



Somente  
Digital

Hospital de Aeronáutica de Canoas  
**Revista Odontológica**



Relato de Caso Clínico

## OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR BISFOSFONATO: RELATO DE CASO EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

Carlos Eduardo Canto Barros<sup>1</sup>, Henrique do Couto de Oliveira<sup>2</sup>, Millane Fabíola Coutinho de Lira Godói<sup>3</sup>, Felipe Ernesto Artuzi<sup>4</sup>

### Resumo

Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos com propriedades anti-reabsortivas utilizados no tratamento de doenças dos ossos, como osteoporose e neoplasias. Eles agem alterando o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o seu *turnover*. Um número crescente de pacientes tem apresentado efeitos adversos pelo uso destes medicamentos, especialmente a osteonecrose dos maxilares (ONM), condição difícil de ser tratada devido à falta de protocolos de manejo definidos e bem-sucedidos. O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um paciente com história de mieloma múltiplo, tratado com zoledronato e que apresentou osteonecrose em mandíbula – estágio 2. O tratamento conduzido envolveu medidas de controle de infecção, ressecção cirúrgica de sequestro ósseo e aplicação de laserterapia de baixa intensidade. Os resultados mostraram que a terapêutica implementada foi exitosa, sendo que houve regressão dos sintomas e a cicatrização da mucosa bucal. O paciente foi atendido na Divisão Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO).

**PALAVRAS-CHAVE:** osteonecrose; bisfosfonatos, zoledronato, doença dos maxilares

### Introdução

A osteonecrose dos maxilares (ONM) associada ao uso de medicamentos bisfosfonatos (BFs) é um tipo

de osteonecrose avascular associada principalmente à administração intravenosa, mas também oral de BFs. O uso de tais medicamentos é indicado no

*Rev Odontol HACO*  
2019; 1 (1):26-32.

<sup>1</sup>DDS, Esp. em Cirurgia e  
Traumatologia Buco Maxilo  
Facial, Cap QODent CBM HACO;

<sup>2</sup>MSc em Cirurgia e  
Traumatologia Buco Maxilo  
Facial, Cap QODent CBM HACO;

<sup>3</sup>MSc em Cirurgia e  
Traumatologia Buco Maxilo  
Facial, Cap QODent CBM HACO;

<sup>4</sup>PhD em Cirurgia e  
Traumatologia Buco Maxilo  
Facial, 2<sup>o</sup> Ten QOCon Dent CBM  
HACO.

Barros, C.E.C.; et al.

*Rev Odontol HACO* 2019; 1(1):26-32.

tratamento de doenças dos ossos como osteoporose, doença de Paget e osteogênese imperfeita; metástase óssea causada por mieloma múltiplo e outros tipos de neoplasias malignas, geralmente em mama, próstata e pulmão.<sup>1</sup> Estudos observacionais que investigaram a relação entre o uso de BFs e ONM notificaram que a maioria dos casos de ONM (88- 95%) ocorreu em pacientes que receberam BFs intravenosos (zoledronato ou pamidronato) para mieloma múltiplo (44 – 52,1%), câncer de mama (38,8 – 42%) ou outras neoplasias malignas, enquanto os demais (5 – 12%) estavam entre os pacientes tratados com BFs orais (principalmente alendronato) para osteoporose.<sup>2</sup>

Os BFs agem principalmente inibindo a função dos osteoclastos, causando a redução do *turnover* ósseo em sítios onde ocorre reabsorção mais ativa<sup>1</sup>, a exemplo do osso alveolar<sup>3</sup>. Também, agem sobre os osteoblastos, reduzindo a apoptose e estimulando a secreção de inibidores de osteoclastos, acarretando diminuição da reabsorção óssea. Fundamentalmente apresentam funções antiosteoclástica e antiangiogênica<sup>4</sup>, resultando em exposição e necrose óssea, secundário à prevenção de formação de novos vasos sanguíneos.<sup>5</sup> Além das alterações ósseas, outros sintomas podem ser relatados tais como dor, edema na mucosa bucal, perdas dentárias, eritema e infecção.<sup>2</sup> Os fatores de risco locais para o desenvolvimento da ONM incluem principalmente procedimentos cirúrgicos periodontais, exodontias e instalação de implantes dentários. Além disso, devem ser considerados os fatores anatômicos, se maxila ou mandíbula e o uso

ou não de próteses dentárias. Também, a presença de doenças bucais como cáries, abscessos e periodontites podem contribuir para a evolução da condição.<sup>6</sup>

Devido a este contexto, a ONM induzida por BFs pode afetar significativamente a qualidade de vida do paciente, principalmente devido à sintomatologia dolorosa e ao comprometimento funcional mastigatório.<sup>3</sup> O manejo desta patologia é desafiador, sendo que o objetivo do tratamento visa a manutenção da qualidade de vida, o controle da dor, a redução da infecção, a interrupção da progressão do processo e a prevenção do desenvolvimento de novas áreas de necrose.<sup>7</sup> A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) preconiza uma avaliação minuciosa da condição odontológica e a realização de tratamentos dentários prévios às terapias que predisponham o paciente à ONM. Ainda assim, diferentes condutas vêm sendo adotadas frente à esta patologia que envolve a região maxilofacial, incluindo entre elas antibioticoterapia, laserterapia, desbridamento e ressecção cirúrgica, oxigenoterapia e recentemente o uso de células mesenquimais para a regeneração tecidual. De qualquer forma, o tipo de tratamento depende do diagnóstico e do estágio clínico da ONM.<sup>2,8</sup>

O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um paciente com história de ONM por uso de zoledronato atendido na Divisão Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO) e abordar o tratamento conduzido.

## Relato do Caso

Paciente LMS, sexo masculino, 70 anos, encaminhado ao Cirurgião-Dentista, procurou atendimento na Divisão Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO) para avaliação, previamente a tratamento oncológico para mieloma múltiplo. Estava em uso de medicação para dislipidemia e diabetes mellitus tipo II. Na ocasião, foi realizada profilaxia dentária e ficou indicada a exodontia do elemento dentário 37. O paciente iniciou tratamento com zoledronato 4mg a cada 28 dias, por via endovenosa, três semanas após o procedimento cirúrgico para remoção do dente. Também, iniciou o uso de agentes antineoplásicos e corticosteroides. O paciente evoluiu para exposição e osteonecrose do osso alveolar na região lingual ao dente extraído após a segunda dose (60 dias) de zoledronato administrada. Clinicamente, apresentava sintomatologia dolorosa, edema em mandíbula,

eritema em mucosa bucal e processo infeccioso com drenagem de exsudato purulento, apresentando estágio 2 na escala proposta pela AAOMS (Tabela 1). O paciente recebeu antibioticoterapia com Amoxicilina (500 mg) e Clavulanato de Potássio (125 mg) por 14 dias e foi submetido ao tratamento com laserterapia (808 nm; 80J/cm<sup>2</sup>), sendo cinco pontos de um minuto por aplicação, no entorno da exposição óssea, associado ao uso tópico de Clorexidina 0,12% gel. O paciente recebeu administração de zoledronato a cada 28 dias durante doze meses. O paciente seguiu os acompanhamentos de rotina, sendo observado um aumento da área de exposição e necrose óssea seguido de processos infecciosos recorrentes (figura 1A). A equipe médica então optou por suspender o tratamento com o zoledronato por seis meses. Desta forma, foi realizada uma tomografia computadorizada cone beam de mandíbula, sendo diagnosticada presença de sequestro ósseo na região (Figura 1B).

**Tabela 1. Estágio clínico da ONM induzida por BFs e tratamentos indicados pela AAOMS<sup>9</sup>**

Estágio	Apresentação clínica	Conduta
0	Ausência de <u>osteonecrose</u> ; presença de sinais e sintomas clínicos inespecíficos	Recomendações ao paciente
1	Presença de osso necrótico exposto; paciente assintomático e ausência de infecção	Uso de antibióticos tópicos; controles clínicos mensais; reconsideração quanto à indicação do uso da medicação
2	Presença de osso necrótico exposto associado à infecção, dor e eritema, com ou sem drenagem de exsudato purulento	Uso de antibióticos tópicos; controle da dor, uso de analgésicos e antibioticoterapia sistêmica; desbridamento superficial
3	Presença de osso necrótico exposto associado à infecção, associado a uma ou mais das seguintes situações: <u>osteonecrose</u> além do osso alveolar, resultando em possível fratura, fistula <u>extrabucal</u> , comunicação <u>buconasal</u> ou <u>bucosinusal</u> , <u>osteólise</u> estendendo-se até a região basilar da mandíbula ou seio maxilar	Uso de antibióticos tópicos; controle da dor, uso de analgésicos e antibioticoterapia sistêmica; desbridamento cirúrgico ou ressecção

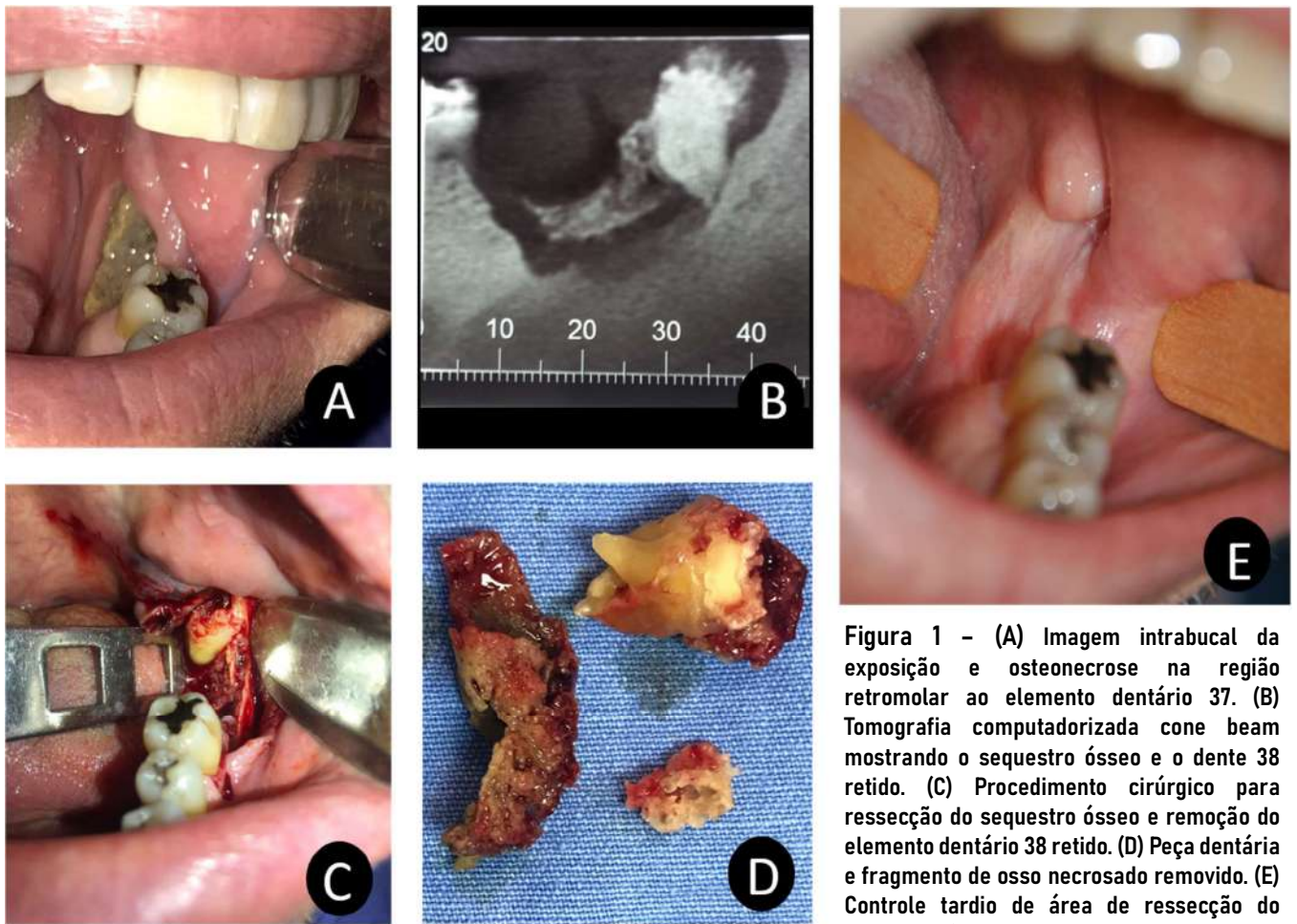


Figura 1 - (A) Imagem intrabucal da exposição e osteonecrose na região retromolar ao elemento dentário 37. (B) Tomografia computadorizada cone beam mostrando o sequestro ósseo e o dente 38 retido. (C) Procedimento cirúrgico para ressecção do sequestro ósseo e remoção do elemento dentário 38 retido. (D) Peça dentária e fragmento de osso necrosado removido. (E) Controle tardio de área de ressecção do sequestro ósseo.

Foi solicitado exame para dosagem de CTx (telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I ou ICTP), com resultado obtido de 0,324ng/ml. Frente à condição, o paciente foi submetido a procedimento cirúrgico para ressecção do osso necrosado, com uso de piezoelétrico, e remoção do terceiro molar retido associado (Figuras 1C e 1D).

Foram seguidos controles pós-operatórios de rotina. A ferida operatória apresentou boa evolução, com cicatrização total da mucosa bucal (Figura 1E). Neste estágio, o paciente não apresentava mais sintomatologia.

A prevenção é a melhor conduta frente a um paciente que será submetido à terapêutica com o uso de BFs.<sup>9</sup> Desta forma, antes de se iniciar a administração medicamentosa é importante a realização de uma avaliação odontológica detalhada, visando a identificação de possíveis necessidades clínicas e/ou cirúrgicas. De fundamental importância também é a participação da equipe médica neste aspecto, encaminhando os pacientes ao cirurgião-dentista.<sup>10</sup> No presente relato, seguiu-se o recomendado, pois o paciente foi encaminhado pelo

oncologista à avaliação odontológica, antes de iniciar a terapêutica com BFs.

Assim, um apropriado tratamento dentário deve ser estabelecido principalmente em pacientes idosos, devido à quantidade crescente de pessoas que necessitam do uso de diversos tipos de medicamentos, incluindo BFs e denosumab.<sup>11</sup> Por outro lado, quando o paciente já se encontra em uso de alguma destas medicações, apresentando ou não ONM, tratamentos conservadores de urgência devem ser indicados de forma cautelosa em relação às intervenções cirúrgicas.<sup>9</sup> Também, podem ser estabelecidos protocolos de interrupção da medicação, conhecidos como *drug holiday*,<sup>11</sup> como no caso clínico apresentado. O uso do zoledronato foi interrompido para a intervenção cirúrgica envolvendo a ressecção do sequestro ósseo. Porém, é necessário sempre avaliar os riscos da interrupção, discutindo as condutas com a equipe médica, frente aos possíveis eventos oncológicos ou fraturas ósseas em decorrência de fragilidade por osteoporose.<sup>12</sup>

A dose de BFs administrada é cumulativa, visto a longa meia vida do medicamento. Por via endovenosa, 100% do fármaco é liberado na corrente sanguínea, enquanto que por via oral, menos de 1% da dose é absorvida pelo organismo. Assim, a exposição ao zoledronato é dez vezes maior em pacientes com mieloma múltiplo ou câncer em comparação aos pacientes com osteoporose e que utilizam o alendronato.<sup>2</sup> No presente caso relatado, tal fato pode explicar a ocorrência de ONM em curto prazo, após a segunda dose de zoledronato

administrada. Associa-se também o fato de o paciente estar em uso de agentes antineoplásicos e corticosteróides, além de apresentar diabetes mellitus tipo II, que são fatores relacionados ao desenvolvimento da ONM.<sup>3</sup>

Apesar das recomendações recentes da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) preconizando tratamentos conservadores para a ONM associada ao uso de BFs, estudos têm mostrado que o sucesso destas condutas fica em torno de 20%, quando comparado à abordagem cirúrgica, que chega à 85%.<sup>8,13</sup> Alguns autores sugerem que as cirurgias deveriam ser evitadas em indivíduos de alto risco e identificados com marcadores de remodelação óssea. A dosagem de CTx, um marcador de reabsorção óssea, é uma das formas de se prever o risco de desenvolvimento de ONM. Valores maiores do que 0,15 ng/ml constituem baixo risco e menores do que 0,10 ng/ml são considerados de alta possibilidade de desenvolver ONM.<sup>12</sup> No relato aqui apresentado, o paciente recebeu tratamento conservador para a exposição óssea por um longo período, sendo submetido à intervenção cirúrgica para remoção do sequestro ósseo quando apresentava CTx = 0,324ng/ml.

Em alguns casos encontrados na literatura<sup>9,14</sup> os pacientes em uso de zoledronato apresentaram liberação espontânea dos sequestros ósseos da mandíbula após tratamento com antibiótico e colutórios, sem necessidade de procedimentos cruentos. Entretanto, resultados mais favoráveis geralmente envolvem ressecção cirúrgica dos



sequestros ósseos, associado à aplicação de outras terapias, como a laserterapia de baixa intensidade (LTBI).<sup>6,15</sup> A LTBI apresenta resultados satisfatórios no tratamento da ONM induzida por BFs. Os efeitos do laser podem estimular os processos reparadores, levando à proliferação celular e cicatrização.<sup>16</sup> Em um estudo de Vescovi *et al*,<sup>17</sup> envolvendo 139 pacientes oncológicos com ONM por uso de BFs os autores utilizaram a bioestimulação e obtiveram a completa cicatrização da mucosa em sete casos comparados com apenas quatro do grupo controle. O estudo mostrou que o tratamento aplicado pode ser benéfico para os pacientes com ONM, especialmente aqueles em estágio 2 de osteonecrose. No caso aqui apresentado, o paciente recebeu tratamento com LTBI e ao mesmo tempo prosseguiu com o tratamento oncológico indicado. Um dos tratamentos adjuvantes à LTBI atualmente empregados é a terapia fotodinâmica (FTD). O efeito da descontaminação do sítio necrosado pode ser essencial quando o uso empírico de antibióticos locais e/ou sistêmicos é insuficiente para erradicar a formação de biofilme no osso exposto. Bactérias gram-positivas e gram-negativas, bem como parasitas, fungos e vírus são os alvos durante o processo fotoquímico da FTD, favorecendo a aceleração do processo cicatricial e o recobrimento do tecido ósseo necrosado.<sup>16</sup>

Os casos de ONM por uso de BFs são difíceis de serem resolvidos e não há um tratamento que garanta sucesso absoluto. O diagnóstico precoce é um dos fatores mais importantes e determinantes para o controle desta patologia. Importante considerar a

comunicação entre as equipes multidisciplinares que assistem o paciente, bem como discutir a melhor forma e o momento certo da abordagem, sempre de acordo com os protocolos recomendados.

## Referências

1. Melea PI, Melakopoulus I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, Terpos, E. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014; 2014.
2. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:455-64.
3. Son HJ, Kim JW, Kim SJ. Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Maxillof Plast Reconstr Surg* 2019; 41(1).
4. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosponate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008; 52: 111-28.
5. Yang G, Singh S, Chen Y, Hamadeh IS, Langae T, McDonough CW, Holliday LS, Lamba JK, Moreb JS, Katz J, Gong Y. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone* 2019; 124: 75-82.
6. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg* 2015; 26: 696-9.
7. Pardiñas LS, Iocca O, Khouly I. Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Rep* 2019; 10:100208.
8. Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sanchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agentes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21: e595-600.
9. Heggendorn FL, Leite TC, Cunha KS, Junior AS, Gonçalves LS, da Costa KB, Dias EP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case

using conservative protocol. *Spec Care Dentist* 2016; 36: 43-7.

10. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 259-60.
11. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* 2019; 61: 99-104.
12. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, *et al.* Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20: 8-24.
13. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43: 290-3.
14. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Port* 2008; 21: 505-10.
15. Poli PP, Souza FA, Maiorana C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis and Photodyn Ther* 2018; 23: 99-101.
16. Latifyan S, Genot MT, Klustersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3687-93.
17. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 214–21.

