reabilitadores na cavidade bucal. Cabe aos cirurgiões-dentistas, especialmente os especialistas em cirurgia bucomaxilofacial, inquirir os pacientes quanto ao uso prévio de BP e sugerir a modificação, com base na literatura disponível, da terapia proposta para a condição óssea, em função de uma eventual história positiva para o uso desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *Austr Endod J.* 2009; 35: 119-30. PMID:19961450
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:1115-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
4. Ruggiero SI, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:527-34. PMID:15122554. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>
5. Marx RE, 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.* 2005; 63:1567-75. PMID:16243172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
6. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007; 29:1548-58. PMID:17919538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.008>
7. Favus MJ. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92):817-8.
8. Cheng A, Mavrakokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal Medications Supplement.* 2005; 50 (4):4-13.
9. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104:183-96. PMID:17448709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.004>
10. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw. Do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006; 355:2278-81. PMID:17135582. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068157>
11. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006; 144:753-6. [Erratum, *Ann Intern Med* 2006;145:235.]. PMID:16702591
12. Lilleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136:1117-24. PMID:20508948. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-010-0907-7>
13. Guttenberg AS. Bisphosphonates and bone: what have we learned? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 16:769-72. PMID:18835534. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.09.001>

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Renato da Costa Ribeiro

Departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial, Hospital Municipal Dr. Mário Gatti,
Av. Prefeito Faria Lima, 340, Parque Itália, 13036-902 Campinas - SP, Brasil
e-mail: renatodacostaribeiro@yahoo.com.br

Recebido: 02/10/2011

Aceito: 28/10/2011