

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos

Luis Augusto Passeri¹, Manoel Barros Bértolo², Allan Abuabara³

RESUMO

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea e são utilizados no tratamento da osteoporose e de outras doenças que causam a perda de massa óssea, como doença de Paget, metástases ósseas e mieloma múltiplo, prevenindo fraturas patológicas. Desde 2003, estudos associam osteonecrose avascular dos ossos maxilares a seu uso, principalmente intravenoso. Na literatura, há relatos de ocorrência variando de 0,8% a 12%, dos pacientes, na sua maioria em uso prolongado. Médicos e dentistas devem estar cientes dessa potencial complicação no tratamento odontológico.

Palavras-chave: Osteonecrose; doenças maxilares; osteoporose.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(4):401-7] ©Elsevier Editora Ltda

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFT) são potentes inibidores da reabsorção óssea e são utilizados no tratamento da osteoporose e outras doenças que causam a perda de massa óssea como doença de Paget, metástases ósseas e mieloma múltiplo prevenindo fraturas patológicas.¹ A ação dos BFT resulta no aumento da massa e mineralização óssea, com o aumento na densidade mineral, aumento da resistência e redução do risco de fratura óssea.

Os BFT apresentam seletividade por áreas de reabsorção óssea e agem inibindo a ação dos osteoclastos. Em termos moleculares, um dos principais meios de ação dos BFT é a inibição da enzima farnesil difosfato sintase, causando uma série de alterações citoesqueléticas, reduzindo a capacidade de reabsorção óssea dos osteoclastos e induzindo a apoptose dessas células.¹⁻³ Os BFT, de uma forma geral, são sistemicamente bem tolerados. Seus efeitos adversos são raros e consistem em febre baixa e transitória, fadiga, artralgia, náuseas, esofagite, insuficiência renal, hipocalcemia e dor óssea.⁴ No entanto,

seu uso tem sido associado a casos de osteonecrose avascular dos maxilares (Figura 1). Outros ossos do esqueleto não são envolvidos. Os sintomas geralmente incluem dificuldades em comer e falar, inchaço, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior, mobilidade e perdas dentárias. Os achados radiográficos não são específicos, e assim tais lesões podem requerer biopsia, para exclusão de metástases.⁵

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura quanto ao risco de osteonecrose avascular dos maxilares relacionado ao uso dos BFT e orientar as medidas de prevenção e tratamento dos pacientes de acordo com o estágio da doença.

REVISÃO DA LITERATURA

O pamidronato e o zoledronato pertencem à classe de medicamentos inibidores da reabsorção óssea, sendo há anos utilizados para o tratamento da osteoporose. A eficácia clínica do uso destes no tratamento da osteopenia/osteoporose já está bem estabelecida.⁶ A presença do nitrogênio na formulação

Recebido em 21/5/2010. Aprovado, após revisão, em 30/4/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, Brasil.

1. Professor Titular; Professor Titular de Cirurgia Bucomaxilofacial, Área de Cirurgia Plástica, Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp

2. Livre-docente; Professor Associado, Área de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp

3. Cirurgião-dentista; Especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia pela Prefeitura de Joinville, Santa Catarina

Correspondência para: Luis Augusto Passeri, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz. Campinas, SP, Brasil. CEP: 13083-887. E-mail:passeri@fcm.unicamp.br.



Figura 1
Osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. Região retromadibular esquerda.

confere a característica de difícil metabolização, levando ao acúmulo nos ossos e a uma ação prolongada.⁷ Os BFT orais são indicados, mais frequentemente, para o tratamento de osteoporose, e também de osteopenia. São, ainda, indicados em outras condições, menos comuns, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita. A Tabela 1 apresenta as características dos BFT presentes no mercado brasileiro, indicados para o tratamento da osteoporose.

O primeiro relato de caso associando os BFT à osteonecrose dos maxilares foi feito em 2003, por Marx.⁸ O autor apresentou 36 casos de osteonecrose avascular, sendo 29 na mandíbula, cinco na maxila e dois casos em ambos os maxilares. Dos 36 pacientes, 24 utilizavam pamidronato 90 mg endovenoso (EV) mensalmente, seis faziam o uso do pamidronato na mesma dose inicialmente e passaram a usar zoledronato 4 mg EV mensalmente e outros seis recebiam somente zoledronato 4 mg EV mensalmente. As indicações para o uso dessas medicações

eram hipercalcemia relacionada ao mieloma múltiplo - 18 pacientes, hipercalcemia relacionada ao carcinoma de mama metastático - 17 pacientes e um para tratamento de osteoporose.

Após o relato inicial em 2003,⁸ uma série de trabalhos, de cirurgiões bucomaxilofaciais, associam o uso dos BFT à osteonecrose avascular dos maxilares. Em dezembro de 2004, a Novartis, laboratório fabricante do pamidronato e do zoledronato, alertou sobre o risco do osteonecrose.⁹ Em uma busca no banco de dados PubMed (*U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) [2 de fevereiro de 2011] com os descritores (bisphosphonate) AND (osteonecrosis of the jaws) foram encontrados 928 artigos.

Para a distinção de outras patologias ósseas, a definição da osteonecrose avascular dos maxilares, segundo a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS),¹⁰ é a presença de três características: 1) Tratamento anterior ou atual com BFT, 2) exposição de osso necrótico nos maxilares, persistente por mais de 8 semanas, 3) não apresentar história de radioterapia na região.

O risco de osteonecrose avascular dos maxilares existe, variando de 0,8% a 12%. A ocorrência é mais frequentemente relacionada ao uso intravenoso, mensal e por um período maior que 3 anos. O uso dos BFT nessas condições é mais comum no tratamento da hipercalcemia, secundária a tumores malignos, às metástase ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão e às doenças osteolíticas, como o mieloma múltiplo.¹⁰⁻¹²

O uso oral é mais comum no tratamento de osteoporose. Até 2006, segundo a IMS Health, mais de 190 milhões de prescrições haviam sido dispensadas em todo o mundo.¹⁰ Pacientes que utilizam os BFT oralmente são considerados de baixo risco com relação a pacientes com câncer e que recebem tratamento intravenoso mensal com BFT, aumentando significativamente o risco de osteonecrose.¹¹ Mas existem casos relatados de osteonecrose dos maxilares em pacientes fazendo uso de BFT na forma oral.^{13,14} Um controle australiano estima a incidência em

Tabela 1

Características dos bisfosfonatos indicados para o tratamento da osteoporose no Brasil

BFT	Indicação Primária	Dose	Via	Potência Relativa
Alendronato	Osteoporose	10 mg/dia 70 mg/semana	Oral	1
Ibandronato	Osteoporose	2,5 mg/dia 150 mg/mês 3 mg/3 meses	Oral EV	1
Risedronato	Osteoporose	5 mg/dia 35 mg/semana	Oral	1
Zoledronato	Metástases ósseas Osteoporose	4 mg/3 semanas 5 mg/ano	EV EV	10+

pacientes com uso semanal de alendronato variando de 0,01% a 0,04%.¹⁵ Entre 13 mil pacientes de uma seguradora americana, que fazem uso de BFT oral por longo tempo, a prevalência foi de 0,06% ou 1:1.700 pacientes.¹⁶

A ocorrência de osteonecrose dos maxilares parece estar mais relacionada à utilização dos BFT intravenosos. Entretanto os dados são imprecisos e o grande número de pacientes em tratamento de osteoporose, que usam os BFT orais por um longo período, pode levar ao surgimento de muitos casos, também nesse grupo, já que o tempo de uso é um dos fatores de risco.^{17,18}

Comorbidades como obesidade e uso crônico de corticoides podem estar associadas, mas ainda não está clara essa relação. Os fatores de risco locais incluem cirurgia bucal, colocação de implantes dentais, extrações e cirurgia periodontal envolvendo lesões ósseas. Fatores locais ainda incluem a presença de exostoses ósseas (tórus lingual e tórus palatino) e próteses mal adaptadas. Com relação aos fatores de risco demográficos e sistêmicos, os estudos são poucos. O gênero parece não ter relação, entretanto, brancos, idosos e uso de tabaco parecem aumentar o risco, enquanto o consumo de álcool não.¹⁸⁻²⁰

Antes do tratamento com BFT intravenoso, o paciente deve passar por um exame oral completo, todos os dentes não tratáveis devem ser extraídos, todos os procedimentos dentários invasivos devem ser concluídos e o paciente deve apresentar uma boa saúde periodontal e as próteses devem estar bem adaptadas. Dessa forma, o risco de osteonecrose dos maxilares é diminuído, porém não eliminado.^{18,19} Algumas orientações e protocolos para pacientes com risco de osteorradionecrose

parecem ser as mesmas para os pacientes com terapia de BFT intravenoso. Quando houver necessidade de cirurgia prévia, caso as condições sistêmicas permitam, deve-se adiar o início da utilização dos BFT até a completa cicatrização da mucosa na área operada ou ainda, se possível, até completa reparação óssea.¹⁰⁻¹²

A Tabela 2 apresenta o estadiamento e as correspondentes estratégias de tratamento propostas pela AAOMS, em 2009.¹⁰

O uso oral de BFT não é tão crítico para o risco de osteonecrose avascular dos maxilares. Dessa forma, cirurgias orais eletivas não são contraindicadas, mas o paciente deve estar consciente do risco. Se as condições sistêmicas permitirem, deve-se considerar a interrupção dos BFT orais por um período de 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia eletiva, para diminuir o risco de osteonecrose. A justificativa para essa abordagem é baseada em dados extrapolados, demonstrando flutuações da função dos osteoclastos relacionadas a terapia com BFT e conclusões de estudos recentes que mostraram melhores resultados do tratamento da osteonecrose avascular dos maxilares com a cessação da droga.²¹⁻²³

CONCLUSÕES

Existem evidências da associação do uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose avascular dos maxilares. Esse quadro, de ocorrência rara, afeta, ainda mais a qualidade de vida de pacientes já comprometidos fisicamente. Os pacientes que fazem uso ou irão ser tratados com BFT, principalmente endovenoso, mas

Tabela 2

Estágio e estratégias de tratamento

Estágio	Estratégia de Tratamento
Categoria de risco Paciente em uso de BFT oral ou EV, sem osso necrótico aparente	<ul style="list-style-type: none"> Sem tratamento indicado Orientação ao paciente
Estágio 0 Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos
Estágio 1 Osso exposto necrótico em paciente assintomático e sem evidência de infecção	<ul style="list-style-type: none"> Bochechos antibacterianos Acompanhamento clínico trimestral Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFT
Estágio 2 Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento sintomático com antibiótico VO Bochechos antibacterianos Controle da dor Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa
Estágio 3 Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: osso exposto necrótico além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação buccossinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao assoalho do seio maxilar	<ul style="list-style-type: none"> Bochechos antibacterianos Terapia antibiótica e controle da dor Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção

também na forma oral, por longos períodos, devem ser cuidadosamente avaliados pelo médico e pelo cirurgião-dentista com o objetivo de prevenir a osteonecrose.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002; 2(6):571-7.
- Little DG, Peat RA, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11):2016-22.
- Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 7(3):19.
- Conte P, Guameri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 4):28-37.
- Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Derada Troletti G *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3):e1-5.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):558-67.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1):80-100.
- 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.
- Hohnecker JA. Novartis "Dear Doctor" precautions added to label of Aredia and Zometa. September 24, 2004. Citado por Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):2-12.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):2-12.
- 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.
- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28:365-83.
- Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(4):625-31.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.
- 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.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:415-23.
- Ault A. Jaw necrosis affects 1 in 1,700 on oral bisphosphonates. *Internal Medicine News* 2008; 41(Aug 1):23.
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-7.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6):826-36.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D *et al.* 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* 2006; 134(6):620-3.
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-7.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M *et al.* Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20(1):117-20.
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G *et al.* Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1):137-45.