

# OSTEONECROSE MAXILOFACIAL INDUZIDA POR BISFOSFONATOS EM INDIVÍDUOS COM OSTEOPOROSE

## BISPHOSPHONATE-INDUCED MAXILLOFACIAL OSTEONECROSIS IN OSTEOPOROTIC INDIVIDUALS

Paulo Sérgio da Silva Santos<sup>1</sup>, Márcio Augusto Oliveira<sup>2</sup>, Valtuir Barbosa Felix<sup>3</sup>

### RESUMO

Osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos pode ser uma complicação importante do tratamento da osteoporose a longo prazo. A possibilidade de osteonecrose dos maxilares em pacientes expostos a bisfosfonatos nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003. Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram maiores percentuais de ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso de bisfosfonatos. Embora esta complicação possa ser espontânea, os procedimentos invasivos orais têm um papel como fatores de risco associados aos procedimentos odontológicos, tais como as extrações dentárias e cirurgias de outros ossos. Além disso, infecções dentárias e doença periodontal são relatadas como principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. Por isso, dentistas, clínicos gerais, ortopedistas, geriatras e cirurgiões bucomaxilofaciais precisam estar cientes do problema e trabalhar em um ambiente multidisciplinar, incentivando o diagnóstico precoce e a prevenção de novos casos potenciais.

**Descritores** – Osteoporose; Bisfosfonatos; Ossos da Face

### ABSTRACT

*Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxillae may be an important complication of long-term osteoporosis treatment. The possibility of osteonecrosis of the maxillae in patients exposed to nitrogenated bisphosphonates was first described in 2003. Since then, case reports and retrospective studies have demonstrated higher percentages of occurrence of osteonecrosis in patients who have used or are using bisphosphonates. Although this complication may be spontaneous, invasive oral procedures have a role as risk factors associated with dental procedures such as tooth extractions and other bone operations. In addition, tooth infections and periodontal disease have been reported to be the main risk factors for development of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the maxillae. For this reason, dentists, general clinicians, orthopedists, geriatricians and oral-maxillofacial surgeons need to be aware of this problem and work in a multidisciplinary environment, thereby stimulating early diagnosis and prevention of further potential cases.*

**Keywords** – Osteoporosis; Bisphosphonates; Facial Bones

### INTRODUÇÃO

Osteoporose é uma doença comum caracterizada por baixa massa óssea e deterioração estrutural de tecido ósseo, resultando em diminuição da força óssea e aumento da susceptibilidade a fraturas<sup>(1)</sup>. Na menopausa,

a diminuição da produção de estrógeno leva a um desequilíbrio da remodelação óssea. Reabsorção óssea ocorre em nível maior que a formação óssea e resulta em perda progressiva de osso, o que leva a osteoporose pós-menopausa e a um aumento do risco de fraturas por

1 – Mestre e Doutor em Patologia Bucal; Professor do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – Bauru, SP, Brasil.

2 – Mestre e Doutorando em Patologia Bucal; Preceptor do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil.

3 – Mestre em Cirurgia Bucomaxilofacial e Doutor em Patologia Bucal; Assistente do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Regional de Osasco – São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo. Alameda Dr. Octavio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Vila Universitária – 17012-901 – Bauru, SP. E-mail: paulosss@fob.usp.br

Trabalho recebido para publicação: 11/01/2011, aceito para publicação: 25/03/2011.

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho / *The authors declare that there was no conflict of interest in conducting this work*

**Este artigo está disponível online nas versões Português e Inglês nos sites: [www.rbo.org.br](http://www.rbo.org.br) e [www.scielo.br/rbort](http://www.scielo.br/rbort)  
This article is available online in Portuguese and English at the websites: [www.rbo.org.br](http://www.rbo.org.br) and [www.scielo.br/rbort](http://www.scielo.br/rbort)**

fragilidade<sup>(2)</sup>. Nas mulheres em período de menopausa e nos homens com idade  $\geq 50$  anos podem ocorrer fraturas vertebrais que podem desencadear dores crônicas e deformidades, tanto no quadril e cabeça de fêmur, quanto na coluna vertebral, onde as fraturas estão associadas com aumento de morbidade, mortalidade e uma substancial interferência econômica<sup>(3)</sup>. Portanto, o exame clínico para diagnóstico, avaliação de risco de fraturas e mensuração da densidade óssea mineral são fundamentais para o acompanhamento deste grupo de pacientes<sup>(4)</sup>.

O metabolismo ósseo é caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas, de deposição e de reabsorção óssea. Durante a deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária seguida de um longo processo de mineralização secundária. Atualmente, sabemos que a diferenciação osteoblástica é controlada por genes da família Hedgehog (Indian Hedgehog e Sonic Hedgehog), pelo fator de transcrição Cbfa-1 e pelas proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que são os mais potentes reguladores da diferenciação osteoblástica oriunda de células mesenquimais indiferenciadas<sup>(5)</sup>.

A reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea. É realizada pelos osteoclastos e leva à formação de cavidades e à liberação dos componentes da matriz óssea. Os osteoclastos são células grandes (100 $\mu$ m), multinucleadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos contendo fosfatase ácida tartarato resistente (TRAP) que permite a desfosforilação das proteínas ósseas. Atualmente, sabemos que o metabolismo da osteoclastogênese é dependente dos osteoblastos e é regulada por três moléculas chave: osteoprotegerina (OPG), ligante do receptor ativador do NF- $\kappa$ B (RANKL) e o receptor ativador do NF- $\kappa$ B (RANK). RANKL é um membro da superfamília dos fatores de necrose tumoral (TNF), sintetizado pelos osteoblastos, pelas células do estroma da medula óssea, pelos linfócitos T e por células endoteliais. Sua função consiste em, ao ligar-se ao RANK expresso nos precursores de osteoclastos, linfócitos T e células endoteliais, ativar os osteoclastos levando à formação de células multinucleadas<sup>(6)</sup>. No tecido ósseo, PTH, glicocorticoides e prostaglandinas E2 aumentam a atividade do RANKL e reduzem a atividade da osteoprotegerina (OPG). Por outro lado, os efeitos do RANKL são bloqueados pela OPG, que age como um receptor antagonista de RANKL prevenindo a reabsorção óssea<sup>(6)</sup>.

Intervenções terapêuticas que atenuam o risco de fraturas são essenciais para reduzir as consequências desta condição. Atualmente, a primeira linha de tratamento para osteoporose são os bisfosfonatos (BFs) contendo nitrogênio como alendronato, risedronato e ibandronato, que são agentes inibidores da reabsorção óssea<sup>(7,8)</sup>. Os BFs são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador endógeno da mineralização óssea, que têm a propriedade quelante sobre os íons cálcio unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Diminuem potencialmente a reabsorção óssea porque inibem os osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores. Os BFs são uma classe de medicamentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição do receptor RANKL bloqueando a diferenciação e ativação osteoclástica reduzindo a dor e o risco de fraturas patológicas<sup>(6,9,10)</sup>.

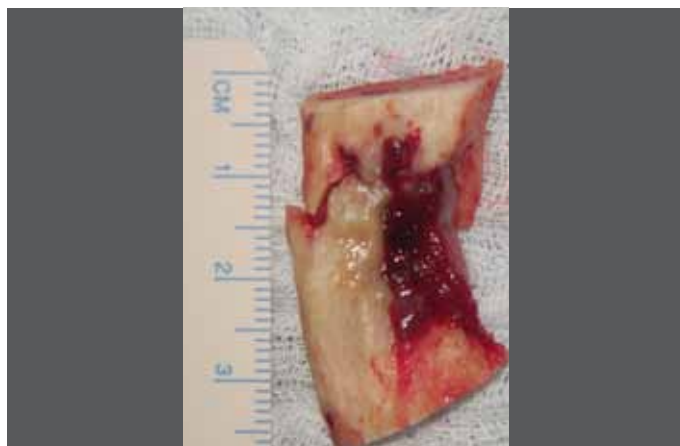
A osteonecrose induzida por bisfosfonatos (ONB) foi inicialmente abordada na literatura em 2003 por Migliorati<sup>(11)</sup>, Marx<sup>(12)</sup>, Wang *et al*<sup>(13)</sup> e Carter e Goss<sup>(14)</sup>, os quais reportaram casos de pacientes com extensa lesão osteolítica semelhante à osteomielite nos ossos maxilares, cuja origem foi atribuída à terapia com altas doses de BFs<sup>(15,16)</sup> (Figuras 1, 2 e 3). Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram a ocorrência de osteonecrose dos ossos maxilares, associada ou não à manipulação cirúrgica dentoalveolar<sup>(17,18)</sup>. Também são descritos mecanismos que envolvem distúrbios na microcirculação, com o surgimento de microtrombos que impedem a vascularização no local, bem como inibição de fatores angiogênicos, tais como do fator de crescimento angiogênico vascular<sup>(19)</sup>. As modificações da vascularização inerentes à ONB explicam, em parte, por que a mandíbula é mais afetada do que a maxila, uma vez que a primeira possui anatomicamente menos vascularização que a segunda. Os ossos gnáticos, assim, em especial a mandíbula, seriam locais de eleição para a ONB porque são os únicos ossos suscetíveis à microtraumatismos constantes em função da presença dos dentes, o que estimula o *turnover* ósseo constante. Os dentes, por sua vez, constituem porta de entrada de micro-organismos patogênicos via endodôntica ou periodontal, o que facilita a instalação de focos infecciosos e inflamatórios cujo reparo é prejudicado pelos BFs<sup>(20-23)</sup>.

Trabalhos apontam o papel das infecções bacterianas na ONB<sup>(23,24)</sup> sendo detectadas colonizações por *Actinomyces*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp*<sup>(25)</sup> e

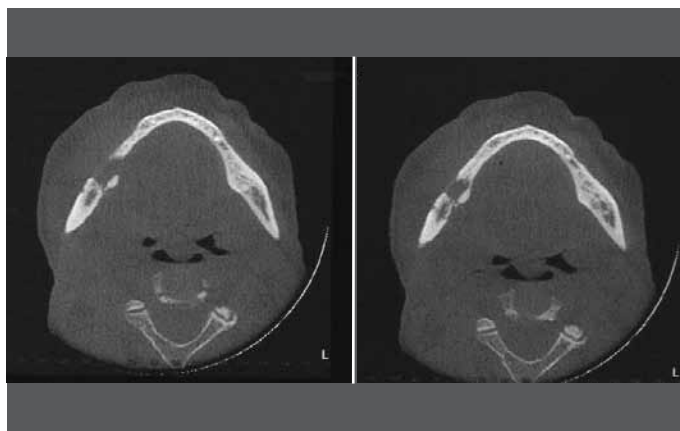
por bactérias da flora normal da cavidade oral<sup>(21)</sup>. Nesse sentido, a terapia com antibióticos é fundamental para o controle da doença. Cofatores não estão descartados na patogenia da ONB, tais como fumo, diabetes, uso de esteroides e outros medicamentos, anemia, hipóxia e disfunções renais<sup>(19)</sup>.



**Figura 1** – Radiografia panorâmica mostrando amplo envolvimento da mandíbula com lesão óssea da porção posterior direita.



**Figura 2** – Extensa ONB com fratura patológica visto neste espécime cirúrgico da mandíbula.



**Figura 3** – Uma imagem de tomografia computadorizada mostrando extensa destruição óssea da mandíbula.

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) estabeleceu recomendações em relação ao risco de desenvolvimento e tratamento da ONB. O comitê de *experts* definiu a osteonecrose causada por bisfosfonatos como a exposição persistente de osso necrótico em região maxilofacial, por mais de oito semanas, em indivíduos sem história de radioterapia prévia em região cervical e que tenha usado ou que estivesse usando bisfosfonatos<sup>(19)</sup>. Baseados na literatura científica compulsada até aquela data, a AAOMS salientou que os conhecimentos sobre a relação entre os bisfosfonatos e a necrose dos ossos maxilares estavam embasados em estudos retrospectivos, limitados a casuísticas pequenas e relatos de casos clínicos. Baseados nestes estudos, estimaram a incidência de ONB entre 0,8 e 12% e afirmaram que o risco de ONB em pacientes recebendo bisfosfonatos intravenosos é significativamente maior, em comparação aos pacientes que a recebem por via oral<sup>(19)</sup>.

Ruggiero *et al*<sup>(21)</sup> estabeleceram uma classificação clínica das lesões com base nos níveis de destruição do tecido ósseo e da sintomatologia (Quadro 1), a qual tem sido amplamente utilizada para prognóstico e terapêutica da ONB. Para as terapias por via oral, trabalhos de revisão sistemática mostram uma prevalência baixa de ONB (1/10.000 a 1/100.000 pacientes/ano)<sup>(26)</sup>. Nos casos de terapia para controle da osteoporose, essa frequência também é baixa. Um estudo demonstrou que, dentre os 368 casos de ONB registrados, cerca de 4% eram em mulheres usuárias de BF para tratamento ou prevenção da osteoporose<sup>(27)</sup>. Essas estimativas envolvem, na sua grande maioria, casos tratados com alendronato via oral e não com etidronato e ibandronato<sup>(28)</sup> (Quadro 2).

**Quadro 1** – Classificação clínica das lesões de acordo com o nível de destruição do tecido ósseo e os sintomas<sup>(21)</sup>.

Estágio Clínico
0 – Sem evidência clínica de lesão, porém com risco de desenvolvê-la;
1 – Exposição de tecido ósseo necrótico, porém sem sintomatologia;
2 – Exposição do tecido ósseo sintomática, com ou sem infecção secundária e supuração;
3 – Exposição de tecido ósseo sintomática, ampla, com infecção secundária, acompanhada de algum dos seguintes itens: fratura patológica, fístula extraoral e lise óssea estendendo-se até a borda inferior da mandíbula.

**Quadro 2** – Medicamentos bisfosfonatos e sua potência em relação ao tratamento da osteoporose.

Nome genérico	Nome comercial/ Via de administração	Fabricante	Potência relativa
alendronato de sódio 1.000	fosamax, VO	Merck	500 – 1.000
risedronato	Actonel, VO	Procter & Gamble	5.000
ibandronato	Boniva, VO/IV	Roche	5.000 – 10.000

Alguns marcadores séricos têm sido sugeridos para prever o risco de ONB em pacientes submetidos a cirurgias nos ossos maxilares durante a terapia com BFs. O telopeptídeo C do colágeno tipo I (CTX), apesar de controverso e ainda merecendo mais estudos, é considerado um marcador importante da atividade osteoclástica e pode ser indicado para monitorar os níveis de reabsorção óssea nessas condições<sup>(29)</sup>.

### Reabilitação oral de pacientes em uso de BFs orais

A AAOMS recomenda avaliação e completa reabilitação odontológica antes do início da terapia com BFs. A prevenção odontológica é um dos fatores eficazes em diminuir o risco de desenvolvimento de ONB, mas não é capaz de eliminá-lo. Pacientes que irão iniciar tratamento com BFs devem apresentar boas condições de saúde oral. O tratamento odontológico prévio deve ser feito de maneira a eliminar dentes sem condição de restauração e realizar, neste momento, procedimentos invasivos (exodontias, implantes, cirurgias endodônticas, cirurgias periodontais) devendo a mucosa do local da intervenção estar cicatrizada (14-21 dias) no momento do início da terapia. Profilaxia, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados continuamente e pacientes com próteses totais ou parciais devem ser avaliados quanto à presença de áreas de trauma, especialmente na região lingual da mandíbula, por ser uma região mais propensa ao desenvolvimento da ONB<sup>(19)</sup>. É importante salientar que pacientes fazendo uso de BFs orais há mais de três anos, principalmente quando associado a mais um fator de risco, como, por exemplo, o uso

contínuo de corticosteroides, apresentam risco maior de desenvolvimento de ONB e perda de implantes devido a um maior índice de falha em longo prazo. Pacientes com osteoporose que fazem uso de BFs orais podem se beneficiar da possibilidade de interrupção da terapia três meses antes da realização de procedimentos invasivos e a instalação de implantes osseointegrados e o reinício da mesma, no mínimo três meses após a cirurgia, levando, desta maneira, a um menor risco para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias e à ONB<sup>(19)</sup>.

Observamos na literatura atual trabalhos voltados para a análise de implantes instalados em pacientes utilizando BFs orais e apresentando índices de falha semelhantes aos de pacientes normorreativos<sup>(30,31)</sup>. Mas, ao mesmo tempo, observamos um número cada vez maior de relatos de casos clínicos de pacientes em uso de longo prazo de BFs orais que foram reabilitados com implantes e desenvolveram ONB. Desta maneira, fica claro que o tempo de uso dos BFs é um fator crucial no planejamento e na reabilitação com próteses implantossuportadas, sendo que pacientes com mais de três anos de uso de BFs orais entram em uma faixa de risco aumentado para o desenvolvimento de ONB e perda dos implantes. É importante ressaltar que o último protocolo publicado pela AAOMS<sup>(19)</sup> ainda coloca a instalação de implantes osseointegrados em uma categoria de alto risco em pacientes oncológicos utilizando BFs endovenosos, contraindicando este procedimento por falta de trabalhos prospectivos bem delineados e com amostra representativa.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é reconhecidamente uma importante complicação do tratamento prolongado com bisfosfonatos para a osteoporose. Os fatores de risco associados a procedimentos odontológicos estão relacionados a extrações dentárias e outras cirurgias com envolvimento ósseo, além das infecções de origem dental e periodontal. Portanto, dentistas, médicos clínicos gerais, cirurgiões bucomaxilofaciais e geriatras devem estar atentos a este problema e trabalhar de forma multidisciplinar, favorecendo o diagnóstico precoce e a prevenção de novos casos em potencial. Pesquisas futuras devem trazer informações sobre a segurança e opções de tratamento para a ONB.

## REFERÊNCIAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001;94(6):569-73.
2. Vestergaard P, Thomsen SV. Treating postmenopausal osteoporosis in women at increased risk of fracture - critical appraisal of bisphosphonates: a review. *Int J Women Health*. 2008;10(1):97-103.
3. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Feb;6(2):99-105.
4. Rao SS, Budhwar N, Ashfaq A. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician*. 2010;82(5):503-8.
5. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(1):E47-51.
6. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):5-13.
7. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther*. 2006;28(2):151-73.
8. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:325-43.
9. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. Opperman U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7829-34.
10. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(1):65-74.
11. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4253-4.
12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7.
13. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1104-7.
14. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J*. 2003;48(4):268.
15. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(12):1675-81.
16. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc*. 2005;71(2):111-3.
17. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005;104(1):83-93.
18. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(2):135.
19. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35(3):119-30.
20. Robinson RE, Nahata MC, Hayes JR, Batisky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pretreatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy*. 2004;24(2):195-7.
21. Ruggiero SL, 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.
22. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg*. 2005;33(6):395-403.
23. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(5):682-9.
24. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med*. 2004;117(6):440-1.
25. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. 2008;44(9):857-69.
26. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91.
27. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
28. 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(8):1548-58.
29. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4):790-6.
30. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(Suppl 4):87-95.
31. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol*. 2010;81(4):479-84.