ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2009

Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos

Uma Patologia Secundária Grave

Isabel Lopes*, Horácio Zenha†, Horácio Costa†, João Barroso*
**Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital de São João; †Serviço de Cirurgia Plástica, Reconstrutiva e Maxilofacial, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia*

Introdução: Os bifosfonatos foram introduzidos na comunidade médica como possível terapêutica em patologias com alto índice de reabsorção. Alguns anos mais tarde tornaram-se tratamento de primeira linha na osteoporose.
A Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (OMAB) é uma entidade clínica relativamente recente. Esta patologia secundária grave afecta gravemente a qualidade de vida, produzindo morbilidade significativa no doente afectado.
Caso Clínico: Os autores apresentam um caso clínico de OMAB, desenvolvida após exodontia por cárie dentária em doente de sexo masculino, 64 anos de idade, com neoplasia da próstata metastizada, submetido a quimioterapia e a tratamento com bifosfonato intravenoso. O diagnóstico foi confirmado pelos exames complementares efectuados. A orientação terapêutica foi no sentido do tratamento conservador, recorrendo a antibioterapia dirigida e curetagens limitadas, verificando-se evolução clínica favorável. Fazem ainda uma revisão da etiopatogenia, abordagem diagnóstica e formas de tratamento.
Conclusão: A OMAB é uma patologia grave previamente desconhecida e de tratamento difícil, que deverá ser prevenida nos doentes em terapêutica com bifosfonatos. O uso de bifosfonatos está a aumentar e por isso o conhecimento detalhado de todos os potenciais efeitos colaterais graves é imperativo.
Palavras-chave: osteonecrose; mandíbula; bifosfonatos.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 23(5):181-5

INTRODUÇÃO

Na década de 60, os bifosfonatos surgiram como arma terapêutica em patologias com alto índice de reabsorção óssea – hipercalcemia neoplásica, Doença de Paget e metastização óssea. Actualmente, são fármacos de primeira escolha no tratamento da osteoporose, sendo que mais de dois milhões de pessoas a nível mundial se encontram medicados com bifosfonatos (1).

Os bifosfonatos são análogos químicos do pirofosfato com a capacidade de ligação ao osso e inibição da função dos osteoclastos. Actuam ligando-se à matriz mineral óssea exposta na sequência da acção osteoclástica. Devido ao facto de não serem metabolizáveis no organismo humano, a sua concentração a nível ósseo é mantida por longos períodos de tempo, interrompendo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A nível tecidular, os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea e diminuem o *turnover* ósseo. A nível celular, os bifosfonatos actuam directamente nos osteoclastos, inibindo a sua função de variadas formas: através da inibição do recrutamento dos osteoclastos; da diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e da inibição da sua actividade na superfície óssea. A nível molecular, os bifosfonatos actuam ligando-se com o receptor de superfície dos osteoclastos ou a uma enzima intracelular (2).

Actualmente, estão disponíveis no mercado bifosfonatos de administração intravenosa e oral. Os bifosfonatos orais são primariamente utilizados no tratamento da osteoporose, contudo existem outras indicações menos frequentes como: a Doença de Paget e a Osteogenesis Imperfecta. Os bifosfonatos intravenosos (IV) estão indicados para o tratamento da hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos com metastização óssea (cancro da mama, prostata e pulmão). Os bifosfonatos IV são eficazes na prevenção e redução da hipercalcemia, na estabilização de patologia óssea e na prevenção de fracturas. Apesar de não ter sido demonstrado um aumento da sobrevida, os bifosfonatos melhoram significativamente a qualidade de vida em doentes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento no sistema esquelético (3). Os bifosfonatos IV disponíveis no mercado são: o pamidronato e zoledronato.

Sintomatologia do tipo gripal, astenia, anemia, sintomatologia gastrointestinal, dispneia, edema, elevação dos níveis de creatinina e úlceras esofágicas são algumas das reacções adversas descritas para o tratamento com bifosfonatos.

A Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (OMAB) é uma entidade clínica relativamente recente. Em 2003, Marx descreveu pela primeira vez esta patologia em doentes medicados com pamidronato e zoledronato (4). As estimativas de incidência variam entre 0,8 e 12% (3,5), contudo, baseiam-se em pequenos estudos retrospectivos e com amostras pouco

significativas. Apesar de menos frequente, esta patologia está também associada ao uso de bifosfonatos orais (incidência 0,7/100.000 pessoas/ ano de exposição) (5). Esta patologia secundária grave afecta gravemente a qualidade de vida, produzindo morbilidade significativa. Em 2007, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu a Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos como a existência simultânea de três critérios: a) tratamento com bifosfonatos actual ou prévio; b) necrose óssea na região maxilofacial que persista por mais de 8 semanas e c) inexistência de história de radioterapia local. Para o diagnóstico preciso de OMAB é necessário distingui-la de outras entidades mais comuns, nomeadamente sinusite, gengivite/periodontite, cáries, osteíte alveolar, patologia periapical, alterações da articulação temporomandibular, tumor primário da mandíbula, metástase tumoral e osteomielite da mandíbula.

A AAOMS identificou factores de risco estabelecidos e classificou-os em locais, demográficos/sistémicos e relacionados com o fármaco para o desenvolvimento desta patologia.

Factores de risco relacionados com o fármaco

- Potência do bifosfonato (zoledronato > pamidronato > bifosfonatos orais). Quanto maior a potência maior o risco.
- Duração da terapêutica. Quanto maior a duração da terapêutica maior o risco.

Factores de risco locais

- A cirurgia dento-alveolar (extracções dentárias, implantes dentários, cirurgia peri-apical) aumenta o risco de OMAB em 7 vezes.
- Anatomia local: as lesões são mais frequentes na mandíbula relativamente ao maxilar superior (ratio 2/1) e em regiões com mucosa menos espessa sobre proeminências ósseas (tórus lingual, crista milohioideia, tórus palatino).
- Doença oral concomitante: os doentes com doença inflamatória dentária concomitante têm 7 vezes mais risco de desenvolverem OMAB.

Factores de risco sistémicos e demográficos

- Idade: aumento do risco em 9% por cada década de vida.
- Raça: risco maior nos caucasianos.
- Tipo de neoplasia maligna: risco maior nos doentes com mieloma múltiplo seguido do cancro da mama.
- Osteopenia/osteoporose diagnosticada concomitantemente com neoplasia maligna.

Factores de risco considerados prováveis

- Corticoterapia, diabetes, consumo de tabaco, consumo de álcool, higiene oral deficiente e quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, raça caucasiana, 64 anos de idade, sem história de Diabetes. Sem hábitos tabágicos nem alcoólicos. Carcinoma da próstata com 4 anos de evolução, com constatação de metastização óssea aquando do diagnóstico. Submetido a quimioterapia com docetaxel (75 mg/m^2) + prednisolona (5 mg, 2xdia) em ciclos de 21 dias, perfazendo na totalidade 6 ciclos de quimioterapia. Dada a metastização óssea iniciou tratamento com bifosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico 4 mg; 1 toma por mês) que manteve até ao diagnóstico de OMAB. Nunca foi submetido a Radioterapia.



Fig. 1 - Tumefaccção na região mandibular esquerda.

História de exodontia de 3.8 por cárie dentária, sem cicatrização pós-operatória. Manteve quadro de dor, drenagens episódicas purulentas, tumefação local (Fig. 1) e exposição óssea mandibular na região do 3º quadrante durante 1 ano, durante o qual foi submetido a múltiplos ciclos de antibioterapia empírica (que não soube especificar) e curetagem cirúrgica (Figs. 2 e 3). Foi então referenciado para a consulta de Cirurgia Plástica, Reconstrutiva e Maxilofacial do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

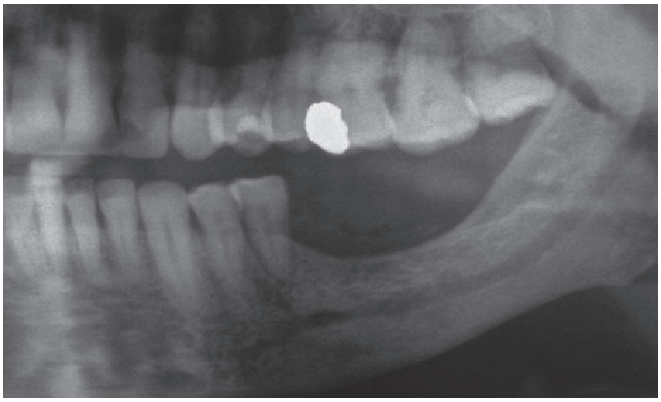


Fig. 2 - Ortopantomografia após exodontia de 3.8.

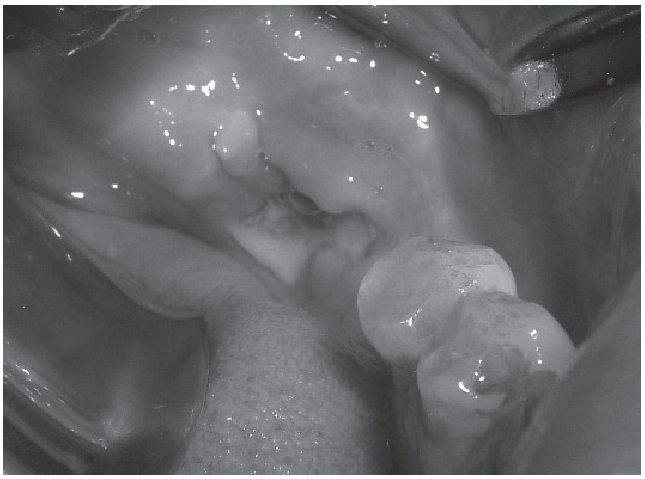


Fig. 3 - Exposição óssea após exodontia de 3.8.

Neste hospital efectuou TAC 3D da mandíbula (Fig. 4) e cintigrafia óssea (Figs. 5 e 6) que revelaram uma lesão osteonecrótica extensa com atingimento do corpo e ramo ascendente esquerdos da mandíbula. O resultado anatomopatológico do material revelou múltiplos fragmentos irregulares de trabéculas ósseas necróticas, sem osteócitos viáveis nas lacunas e com algumas células inflamatórias.

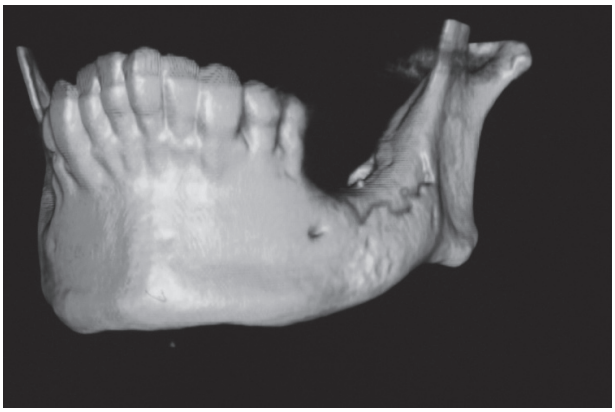


Fig. 4 - TAC 3D da mandíbula.

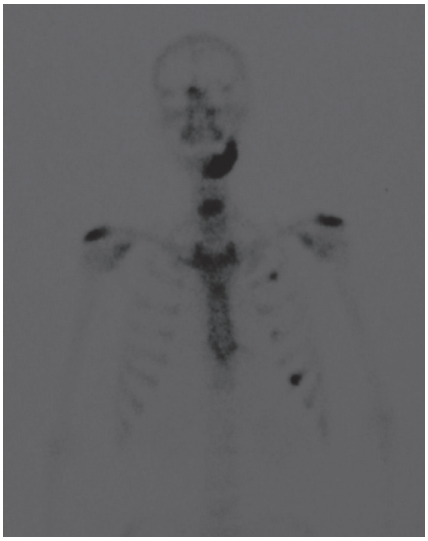


Fig. 5 - Cintigrafia óssea.

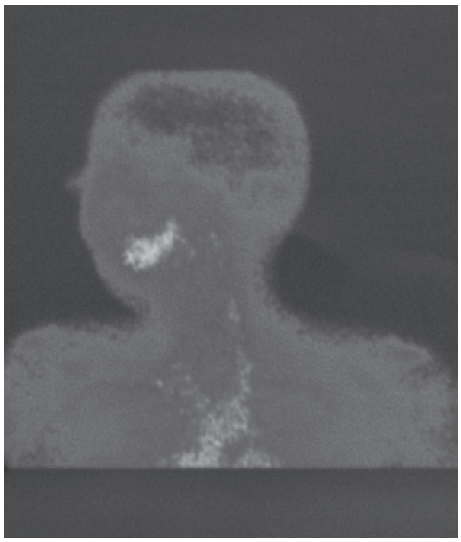


Fig. 6 - Cintigrafia óssea.

Devido a uma relação risco/benefício desequilibrada e ao estadio avançado e progressivo do carcinoma da próstata, optou-se por tratamento conservador com controlo sintomático. Neste contexto, o doente suspendeu o bifosfonato intravenoso e foi submetido a antibioterapia dirigida para *Actinomyces israelii* (isolado por exame cultural), num período inicial recorrendo a antibioterapia endovenosa com penicilina em altas doses (10 milhões de unidades por dia), seguida de antibioterapia oral com amoxicilina 500 mg 3xdia, por um período de 6 meses. Associadamente, o doente foi submetido a 3 episódios de curetagens limitadas com sequestrectomia de fragmentos necróticos e encerramento com retalhos locais. Com o tratamento referido, verificou-se evolução clínica favorável, com melhoria funcional e das queixas álgicas.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A OMAB é uma entidade clínica recente e com indefinições significativas na sua abordagem. As séries existentes na literatura são de pequena dimensão, o que dificulta conclusões definitivas e torna necessários mais estudos prospectivos. As opções de tratamento descritas na literatura variam consoante a área médica de abordagem. Os cirurgiões preferem abordagens baseadas em procedimentos cirúrgicos, enquanto nas áreas médicas os tratamentos advogados são mais conservadores. Clark et al (6) concluíram, que não existe um tratamento único que seja eficaz e sugere que a combinação de ciclos de antibioterapia com tratamentos cirúrgicos simples oferece a melhor hipótese de cura.

Um aspecto importante na orientação de doentes com OMAB prende-se com a descontinuidade ou não da terapêutica com bifosfonatos. Dada a semi-vida longa dos bifosfonatos no organismo, a sua cessação pode não produzir efeitos imediatos na melhoria do quadro clínico. Dimitrakopoulos et al (7), na análise de uma série de 11

casos, reportam uma melhoria significativa na maioria dos casos após a interrupção da terapia com bifosfonatos em combinação com desbridamentos cirúrgicos. Numa série de 17 doentes descrita por Migliorati (8), a maioria não respondeu à suspensão dos bifosfonatos. Actualmente, o que é aceite é que a descontinuidade dos bifosfonatos deve ser ponderada caso a caso, com discussão dos riscos e benefícios daí inerentes. Se as condições sistémicas o permitirem, a descontinuidade da terapêutica com bifosfonatos intravenosos por um período longo pode ser benéfica para a estabilização do quadro clínico.

Em 2007, a AAOMS (3) publicou uma posição de consenso sobre as medidas preventivas e as linhas de acção para o tratamento da OMAB numa tentativa de estabelecer e uniformizar conceitos e procedimentos. A AAOMS atribui importância basilar à prevenção da OMAB, pela falta de estratégias terapêuticas baseadas na evidência. Um diagnóstico precoce pode reduzir ou evitar a morbilidade resultante das lesões destructivas da mandíbula.

Assim, antes de iniciar terapêutica com bifosfonatos intravenosos, o doente deve ser submetido a um exame cuidado da cavidade oral, com realização de todos os procedimentos dentários invasivos necessários e optimização da saúde periodontal. Durante o tratamento com bifosfonatos intravenosos, deve ser mantida uma boa saúde oral e todos os procedimentos invasivos devem ser evitados. Em pacientes com diagnóstico de OMAB já estabelecido, os objectivos principais são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a ocorrência e progressão da necrose óssea. A AAOMS classifica a OMAB em 3 estadios:

ESTADIOS	CARACTERÍSTICAS
1	Exposição/necrose óssea Assintomáticos Sem evidência de infecção
2	Exposição/necrose óssea Infecção (dor, eritema com ou sem drenagem purulenta)
3	Exposição/necrose óssea Infecção 1 ou mais dos seguintes: Fractura patológica Fístula extra-oral Osteólise envolvendo o bordo inferior da mandíbula

No estadio 1, o tratamento deve ser conservador com uso de uma solução de lavagem oral antibiótica (p.e., clorohexidina). Estes doentes devem ter acompanhamento clínico com avaliações regulares e a manutenção da terapêutica com bifosfonatos deve ser ponderada. No estádio 2, uma terapêutica antibiótica sistémica deve ser associada à solução de lavagem oral. A opção antibiótica deverá ser orientada por culturas microbiológicas, tendo o tratamento empírico com uma quinolona, o metronidazol, a clindamicina ou a eritromicina revelado resultados favoráveis. Em alguns casos refractários, pode ser necessária a manutenção prolongada de antibioterapia. O uso de analgésicos é frequente para o controlo da dor. Os desbridamentos cirúrgicos devem ser apenas superficiais. No estadio 3, são utilizadas todas as medidas referidas no estadio 2, embora os desbridamentos cirúrgicos sejam obrigatoriamente mais agressivos, de modo a conseguir-se um controlo mais prolongado da infecção e da dor, que é caracteristicamente severa. Independentemente do estádio da doença, devem ser extraídos os fragmentos ósseos móveis, desde que isto não implique a exposição do osso saudável. A extracção de dentes em osso envolvido pode ser realizada sem previsível exacerbação da doença (3).

Este caso clínico pretende apresentar a OMAB como patologia com frequência crescente e de morbilidade muito significativa, nomeadamente no que diz respeito a dor crónica, limitação do arco de movimento da articulação temporomandibular, incapacidade para a alimentação oral e nas questões estéticas associadas. A terapêutica com bifosfonatos está generalizada na sociedade actual, o que torna provável o aparecimento desta patologia em variadas áreas da saúde. Assim, este trabalho alerta o clínico para a prevenção, tratamento e orientação dos doentes com OMAB.

REFERÊNCIAS

1 - Dannemann C, Gratz K, Riener M, Zwahlen R. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: A severe secondary disorder. Bone 2007;40:828-34.

2 - Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of Bisphosphonstes: A review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527-34.

3 - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-76.

4 - Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:115.

5 - Durie BGM, Katz M, Crowey J. Osteonecrosis of the jaws and Biphosphonates. N Eng J Med 2005;353:99.

6 - Clarke B, Boyette J, Vural E, Suen J, Anaissie E, Stack B. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136:396-400.

7 - Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 2006; 35:588-93.

8 - Migliorati C, Schubert M, Peterson D, Seneda L. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. Cancer 2005;104:83-93.
9 - Marx R, 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.

Correspondência:
Dr.ª Isabel Lopes
Serviço de Medicina Física e de Reabilitação
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: isacriscl@gmail.com