

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Recidiva após radioterapia de cabeça e pescoço

Bisphosphonates osteonecrosis of the jaws: Recurrence after head and neck radiotherapy

Elaine C. A. Silva¹, Marilene B. Sanches¹, Dryele F. Flores¹, Satiro Watanabe², Fernanda P. Yamamoto-Silva³, Brunno S. de F. Silva⁴

1 - Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário de Anápolis;

2 - Cirurgião Dentista e Mestre pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás;

3 - Doutor em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia pela Universidade de São Paulo - (FO-USP);

4 - Mestre em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia pela Universidade de São Paulo - (FO-USP);

RESUMO

O processo natural de remodelação óssea ocorre através de atividades celulares, mediada principalmente por osteoblastos e osteoclastos. A interrupção desse processo pode levar a ocorrência de alterações como a osteonecrose. A osteonecrose é causada por diversos fatores, dentre eles locais e sistêmicos, destacando-se o uso de medicamentos e radioterapia. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (ONB) é caracterizada pela presença de um osso necrótico exposto na cavidade bucal, por mais de 8 semanas, em pacientes tratados com este medicamento, sem o histórico de terem sido submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Já osteorradionecrose (ORN), em consequência da radioterapia para tratamento de neoplasias malignas, reduz o potencial de vascularização do tecido ósseo, afetando a ativi-

dade celular, a formação de colágeno e a capacidade de reparo do tecido, podendo levar à necrose. A ONB e ONR apresentam como principais sinais e sintomas: dor intensa, edema, parestesia, infecções, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas. Por apresentarem características semelhantes, clinicamente a diferenciação entre a ONB e ORN se dá apenas pela história de uso ou não de bisfosfonatos. Este trabalho teve como objetivo abordar um caso sem precedentes, em que descreveu-se a recidiva de uma osteonecrose mandibular, após o debridamento cirúrgico e a infusão de PRP, em uma paciente que posteriormente foi submetida à radioterapia de cabeça e pescoço para tratamento de um caso de reincidência de um mieloma múltiplo (MM).

Palavras-chave: Osteonecrose, Bisfosfonatos, Osteorradionecrose, Mieloma Múltiplo

INTRODUÇÃO

O osso é um tecido dinâmico em constante remodelação, processo essencial para manutenção da qualidade e quantidade óssea de um indivíduo adulto. Esse processo complexo se dá através de atividades multicelulares, mas essencialmente, por osteoblastos e osteoclastos. Quando esse processo é interrompido, alterações como a osteonecrose se instalam¹.

A osteonecrose (ON) em ossos maxilares pode ser causada por diversos fatores, sendo esses de ordem local e sistêmica, destacando-se medicamentos como os bisfosfonatos, que atuam principalmente em osteoclastos, e a radioterapia, que age principalmente na angiogênese e nos osteoblastos².

A radioterapia é uma modalidade utilizada no tratamento de doenças malignas, porém, a radiação reduz o potencial de vascularização do tecido ósseo. A conseqüente hipovascularização, e a condição de hipóxia, afetam a atividade celular, a formação de colágeno e a capacidade de reparo do tecido².

O bisfosfonato é um medicamento anti-reabsortivo utilizado no tratamento de doenças que apresentam uma excessiva atividade osteoclástica. A osteonecrose dos ossos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos (ONB) tem sido expressivamente reportada desde 2003, quando foi descrita pela primeira vez por Marx³.

Por definição, a ONB é caracterizada pela presença de um osso

necrótico exposto na cavidade bucal, por mais de 8 semanas, em pacientes com história de terem sido tratados com bisfosfonatos, sem o histórico de terem sido submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço⁴. Os principais sinais e sintomas são: dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infeccionar secundariamente após ter sido exposto ao ambiente oral, edema, parestesia, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas⁴.

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AA-COM), atualmente classifica a ONB a partir do diagnóstico em: estágio 0 - não apresenta osso aparente necrótico, porém apresenta sinais clínicos e sintomas inespecíficos e alterações radiográficas; estágio 1 - apresenta osso necrótico sem sinais e sintomas de infecção; estágio 2 - apresenta osso necrótico, infecção, áreas eritematosas com sintomatologia, com ou sem drenagem purulenta; estágio 3 - apresenta osso necrótico com dor, infecção e um ou mais dos seguintes fatores: extensão além da região envolvida inicialmente, fístula extraoral, comunicação nasal, ou osteólise se estendendo da região inferior da mandíbula e assoalho do seio⁴.

O tratamento para ONB varia de acordo com a manifestação clínica, sendo os procedimentos diferentes para cada estágio. No estágio I, os pacientes são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, acompanhamento periódico e instruções de higiene bucal. No estágio II, recomenda-se o uso do enxaguante bucal

antimicrobiano associado à terapia antibiótica, controle da dor e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrectomia pouco traumática. E no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrectomia com a terapia antibiótica e analgésica⁴. Recentemente, sugeriu-se que o paciente portador de ONB tratado cirurgicamente pode se beneficiar com a infusão local de plasma rico em plaquetas (PRP) de origem autóloga, o que possivelmente pode reduzir o risco de recorrências locais⁵.

Este trabalho aborda um caso sem precedentes, em que descreve-se a recidiva de uma osteonecrose mandibular, após o debridamento cirúrgico e a infusão de PRP, em uma paciente que posteriormente foi submetida à radioterapia de cabeça e pescoço para tratamento de uma reincidência de um mieloma múltiplo (MM).

Relato de caso

Paciente do gênero feminino, 74 anos, foi submetida a tratamento de MM no ano de 2010, e como terapêutica foi prescrito um bisfosfonato de terceira geração de uso endovenoso (ácido zoledrônico), mensalmente, durante 12 meses. Após 3 anos, a paciente foi submetida a uma exodontia. Decorrido 3 meses do procedimento cirúrgico houve o surgimento de uma lesão na região da extração, diante disso o cirurgião-dentista responsável pelo procedimento encaminhou a paciente para atendimento especializado no Serviço de Estomatologia do Centro Universitário de Anápolis com hipótese de diagnóstico de úlcera idiopática.

Na Faculdade de Odontologia de Anápolis, foi realizado anamnese, constatando-se o uso prévio de bisfosfonatos. Durante o exame físico intrabucal, observou-se exposição óssea na região posterior do rebordo alveolar direito (Figura 1, A). Ao ser questionada a paciente relatou que essa lesão estava presente há mais de 2 meses e era assintomática. Para avaliação do sítio envolvido solicitou-se um exame radiográfico panorâmico observando-se imagem radiopaca desfocada exibindo áreas radiolúcidas irregulares no corpo da mandíbula do lado direito, evidenciando a área de sequestro ósseo (Figura 1, B).

Pela presença de úlcera e supuração, e exposição óssea há mais de 8 semanas, o presente quadro foi classificado como sendo uma ONB estágio I, de acordo com a classificação da AACOM publicada em 2014⁴.

Baseado nessa apresentação clínica, optou-se pela realização do debridamento superficial da área de sequestro ósseo associada à infusão de plasma rico em plaquetas (PRP). Antecedendo o procedimento cirúrgico foi solicitado exames pré-operatórios; nestes constatando-se a presença de leucopenia e plaquetopenia, tornando inoportuna a cirurgia para remoção e tratamento da lesão naquele momento. Diante disso foi solicitado o parecer de um médico hematologista.

Após a compensação da paciente foi indicada a sequestrectomia do osso necrótico. Para realizar a cirurgia, primeiramente, foi feito o debridamento do tecido e exposição do sequestro ósseo, seguido de exérese do osso necrótico (Figura 1, C) e síntese. Após esse procedimento foi aplicada uma dose de PRP no local da lesão para auxílio no reparo da ferida cirúrgica (Figura 1, D). Em seguida, os fragmentos teciduais removidos foram encaminhados para exame histopatológico. Os cortes histológicos revelaram a presença de tecido ósseo não-viável, caracterizado pela ausência de osteócitos em lacuna e linhas de aposição óssea. Quatro semanas após o procedimento cirúrgico a paciente apresentou um quadro clínico estável com cicatrização satisfatória (Figura 2).

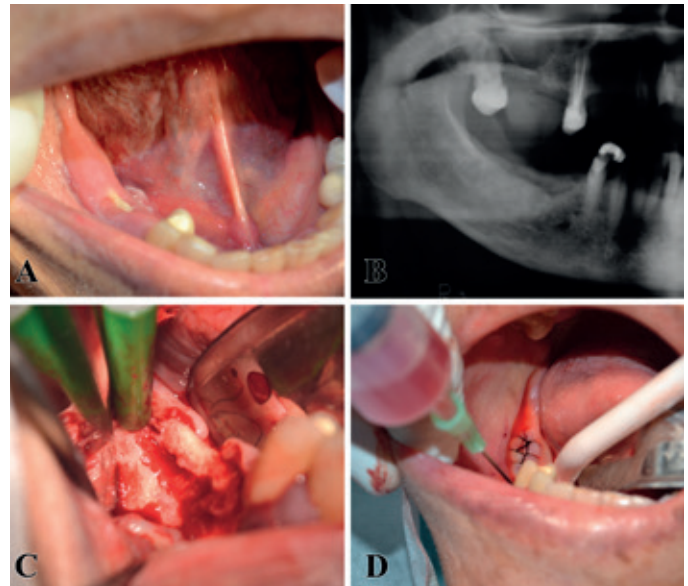


Figura 1 - A, Osso exposto na região de rebordo alveolar inferior do lado direito; B, Radiografia panorâmica evidenciando a área do sequestro ósseo na região de corpo da mandíbula do lado direito; C, exposição cirúrgica do sequestro ósseo seguido da exérese do osso necrótico; D, Infusão de PRP no local da lesão para auxílio no reparo da ferida cirúrgica.

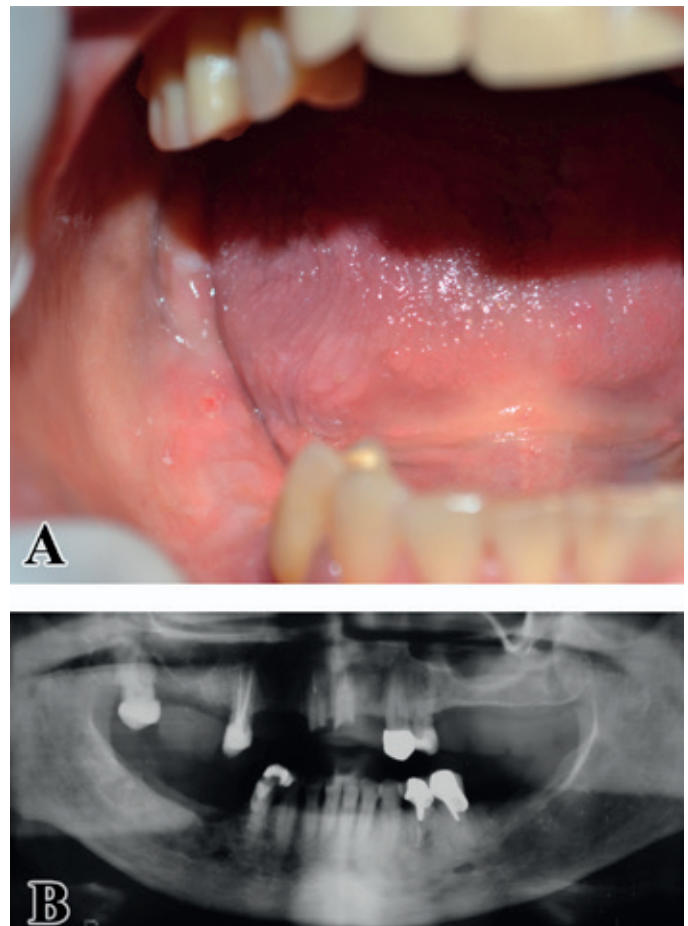


Figura 2 - A, Apresentação clínica 4 semanas após do procedimento cirúrgico, demonstrando um quadro clínico estável com cicatrização satisfatória; B, Osso mandibular exibindo aspectos de normalidade.

Dez meses após a sequestrectomia a paciente apresentou um quadro significativo de dor na região craniana e facial, suge-

rindo o aparecimento de novas lesões de MM, sendo indicada radioterapia de cabeça e pescoço para tratamento das lesões. Decorrido 4 meses, a paciente retornou a clínica relatando dor, com quadro infeccioso representado pela presença de fístula extrabucal, e fazendo uso de amoxicilina associada a clavulanato de potássio. Na avaliação clínica constatou-se a recidiva da osteonecrose em estágio avançado (estágio III) no rebordo alveolar do lado direito (Figura 3, A-B), impossibilitando a remoção cirúrgica devido ao estado debilitado ao qual se encontrava a paciente. Diante disso foi realizada irrigação com clorexidina 0,12 % no procedimento clínico e prescrito a mesma para uso diário 4 vezes ao dia, sendo reforçada a importância da manutenção da antibióticoterapia prescrita pela equipe médica. Após 1 mês da utilização da solução anti-séptica a lesão mostrou ligeira melhora, sem sinais de agravamento, inclusive com o reparo das fístulas na região extrabucal (Figura 3, C). Está sendo realizado o acompanhamento periódico com avaliação clínica e radiográfica visando determinar a necessidade de alteração da conduta clínica.

DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são potentes medicamentos inibidores da reabsorção óssea e amplamente utilizados para o tratamento de diferentes doenças ósseas ou suas complicações^{5, 6}, incluindo a osteoporose, doença de Paget, MM, câncer de próstata, câncer de mama e outras neoplasias que apresentam metástase óssea⁷⁻¹¹. Por reduzir a velocidade da reabsorção óssea, os bisfosfonatos são eficazes na prevenção de metástases ósseas e na redução da hipercalemia causada por tumores malignos¹². Uma das complicações mais expressivas da terapia com bisfosfonatos é a ONB¹⁰, sendo originalmente descrita por Marx em 2003¹³. A extração dentária tem sido elencada como o principal fator desencadeante^{6, 14}, entretanto existem relatos de casos de ONB com manifestação aparentemente de forma espontânea^{15, 16}.

O tratamento da ONB ainda é bem discutido e amplo, variando desde a utilização de agentes antimicrobianos tópicos e/ou sistêmicos, debridamento cirúrgico ou até a ressecção cirúrgica⁴. No presente relato foi ilustrado o tratamento cirúrgico associado à infusão de PRP de um caso de ONB mandibular classificado no estágio I (AACOM, 2014)⁴, no qual obteve-se resultados satisfatórios num período de 10 meses após o tratamento. Destaca-se que existem evidências na literatura que o debridamento cirúrgico associado a terapia com PRP pode auxiliar no tratamento da ONB, reduzindo drasticamente o risco de recorrência⁵.

A terapia com PRP consiste em coletar componentes ativos do sangue que geram um alto concentrado de plaquetas, sendo este rico em substâncias fundamentais para o processo de reparo, como citocinas, quimiocinas, e fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas – PDGF; Fator de crescimento transformante beta – TGF- β ; Fator de crescimento epidérmico – EGF; e Fator de crescimento endotelial vascular – VEGF)^{5, 17}. Acredita-se assim, que a infusão de um grande concentrado de fatores de crescimento no local da lesão possa favorecer o processo de reparo ósseo¹⁷.

De acordo com Del Fabbro et al⁵. (2015), se levarmos em consideração que o principal objetivo do tratamento de pacientes com ONB é a preservação da qualidade de vida, pelo controle da dor, controle de infecções e na prevenção de novas áreas de



Figura 3 - A, Recidiva clínica da osteonecrose (estágio III) no rebordo alveolar do lado direito; B, Radiografia panorâmica exibindo imagens sugestivas de adelgaçamento ósseo e osteólise; C, Visão extrabucal exibindo melhora do quadro clínico (reparo das fístulas extrabucal) 1 mês após a utilização de solução anti-séptica.

necrose¹⁸, presume-se que qualquer meio adicional empregado para aumentar o índice de reparo da ferida óssea, e que conseqüentemente, influenciem na qualidade de vida do paciente, merecem atenção da literatura. Dessa forma, acredita-se que, inicialmente, com o tratamento proposto, atingiu-se essa meta.

Entretanto, no presente relato, descreveu-se também o reaparecimento de lesões orais possivelmente agravadas pela radioterapia de cabeça e pescoço, empregada para o tratamento de lesões cranianas recorrentes de MM. Vale ressaltar que a concomitância da ação dos bisfosfonatos e da radioterapia sob o osso não foram avaliados até a presente data. Apesar das limitações inerentes ao presente relato de caso, acredita-se que os sinais de melhora clínica que perduraram por mais de 10 meses após o debridamento superficial do osso necrótico são indicativos que outros fatores possam estar envolvidos na recidiva neste caso de osteonecrose, inclusive, se levarmos em consideração que o reaparecimento ocorreu após a radioterapia de cabeça e pescoço sem a realização de nenhum procedimento cirúrgico na região.

Apesar do seu mecanismo de desenvolvimento ainda não ter sido esclarecido¹⁹, acredita-se que a ONB seja em decorrência de um comprometimento nos osteoclastos, levando estas células à apoptose, prevenindo a renovação óssea, resultando em necrose dos ossos trabecular e cortical^{20,21}. Já osteorradionecrose (ORN), em consequência da radioterapia para tratamento de neoplasias malignas, ocorre a redução do potencial de vascularização do tecido ósseo, com conseqüente hipovascularização, e condição de hipóxia, afetando a atividade celular, a formação de colágeno e a capacidade de reparo do tecido, podendo levar à necrose². Ambos processos podem gerar uma perda de viabilidade do tecido ósseo, e em conjunto, possivelmente, influenciam sobremaneira na severidade e na persistência dessas lesões ósseas. Esse potencial agravamento pode explicar a ocorrência de uma lesão ainda mais severa no caso recidivante, agora apresentando dor e fístula extrabucal. Pela severidade apresentada, e pelo fato da paciente encontrar-se sistemicamente comprometida, optou-se pelo tratamento com clorexidina a 0,12% para bochecho diário e terapia com amoxicilina e clavulanato de potássio, sendo os procedimentos cirúrgicos reservados para um momento mais oportuno²².

A ONB e a ORN apresentam características clínicas semelhantes, dentre elas elencam-se a presença de tecido ósseo necrótico exposto na cavidade bucal, dor e supuração. Além disso, ambas podem ser desencadeadas pela extração dentária, como descrito no presente caso. Por apresentarem características semelhantes, a diferenciação entre a ONB e ORN se dá apenas pela história de uso ou não de bisfosfonatos, e a terapia ou não por radiação. No entanto, alguns estudos apontam que é possível fazer uma distinção histológica entre as duas alterações^{2,20}.

De acordo com um estudo conduzido por Marx e Tursun²⁰ (2012), a ONB e a ORN apresentam microscopicamente a presença de osso necrótico com lacunas de osteócitos vazias. Contudo, essas lesões diferem-se no que tange a etiopatogenia, e como reflexo, nas seguintes características histológicas: A ONB é caracterizada pela presença de espaço medular e lacuna de Howship vazios, periosteio ativo, e na ausência de osteoclastos. Logo a ORN é diferenciada pela presença de estroma colágeno hipocelular, espaço medular hipovascular e periosteio

não-viável.

Na lesão recorrente do presente caso, não foi possível avaliar histologicamente a associação entre a ONB e ORN devido a impossibilidade de verificação das características histológicas supracitadas em um fragmento tão diminuto. Outra fator que não permitiu esta análise foi a impossibilidade de se realizar um procedimento cirúrgico com finalidade terapêutica, o que também oportunizaria a obtenção de amostra mais significativa.

Devido as manifestações apresentadas após a radioterapia, acredita-se que o presente caso trouxe a tona a discussão sobre a concomitância da ação dos bisfosfonatos e da radioterapia sob os ossos gnáticos. Isto posto, acredita-se ser lícito a realização de estudos que abordem os desdobramentos de casos sincrônicos de ONB e ORN em pacientes oncológicos, inclusive no que se refere ao tratamento dessas lesões, pois podem comprometer marcadamente a qualidade de vida do paciente e o sucesso da terapia anti-neoplásica.

REFERÊNCIAS

- Ikeda K, Takeshita S. Factors and mechanisms involved in the coupling from bone resorption to formation: how osteoclasts talk to osteoblasts. *J Bone Metab* 2014 Aug;21(3):163-7.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006 Mar;35(3):155-60.
- 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 Nov;63(11):1567-75.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 Oct;72(10):1938-56.
- Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015 Jan;51(1):62-74.
- Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg* 2015 Mar 9 [Epub ahead of print].
- Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Treatment strategies for skeletal complications of cancer. *Cancer Biol Ther* 2006 Sep;5(9):1074-7.
- Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6258s-63s.
- Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2009 Jul-Aug;15(5):483-93.
- Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2015 Jun;40(4):303-9.
- Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, et al. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015 Apr 7 [Epub ahead of print].

12. Arantes HP, Silva AG, Lazaretti-Castro M. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2015 Mar;54(2):206-12.
13. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Sep;61(9):1115-7.
14. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):508-14.
15. Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013 Sep;116(3):287-92.
16. Campisi G, Compilato D, Angelo I, Lo Muzio L, Colella G. Spontaneous bisphosphonate-related osteonecrosis of the left hemi-mandible: similarities with phossy jaw. *Indian J Dent Res* 2012 Sep-Oct;23(5):683-5.
17. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004 Jan;91(1):4-15.
18. Allen MR, Ruggiero SL. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014 Jan-Feb;29(1):e45-57.
19. Touyz LZ. Bisphosphonate osteo-necrosis of the jaws [BRONJ], from defective function of oral epithelial intercellular junctions? *Med Hypotheses* 2015 May;84(5):474-6.
20. Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012 Mar;41(3):283-9.
21. Yamamoto-Silva FP, Bradaschia-Correa V, Lima LA, Arana-Chavez VE. Ultrastructural and immunohistochemical study of early repair of alveolar sockets after the extraction of molars from alendronate-treated rats. *Microsc Res Tech* 2013 Jun;76(6):633-40.
22. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 Jan 22 [Epub ahead of print].

ABSTRACT

The natural bone remodeling process occurs mediated by osteoblasts and osteoclasts. Disturbances in this process may lead to osseous changes as osteonecrosis. Osteonecrosis is caused by several factors, including local and systemic factors, highlighting the use of drugs or radiation. The Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is characterized by the presence of an exposed necrotic bone in the oral cavity for more than 8 weeks in patients treated with this drug, with no history of being subjected to radiotherapy. Osteoradionecrosis (ORN), as a result of radiotherapy, reduces the vascularization potential of bone, affecting cellular activity, the collagen formation and the capacity of tissue

repair, leading to necrosis. As signs and symptoms of BRONJ and ONR is described: intense pain, edema, paresthesia, infection, ulceration, soft tissue and radiographic changes. Because they have similar characteristics, clinical differentiation between the BRONJ and ORN is given only by the history of bisphosphonates intake. This study aimed to discuss an unprecedented case in which was described a mandibular osteonecrosis relapse, after surgical debridement and the PRP infusion, in a patient who has subsequently submitted to radiotherapy for the treatment of a recurrence of multiple myeloma (MM) in head and neck region.

Keywords: Osteonecrosis, bisphosphonates, Osteoradionecrosis, Multiple Myeloma.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Brunno Santos de Freitas Silva
Curso de Odontologia do Centro Universitário de Anápolis
UniEVANGÉLICA - Av. Universitária Km. 3,5
Cidade Universitária -
Anápolis - GO CEP: 75083-515
email: brunno@usp.br