

# OSTEONECROSE DA MANDÍBULA ASSO- CIADA A BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS EM DOENTES ONCOLÓGICOS

Ana CARVALHO, Rui AMARAL MENDES, Davide CARVALHO, João F.C. CARVALHO

## RESUMO

Os bifosfonatos constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas análogas ao pirofosfato, que são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, mas também possuem importante actividade inibidora da angiogénese. Desde 1996 que os mesmos têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias. Em 2003, foram descritos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos.

Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes com osteonecrose associada a terapêutica com bifosfonatos. Caso 1: Doente do sexo masculino com 71 anos de idade, efectuou, nos últimos 4 anos, terapêutica com antineoplásicos e bifosfonatos por mieloma múltiplo. Recorre à consulta por exposição óssea, após extracção dentária. Caso 2: Doente com 70 anos a efectuar terapêutica com bifosfonatos por adenocarcinoma da mama. Recorre à consulta por exposição óssea.

A crescente incidência desta nova entidade, os mecanismos fisiopatológicos associados e a inexistência de tratamentos consensuais e com evidência científica, tornam imprescindível a adopção de medidas preventivas, com um ênfase particular num cuidadoso exame clínico da cavidade oral antecedendo o início da terapêutica com bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos.

## SUMMARY

### OSTEONECROSIS OF THE MANDIBLE INDUCED BY INTRAVENOUS BIPHOSPHONATES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Bisphosphonates are synthetic analogs of inorganic pyrophosphate, which are not only potent inhibitors of osteoclast-mediated bone resorption, but also present an important inhibitory activity of angiogenesis.

Bisphosphonates become, since 1996, the standard of care in the management of patients with osteoporoses as well as bone metabolism alterations associated with neoplasias. In 2003 the first case-reports of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws were published.

The authors report 2 new cases of patients with osteonecrosis induced by bisphosphonates. Case 1: Seventy one years-old male patient, undergoing standard antineoplastic therapy and bisphosphonates due to multiple myeloma 4 years ago was referred to an oral surgeon because of bone exposure, after dental extraction. Case 2 – Seventy years-old female patient undergoing treatment with bisphosphonates for adenocarcinoma of the breast was referred to an appointment of oral surgery due to bony exposure.

The increasing incidence of this new entity, its physiopathological mechanisms and the inexistence of consensual and evidence-based treatments, calls for a special attention on prevention, with special emphasis on a careful clinical examination of the oral cavity previously to the establishment of a therapeutic approach with intravenous bisphosphonates in oncological patients.

A.C.: Faculdade de Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa.???

R.A.M.: Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Porto

D.C.: Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

J.F.C.C.: Serviço de Cirurgia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Porto

© 2008 CELOM

## INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas análogas ao pirofosfato, com actividade anti-reabsortiva, que actuam inibindo a actividade osteoclástica e interferindo com a angiogénese.

Desde 1996 que os bifosfonatos têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias. Com efeito, desde a sua introdução no mercado, têm sido fármacos de eleição na terapêutica de patologias como o mieloma múltiplo e prevenção e terapêutica de metástases ósseas associadas entre outros a tumores sólidos como o carcinoma da mama, o carcinoma da próstata, o carcinoma do pulmão<sup>1-3</sup>.

Em 2003 foram descritos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos<sup>1,2,4</sup>. Com efeito, os cirurgiões orais e maxilo-faciais foram os primeiros médicos a serem confrontados e a relatarem, em 2003 e 2004, casos de osso exposto, não cicatricial e necrótico na região maxilo-facial em doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos endovenosos<sup>5</sup>.

Embora a introdução destes fármacos no mercado tenha sido precedida de amplos ensaios clínicos controlados, os mesmos negligenciaram o exame/avaliação das estruturas ósseas cranianas.

De realçar que apenas em 2004 a Novartis, responsável pela introdução no mercado dos bifosfonatos pamidronato (Aredia®) e zolendronato (Zometa®), viria a alertar os profissionais de saúde para os riscos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, facto alargado em 2005 a um mais amplo grupo de fármaco da mesma classe, incluindo assim todos os bifosfonatos, designadamente as formas orais, como potenciais desencadeadores dos processos de osteonecrose<sup>5,6</sup>.

Apresentamos dois casos clínicos de doentes com osteonecrose dos maxilares associada a terapêutica com bifosfonatos.

## CASOS CLÍNICOS

**Caso 1** – Doente do sexo masculino, 71 anos de idade, recorre em Janeiro de 2006 a um médico dentista apresentando patologia periodontal, com mobilidade nos dentes do sector antero-inferior. O exame físico revela, pela primeira vez, uma lesão aparentemente resultante da não cicatrização pós-exodontia do segundo pré-molar inferior direito (45), a qual não é valorizada dado tratar-se de um tratamento recente. Efectuada a ortopantomografia (Figura 1 A e B), procedeu-se à exodontia dos dentes com mobilidade (44 e 43).

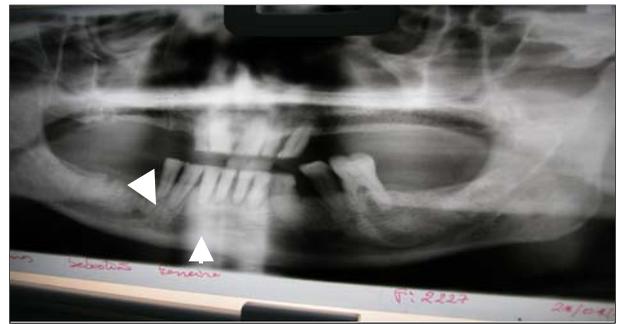


Fig. 1A – Rx panorâmico em que se observa uma área de não ossificação na região do 45 (cabeça de seta) com espessamento do ligamento periodontal dos dentes adjacentes (seta fina); B Rx panorâmico em pormenor da região da extracção – observa-se osso esponjoso mosqueado.

No início de Abril de 2006, constatada a persistência da não cicatrização da lesão (Figura 2), procura-se obter informação clínica.



Fig. 2 – área de exposição de osso ulcerado sob tecido de granulação no lado direito da mandíbula, secundária à terapêutica com bifosfonatos e complicação da extracção dentária.

Toma-se conhecimento da existência da lesão há já cerca de um ano após exodontia, sendo igualmente comunicado que o doente apresenta um quadro clínico de mieloma múltiplo, diagnosticado em Abril 2004, cuja forma

de apresentação foi lombociatalgia, concomitante com hérnia discal. Após o diagnóstico do mieloma múltiplo tinha-se optado por não efectuar quimioterapia por a doença se encontrar inactiva, tendo iniciado tratamento com zoledronato 4mg IV em 30 minutos uma vez por mês, efectuando 24 sessões e terminando em Abril 2006 (dose total 96 mg). Posteriormente iniciou quimioterapia com melfalan e prednisolona tendo efectuado 10 ciclos mensais. Durante o tratamento desenvolveu anemia e trombose venosa. Neste período foi-lhe igualmente diagnosticada necrose asséptica da cabeça do fémur cuja etiologia não foi estabelecida apesar, de também poder resultar da terapêutica com bifosfonatos.

No final de Agosto de 2006, o doente volta à consulta referindo dor na mandíbula e apresentando uma lesão com 2,5 cm de comprimento e 1,3 cm diâmetro (Figuras 3 A e B).

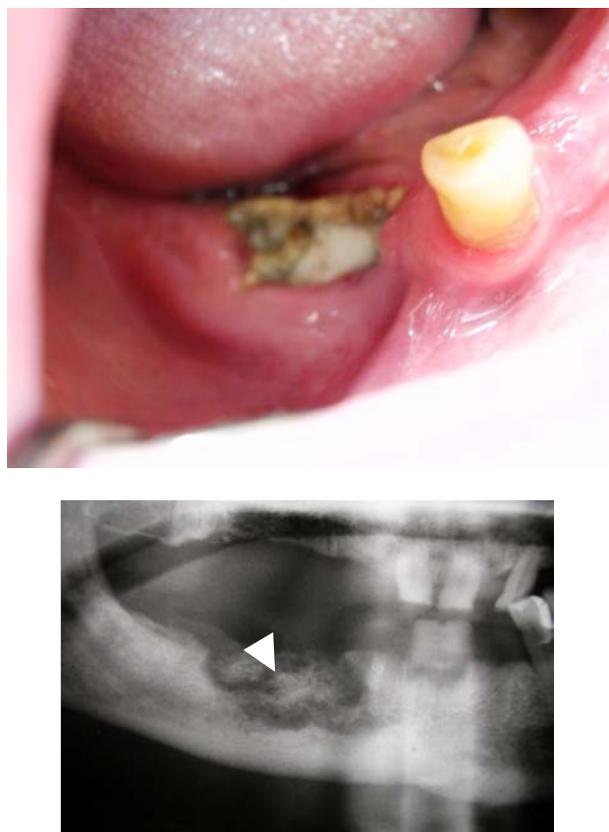


Fig. 3A - lesão da mucosa gengival de 2,5 cm de comprimento por 1,3 cm de largura com exposição óssea e sinais de infecção; B - Rx panorâmico em que se observa a extensão da lesão com osteonecrose da mandíbula na região 46 a 42.

Efectua antibioterapia por várias vezes até Novembro 2006, altura em que se regista a expulsão espontânea de um fragmento ósseo (Figura 4 A e B). O doente mantém a osteonecrose e não cicatrização da úlcera apesar dos ciclos sucessivos de antibioterapia.



Fig. 4A - Fragmento ósseo expulso;  
B Persistência de úlcera e exposição óssea após expulsão de fragmento.



**Caso 2** – Doente do sexo feminino com 70 anos de idade recorre à consulta de medicina dentária, por úlcera indolor sem resolução e com exposição óssea na mandíbula esquerda, no local onde foram executadas exodontias prévias. Efectua ortopantomografia com uma área de radiotransparência sugestiva de osteonecrose na região compreendida entre o 34 e o 37 (Figura 5).

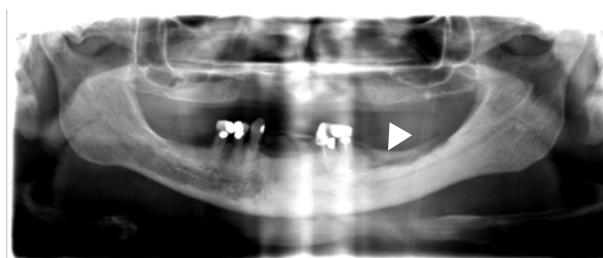


Fig. 5 - Rx panorâmico em que se observa uma área de não ossificação na região posterior esquerda da mandíbula (cabeça de seta)

Refere antecedentes de adenocarcinoma da mama ductular infiltrante, tendo sido mastectomizada em Novembro de 1997. Efectua radioterapia e terapêutica hormonal – tamoxifeno – durante cinco anos, tendo depois efectuado anastrozol, um inibidor da aromatase.

Em 2000, efectua curetagem uterina por hiperplasia endometrial. Em Janeiro de 2001 efectua colectomia por adenocarcinoma do cólon, não tendo efectuado quimioterapia. Efectuava tratamento a doença bipolar.

Em Janeiro de 2004, efectua sete ciclos de zoledronato 4 mg IV 30 minutos/mês, com uma dose total de 28 mg.

Em Outubro de 2004, são diagnosticadas metástases na calote craniana. Em Janeiro de 2005 coloca uma prótese da anca.

Em Março de 2005 é efectuada biópsia excisional de fragmento irregular de tecido ósseo medindo 17x8x6 mm após descalcificação. O exame histológico revela trabéculas ósseas sem aparentes células viáveis e nos espaços intratrabeculares abundante material basofílico de periferia fibrilar, alguns envolvidos por polimorfonucleares neutrófilos. Não foi efectuada cultura mas é de admitir que o material fibrilar possa corresponder a *actinomyces*. Não se observam sinais de desenvolvimento neoplásico (Figura 6 A e B).

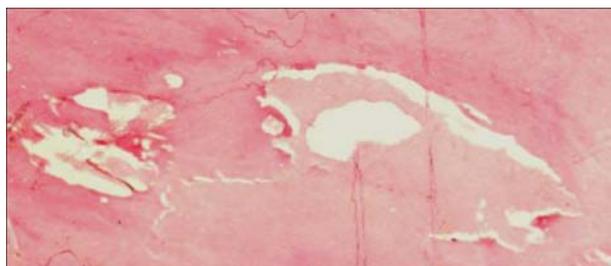
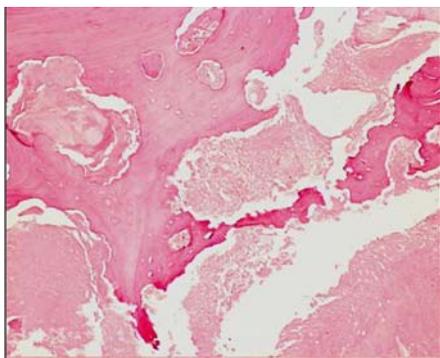


Fig. 6 A e B – Biópsia de osso mandibular ao nível do rebordo alveolar. Apresenta trabéculas ósseas sem aparentes osteócitos viáveis e, nos espaços trabeculares abundante material amorfo. Características morfológicas que se coadunam com o diagnóstico clínico de osteonecrose.

Em Maio de 2005, são diagnosticadas metástases cerebrais, vindo a doente a falecer posteriormente.

## DISCUSSÃO

Segundo o recente Consenso da American Association of Oral and Maxillofacial Surgery, os doentes com osteonecrose induzida por bifosfonatos devem apresentar cumulativamente os seguintes critérios de inclusão:

- Tratamento prévio ou actual com bifosfonatos;
- Osso necrótico exposto na região maxilofacial, que persiste por um período superior a oito semanas;
- Inexistência de história prévia de radioterapia na região dos maxilares.

Com uma incidência que varia entre 0,8% e 12%<sup>5</sup>, a osteonecrose é mais frequente em mulheres. Em nenhum

dos nossos casos, um homem e uma mulher, o bifosfonato foi prescrito como terapêutica de osteoporose. A maior frequência de mieloma múltiplo e de carcinoma da mama nas mulheres podem também explicar a maior frequência de osteonecrose neste sexo<sup>1,3,4</sup>. As lesões de osteonecrose induzida por bifosfonatos surgem, geralmente, como ulcerações na mucosa com exposição óssea subjacente e com dor associada, embora num 1/3 seja indolor<sup>7</sup>. Apresentam localização predominante na mandíbula (65% dos casos reportados), embora também existam relatos de casos na maxila (26%), em ambos (9%), e no palato<sup>8</sup>. Esta localização preferencial parece estar relacionada com as características anatómicas e fisiológicas da mandíbula, designadamente a sua menor vascularização, bem como o carácter terminal da artéria mandibular<sup>1,3,4</sup>. Estas lesões não cicatrizam num período de seis a oito semanas, tornando-se persistentes, não reagindo aos tratamentos convencionais<sup>1,2,4,9,10</sup>.

Nos dois casos apresentados não se registou sintomatologia álgica inicial associada, sendo a mobilidade dentária a principal queixa dos nossos doentes.

Os nossos casos, tal como na maioria dos relatos na literatura encontram-se associados ao uso de zoledronato administrado por via IV no tratamento do mieloma múltiplo e na prevenção e tratamento de metástases ósseas<sup>1-4,9,11</sup>. Recentemente foi publicado um estudo do uso de zoledronato no tratamento da osteoporose em que se descreveu um caso de osteonecrose da mandíbula num caso tratado com zoledronato e outro no grupo placebo<sup>12</sup>. Existem igualmente relatos associados ao alendronato (PO) em quadros de osteoporose, embora estes sejam em menor número<sup>6,13</sup>. Num pequeno estudo, o ibandronato, outro bifosfonato muito potente, não se associou à osteonecrose<sup>14</sup>.

O mecanismo fisiopatológico, embora ainda não devidamente esclarecido, parece estar associado à interferência com o mecanismo de regulação do ciclo de remodelação óssea fisiológico.

Com efeito, os bifosfonatos referidos contêm na sua molécula nitrogénio, actuando, preferencialmente, a três níveis: inibem a actividade osteoclástica, quer promovendo a apoptose, quer inibindo a diferenciação; inibem a angiogénese, contribuindo, assim, para uma diminuição acentuada da regeneração óssea; inibem da actividade osteoblástica, por meio de um mecanismo de regulação homeostática envolvendo mediadores como a Bone morphogenetic protein (BMP) e o Insulin-like growth factor (IGF-1).

Concomitantemente, a existência de um efeito inibidor do ciclo celular dos queratinócitos, pode estar na origem da perda da integridade estrutural a nível da mucosa oral

como patologia de segunda linha associados aos bifosfonatos, contribuindo para as exposições de osso alveolar e/ou basal<sup>3,15</sup>.

A osteonecrose tem como factores desencadeantes mais comuns a exodontia e o trauma iatrogénico, embora aproximadamente 25% dos casos ocorram espontaneamente<sup>1,4</sup>.

A incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de reparação e remodelação óssea decorrentes de stress fisiológico (mastigação), trauma iatrogénico (prótese mal adaptada), procedimentos cirúrgicos ou infecções de origem dentária, têm contribuído para o seu aparecimento como factores locais<sup>6,16-18</sup>. A existência de factores predisponentes, como a utilização de fármacos com propriedades anti-angiogénicas (glicocorticóides, talidomida) ou de diabetes mellitus e doença vascular periférica, fazem destas situações factores de risco sistémico<sup>6,17,18</sup>.

As patologias mais frequentemente associadas à osteonecrose são, como nos casos descritos, o mieloma múltiplo (Caso 1) e o cancro da mama (Caso 2)<sup>1,4</sup>.

Tipicamente, os doentes que desenvolvem osteonecrose maxilar, efectuem terapia intravenosa com bifosfonatos, durante 1,5 a 3 anos<sup>1</sup>.

Frequentemente têm sido encontrados espécies de *actinomyces*, em cultura de osso exposto, em doentes tratados com bifosfonatos. Aquando da detecção de *actinomyces* é importante distinguir se é resultante de uma verdadeira infecção supurativa ou se apenas se tratam de culturas superficiais, dado que estes são componente comum da placa bacteriana<sup>3,5,8</sup>.

Alguns autores têm descrito a terapêutica com oxigénio hiperbárico como tratamento desta complicação<sup>19</sup>. Todavia o consenso em torno do tratamento desta patologia não inclui o OHB, uma vez que a fisiopatologia sendo diferente da osteoradionecrose, está essencialmente associada a um osso hipovascularizado mas contendo um fármaco com uma semi-vida óssea que chega a ser de anos. A paragem da terapêutica com bifosfonatos não é apoiada pelos estudos clínicos efectuados até à data.

É importante que os médicos dentistas e outros profissionais médicos, se familiarizem com esta situação. É, igualmente, importante a recolha de uma história médica e medicamentosa cuidada<sup>10</sup>. O não reconhecimento desta entidade pode conduzir a procedimentos cirúrgicos desnecessários, que em último caso podem exacerbar a situação e deteriorar a qualidade de vida do doente. A ressecção cirúrgica do osso necrótico, que pode conduzir à progressão da doença deve ser reservada para os casos refractários e deve ser realizada por um cirurgião oral experiente ou por um especialista em Cirurgia Maxilofacial, em parti-

cular quando se exija uma ressecção óssea mais extensa<sup>2</sup>.

Importa, todavia, referir que os doentes com risco de desenvolverem osteonecrose induzida por bifosfonatos ou mesmo já com quadros clínicos evidentes da referida patologia podem apresentar patologias concomitantes susceptíveis de serem confundidas, erradamente, com osteonecrose, designadamente: osteíte alveolar, sinusite, gengivite e periodontite, cáries, patologia periapical e patologia da articulação temporo-mandibular<sup>5</sup>.

A falta de estratégias de tratamento uniformes, conduz, frequentemente, à progressão para extensa deiscência e exposição do osso. Deste modo, a melhor opção é a prevenção e uma colaboração estreita entre o médico dentista e outros clínicos<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Com efeito, dadas as sérias complicações associadas ao complexo maxilo-facial, é imprescindível que todo o tratamento com bifosfonatos, particularmente em doentes com mieloma múltiplo e tumores sólidos seja precedido de uma consulta por um médico dentista, visando a adopção de medidas preventivas, designadamente:

- Exame de rotina da cavidade oral e execução de todos os tratamentos emergentes não invasivos;
- Estabilização das doenças da cavidade oral;
- Evitar procedimentos invasivos/trauma antes da instituição da terapêutica com bifosfonatos;
- Evitar actos cirúrgicos na cavidade oral (exodontias, colocação de implantes, etc.);
- Utilização de condicionador de tecidos nas próteses.

Assim afigura-se urgente que nos ensaios clínicos destes fármacos seja incluído um exame oral cuidadoso e sejam apertados os esquemas de fármaco vigilância nesta área. Tal possibilitará a definição de um sistema de estadiamento que permita ao médico uma análise o mais correcta possível quer dos riscos, bem como a definição de metodologia de abordagem multidisciplinares dos doentes com osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos, de forma a otimizar os diferentes tipos de tratamento, os respectivos prognósticos e a qualidade de vida associada.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Rui Reis, do Serviço de Oncologia Médica do Hospital de S. João, pela cedência de informações clínicas, e a Fernando Lopes, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital S. João. IPATIMUP, pela cedência da imagem histológica.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. BILEZIKIAN JJ: Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonates Pose a Risk? *N Engl J Med* 2006;355;22:2278-81
2. KADENAMI D, KOKA S, LACY MQ, RAJKMMAR SV: Primary Surgical Therapy for Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonates Therapy. *Mayo Clinic Proc* 2006;81:1100
3. ESCOBAR LÓPEZ EA, LÓPEZ LÓPEZ J, MARQUES SOARES MS, CHIMENOS KÜSTNER E: Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol* 2007;23(2):91-101
4. FRESCO RE, FERNÁNDEZ NP, URIZAR JMA: Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2006;11:E456-61
5. AAOMS Position Paper: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-376
6. DURIE BGM, KATZ M, CROWLEY J: Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102
7. MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M, BROUMAND V: Bisphosphonates-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75
8. WOO SB, HELLSTEIN JW, KALMAR JR: Systematic review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761
9. RUGGIERO SL, MEHROTRA B, ROSENBERG, TJ, ENGRÖFF SL: Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534
10. MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J et al: O tratamento de pacientes com osteonecrose associada a bifosfonatos – Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *JADA* 2006;6(3):5-16
11. WEITZMAN R, SAUTER N, ERIKSEN EF et al: Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients – May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62(2):148-152
12. BLACK DM, DELMAS PD, EASTEL R et al: Once-yearly zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *N England J Med* 2007;356:1809-22
13. SCHWARTZS HC: Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(10):1555-6
14. BAMIAS A, KASTUTIS E, BAMIA C et al: Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-1
15. HANSEN T, KUNKEL M, WEBWE A, KIRKPATRICK CJ: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:155-160
16. MIGLIORATI CA; SCHUBERT MM, PETERSON DE, SENEDA LM: Bisphosphonate-Associated of Mandibular and Maxillary Bone. An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93
17. FAVUS MJ: Diabetes and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):817-8
18. KHAMAISI M, REGEV E, YAROM N et al: Possible Association Between Diabetes and Bisphosphonates-related Jaw Osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1172-5
19. 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