

ESTUDO RETROSPECTIVO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS SEM EXPOSIÇÃO ÓSSEA CLÍNICA

Retrospective study of osteonecrosis of maxillars associated with the use of biphosphonates without clinical bone exposure

Mariane Peixe¹

Marcos Martins Curi²

Beethoven Estevão Costa³

Daniel Henrique Koga⁴

Camila Lopes Cardoso⁵

¹Graduada em Odontologia pela Universidade Do Sagrado Coração- USC/BAURU, SP, Brasil.

²Mestre e doutor em Oncologia Bucal; Chefe da equipe de Estomatologia do Departamento de Oncologia do Hospital Santa Catarina São Paulo.

³Cirurgião-Dentista, Fundação Universidade de Itaúna-UIT, Itaúna, MG. Mestrando em Ciências da Reabilitação HRAC/USP, Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil.

⁴Mestre e doutor em Oncologia Bucal; Cirurgião Dentista da equipe de Estomatologia do Departamento de Oncologia do Hospital Santa Catarina São Paulo.

⁵Professora Doutora, Departamento de Cirurgia, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, São Paulo.

Recebido em: 09/10/2018

Aceito em: 14/12/2018

PEXE, Mariane *et al.* Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

RESUMO

Introdução: a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMMBF) é uma complicação bucal importante. Com o relato de casos clínicos atípicos, os quais apresentaram a OMMBF, o rompimento da mucosa bucal adjacente se encontrou ausente, levantou-se discussão sobre essa variante clínica. **Objetivo:** avaliar casos de osteonecrose medicamentosa dos maxilares (OM), sem exposição óssea clínica, diante da escassez de investigações sobre essa variante clínica. **Metodologia:** Após o parecer favorável do Comitê de Ética, foram avaliados, retrospectivamente, 35 prontuários e exa-

mes radiográficos de pacientes com o diagnóstico de OM. Foram incluídos no estudo somente os casos de OM sem exposição óssea clínica e excluídos os pacientes que foram tratados através de radioterapia de cabeça e pescoço, além dos que apresentaram exposição óssea clínica. Através dos prontuários selecionados, foram coletadas as seguintes informações: idade e gênero do paciente, tipo de doença sistêmica, tipo de bisfosfonato, tempo de uso do bisfosfonato, forma de administração do medicamento. Análise radiográfica foi realizada utilizando radiografia panorâmica. Os maxilares foram divididos em sextantes para avaliação da presença de: osteólise, sequestro ósseo, esclerose óssea, reação periosteal, anormalidades na lâmina dura, presença de fratura patológica. **Resultados:** apenas cinco pacientes foram incluídos neste estudo, sendo todos oncológicos e do gênero feminino. A idade média foi de 57.6 meses, o tipo de bisfosfonato foi o Zometa, administrado de forma intravenosa, com o tempo médio de 114 meses. Com relação ao estudo radiográfico, esclerose óssea foi a alteração mais encontrada, seguida de osteólise e anormalidades da lâmina dura. A mandíbula foi mais afetada que a maxila. **Conclusão:** através deste estudo, foi concluído que pacientes com OM associada ao uso de bisfosfonatos, sem exposição óssea, apresentaram alterações radiográficas importantes, enfatizando a importância de uma análise radiográfica criteriosa em pacientes que fazem o uso de drogas antirreabsortivas, na tentativa de prevenir ou diagnosticar precocemente as alterações ósseas.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bisfosfonatos. Aspectos clínicos. Radiografia panorâmica.

ABSTRACT

Introduction: *osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates (OMMBF) is an important oral complication. With the report of atypical clinical cases, which presented the OMMBF with absent rupture of the adjacent oral mucosa raised discussion about this clinical variant.* **Objective:** *the aim of this study was to evaluate cases of Medication-related osteonecrosis of the jaw (OM) without clinical bone exposure, given the paucity of research on this clinical variant.* **Methods:** *following the favorable decision of Ethics Committee, it was evaluated, retrospectively, medical records and panoramic radiographs of patients diagnosed with OM. The study included only cases of OM without clinical bone exposure. Patients treated by head and neck radiation therapy or presenting clinical*

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo
da osteonecrose dos
maxilares associada ao
uso de bisfosfonatos sem
exposição óssea clínica.
SALUSVITA, Bauru, v. 37,
n. 4, p. 867-878, 2018.

bone exposure were excluded. Through the selected records were collected the following information: age and gender of the patient, type of systemic disease, type of bisphosphonate, time of use and its administration. Radiographic analysis was performed using panoramic radiograph. The jaws were divided into sextants to assess the presence of: osteolysis, bone sequestration, bone sclerosis, periosteal reaction, abnormalities in the lamina dura, presence of pathological fracture. Results: only five patients were included in this study, all of oncological and female. The average age was 57.6 months, the type of bisphosphonate Zometa was administered intravenously with the average time of 114 months. Regarding the radiographic study, bone sclerosis was the most frequent finding, followed by osteolysis and abnormalities of the lamina dura. The mandible was more affected than the maxilla. Conclusion: through this study, it was concluded that patients with OM without bone exposure, present significant radiographic changes, emphasizing the importance of radiographic analysis in patients who make use of antiresorptive drugs in an attempt to prevent or diagnose early bone changes.

Keywords: *Osteonecrosis. Bisphosphonate. Clinical features. Radiographic findings.*

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMMBF) é uma complicação bucal importante, descrita inicialmente em 2003 (RUGGIERO *et al.*, 2014), a qual tem sido amplamente investigada nos aspectos clínicos, imaginológicos e microscópicos, a fim de estabelecer maior nível de evidência científica sobre sua patofisiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Considerando as últimas atualizações científicas recomendadas pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), em 2014, a nomenclatura da OMMBF mudou para osteonecrose medicamentosa dos maxilares (OMM), pois outras drogas têm demonstrado este tipo de complicação bucal, especialmente relacionada às terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas (RUGGIERO *et al.*, 2014).

No ano de 2008, alguns autores relataram o surgimento de casos clínicos atípicos, os quais apresentaram a OMMBF, porém o rompimento da mucosa bucal adjacente se encontrou ausente, levantando uma discussão sobre essa variante clínica. Diante dessa atipia clínica, o diagnóstico se tornou desafiador e, em muitos casos, essa forma

oculta clinicamente pode influenciar no seu prognóstico. Portanto, é essencial considerar a queixa inicial do paciente e/ou como essa variação interfere em sua qualidade de vida (RUGGIERO *et al.*, 2010); também é importante observar manifestações nos ossos maxilares, como aumento da densidade da lamina dura, osteólise difusa, aumento da radiopacidade da área envolvida, formação de sequestros ósseos e até fratura patológica na região da lesão, mantendo a característica principal que é a não exposição óssea na boca. Esses tipos de manifestações só podem ser confirmados através de exames por imaginológicos (FEDELE *et al.*, 2010).

Diante disso, o objetivo desse estudo foi avaliar retrospectivamente casos de OMMBF sem exposição óssea.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após a submissão e aprovação deste trabalho pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (Protocolo: 1045.228), foram selecionados os prontuários dos pacientes diagnosticados e/ou tratados de OMMBF, pertencentes ao Serviço de Estomatologia do Centro de Oncologia do Hospital Santa Catarina, na cidade de São Paulo, desde o ano de 2003 a 2016.

Foram incluídos no estudo somente aqueles casos de OMMBF que não apresentaram exposição óssea ao meio bucal. Além disso, foram excluídos do estudo os pacientes que foram tratados através de radioterapia de cabeça e pescoço para que fosse descartada a possibilidade de osteorradionecrose.

Dos prontuários foram coletados dados sobre idade e gênero do paciente, tipo de doença sistêmica, tipo de bisfosfonato, tempo de uso do bisfosfonato e forma de administração do medicamento.

Para a análise radiográfica, foram utilizadas radiografias panorâmicas dos prontuários selecionados. As análises foram feitas por um avaliador após o treinamento. A coleta dos achados radiográficos foi registrada numa tabela para o exame de cada paciente. O ambiente de análise foi escuro e as radiografias panorâmicas foram avaliadas em negatoscópio apropriado, no Laboratório de Imaginologia da USC, Bauru, ou monitor com alta resolução para as imagens digitalizadas.

Os maxilares foram divididos em sextantes (regiões anterior e posterior esquerda e direita da mandíbula e maxila). Foi avaliada a presença de: de área osteolítica, erosão no osso cortical, sequestro ósseo, esclerose óssea, reação periosteal, anormalidades na lâmina dura, presença de fratura patológica. Os achados foram coletados numa tabela previamente impressa.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo
da osteonecrose dos
maxilares associada ao
uso de bisfosfonatos sem
exposição óssea clínica.
SALUSVITA, Bauru, v. 37,
n. 4, p. 867-878, 2018.

RESULTADOS

Foram obtidos 35 prontuários referentes aos pacientes com OMM-BF. Entretanto, apenas 05 prontuários foram incluídos neste estudo cujos dados de idade e gênero, tipo de doença sistêmica, tipo de bisfosfonato, tempo de uso do bisfosfonato e forma de administração do medicamento foram registradas na tabela 1.

Tabela 1 - Dados dos pacientes após análise dos prontuários.

Paciente	Idade	Gênero	Doença	Tipo BF	Tempo (meses)	Administração
1	54	Feminino	Câncer	Aredia/Zometa	84	Intravenoso
2	54	Feminino	Câncer	Zometa	108	Intravenoso
3	49	Feminino	Câncer	Zometa	18	Intravenoso
4	64	Feminino	Câncer	Zometa	72	Intravenoso
5	67	Feminino	Câncer	Zometa	288	Intravenoso

Fonte: elaborada pela autora.

Foram analisadas 05 radiografias panorâmicas. As alterações/sex-
tantes mais frequentes encontrados através desse exame radiográfico
foram: osteólise, anormalidades na lâmina dura e esclerose óssea (Ta-
bela 2). Todos os achados foram registrados na tabela 2 (Anexo B).

Tabela 2 - Frequência de alterações por sextantes, registradas nos
pacientes.

Alterações	n
Osteólise	23
Anormalidade na lâmina dura	19
Esclerose óssea	12
Erosão cortical	6
Fratura patológica	0
Sequestro ósseo	0
Reação periosteal	1
Total	61

Fonte: elaborada pela autora.

Analisando os sextantes, observamos que a região posterior da mandíbula, correspondente aos sextantes 4 e 6, a mais afetada pelas alterações radiográficas (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das alterações radiográficas segundo a localização no sextante.

Sextante	n
1	11
2	7
3	6
4	14
5	10
6	13
Total	61

Fonte: elaborada pela autora.

Foram selecionadas algumas radiografias, utilizadas neste estudo, para ilustrar as alterações encontradas (Figuras 1 a 3). A reação periosteal, encontrada em apenas um paciente, foi melhor evidenciada pela tomografia computadorizada de feixe cônico (Figura 4).

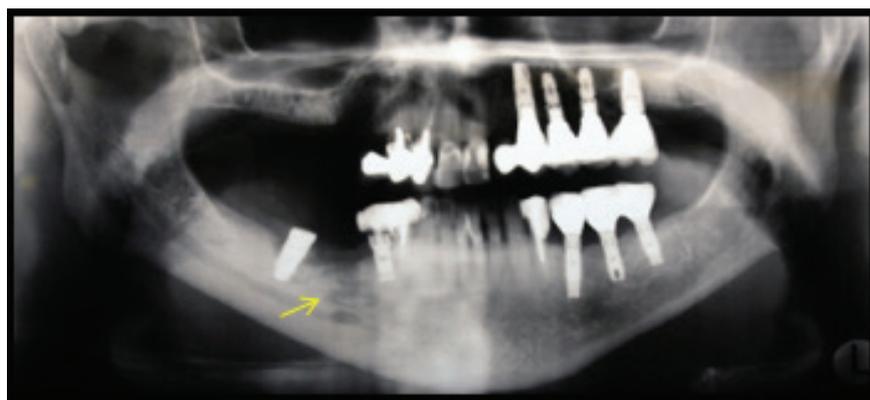


Figura 1 - Radiografia panorâmica demonstrando áreas de osteólise.

Fonte: elaborada pela autora.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo
da osteonecrose dos
maxilares associada ao
uso de bisfosfonatos sem
exposição óssea clínica.
SALUSVITA, Bauru, v. 37,
n. 4, p. 867-878, 2018.

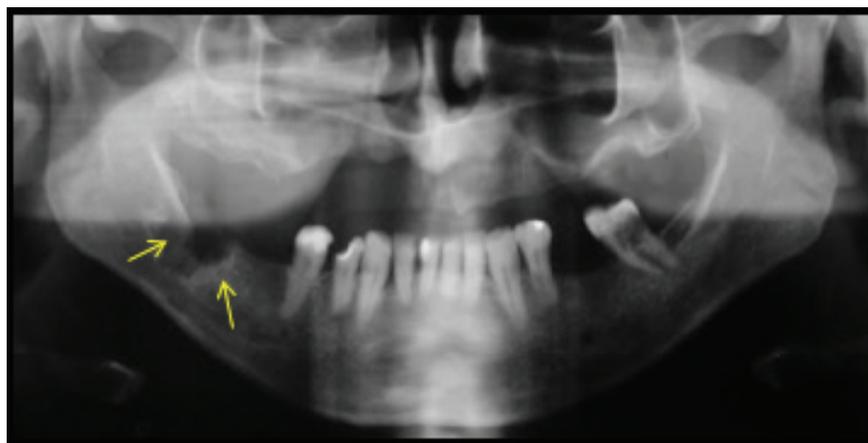


Figura 2 - Radiografia panorâmica demonstrando áreas de osteólise e esclerose óssea.

Fonte: elaborada pela autora.

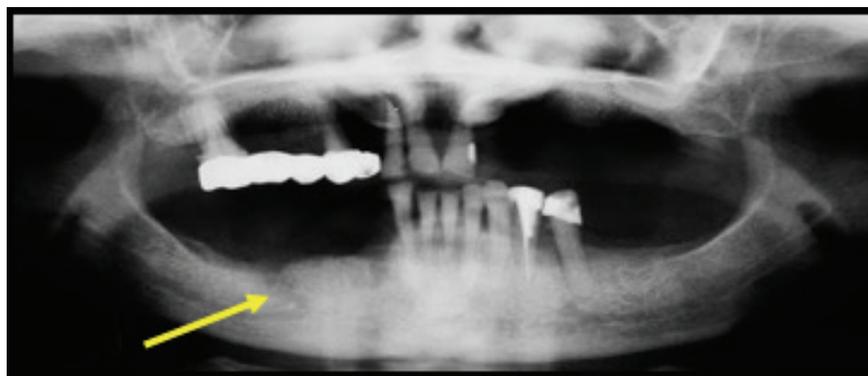


Figura 3 - Radiografia panorâmica demonstrando um sequestro ósseo.

Fonte: elaborada pela autora.

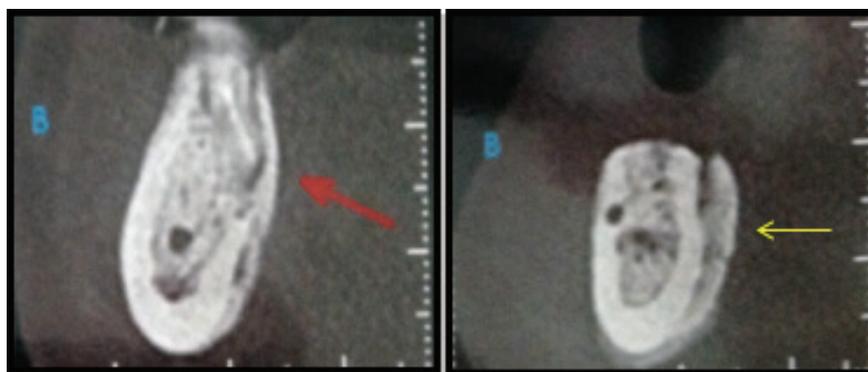


Figura 4 - Reconstruções parassagittais de uma tomografia computadorizada de feixe cônico demonstrando áreas de reação periosteal.

Fonte: elaborada pela autora.

DISCUSSÃO

Em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (RUGGIERO *et al.*, 2014) modificou algumas particularidades da classificação do estágio clínico da OMMBF (RUGGIERO *et al.*, 2014), considerando os aspectos radiográficos. O estágio 0 ficou caracterizado pela ausência de evidências clínicas de osso necrótico, porém achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomatologia. A partir do estágio 1, a exposição de tecido ósseo necrótico se tornou constante até o estágio 3, o qual representa maior significância clínica, considerando a sintomatologia e as complicações presentes, como fratura patológica, fístula orocutânea, comunicação bucosinusal e osteólise difusa, estendendo-se até a base da mandíbula (RUGGIERO *et al.*, 2014; MARX *et al.*, 2003).

Essa atualização clínica se deu, principalmente, após a casos de OMMBF (sem exposição óssea ao meio bucal) serem publicados na literatura a partir de 2008 (RUGGIERO *et al.*, 2014; PATEL *et al.*, 2012; JUNQUEIRA *et al.*, 2008; HOEFERT *et al.*, 2010; MAWARDI *et al.*, 2009; FEDELE *et al.*, 2010; BAGAN *et al.*, 2012; LERMAN *et al.*, 2013; FEDE *et al.*, 2013). Apesar de não ter a característica principal, que seria a presença de osso exposto, essa variante clínica geralmente apresenta algum sinal ou sintoma importante nos ossos maxilares, os quais são confirmados através de exames de imagem. Nos últimos anos, a grande discussão relacionada à OMMBF foi a dificuldade de estádiá-la, considerando a variante clínica de não exposição óssea. Autores encontraram muitas dificuldades para estádiar essa entidade considerando a classificação proposta por Ruggiero em 2006 (JUNQUEIRA *et al.*, 2008). A partir destes relatos iniciais, outros autores também publicaram novos casos de OMMBF sem exposição óssea, sugerindo uma revisão da classificação estabelecida previamente, uma vez que esses casos seriam classificados erroneamente como estágio “0”, porém com alterações imaginológicas e sintomas de OMMBF estádios “1”, “2” e “3” (JUNQUEIRA *et al.*, 2008).

Dentro deste contexto, o conhecimento dos sinais imaginológicos da OMMBF, particularmente dos aspectos radiográficos na radiografia panorâmica, que é um exame mais acessível e, frequentemente, utilizado como exame complementar, é de fundamental importância para o correto diagnóstico precoce de alterações e, consequentemente, tratamentos mais adequados e com melhores prognósticos.

Os achados imaginológicos da OMMBF que foram descritos na literatura são: espessamento ou anormalidades da lâmina dura, esclerose óssea, osteólise, erosão dos ossos corticais adjacentes, presença

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo
da osteonecrose dos
maxilares associada ao
uso de bisfosfonatos sem
exposição óssea clínica.
SALUSVITA, Bauru, v. 37,
n. 4, p. 867-878, 2018.

de sequestros ósseos, reação periosteal, desorganização do trabeculado medular, alvéolos de dentes recém extraídos com remodelação atrasada, fratura patológica (ROCHA *et al.*, 2012; TREISTER *et al.*, 2009; HUTCHINSON *et al.*, 2010; ARCE *et al.*, 2009).

No presente trabalho, a proposta foi investigar os aspectos radiográfico e clínico de pacientes com diagnóstico de OMMBF, sem exposição óssea clínica. Foram investigados 35 pacientes portadores de OMMBF, porém somente 05 pacientes se enquadraram nos critérios de inclusão. Dentre os pacientes selecionados para este estudo, todos apresentaram algum tipo de alteração analisado na radiografia panorâmica. A alteração mais prevalente dentro desta amostra foi a osteólise, seguida das anormalidades da lâmina dura e esclerose óssea. Outros estudos (TREISTER *et al.*, 2009; STOCKMANN *et al.*, 2010) revelam a esclerose óssea como a mais frequente. Autores também relatam uma relação positiva entre o aumento no grau de esclerose óssea com a gravidade clínica da doença (PHAL *et al.*, 2007). Na doença avançada, a evidência radiográfica de estreitamento do canal mandibular também foi relatada (PHAL *et al.*, 2007). Estes achados radiográficos muitas vezes não apresentam nenhum sinal ao exame clínico, nem sintomatologia, o que justifica uma avaliação radiográfica complementar.

No presente trabalho a mandíbula foi a região mais afetada, corroborando com a literatura (ROCHA *et al.*, 2012; TREISTER *et al.*, 2009; RUGGIERO *et al.*, 2014). É importante ressaltar que a mandíbula apresenta condições anatômicas que contribuem para o desenvolvimento dessas alterações e, conseqüentemente, a OMMBF, pois apresenta menor vascularização e maior densidade óssea.

Por fim, através do objetivo deste estudo, os autores deixam uma mensagem aos cirurgiões-dentistas sobre os aspectos de diagnóstico da OMMBF. Quando houver necessidade de atendimento odontológico, é recomendado investigar cuidadosamente os exames de imagem de um paciente que fez ou faz uso de drogas antirreabsortivas, como os bisfosfonatos, no intuito de diagnosticar precocemente as alterações ósseas, prevenindo o desenvolvimento da OMMBF. Considerando a relação custo-benefício, a radiografia panorâmica ainda é o exame mais solicitado para uma avaliação inicial dos ossos maxilares na Odontologia e, foi demonstrado neste estudo, que esse exame permite o diagnóstico de alterações ósseas importantes nos casos de OMMBF. Quando o paciente apresentar alterações significativas como a osteólise, o ideal é solicitar uma tomografia computadorizada de feixe cônico para avaliar com acurácia a extensão e gravidade do caso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, pode ser concluído que os pacientes diagnosticados com OMMBF, sem exposição óssea clínica, apresentam alterações importantes como osteólise, anormalidades da lâmina dura e esclerose óssea. Os pacientes que fazem ou fizeram o uso de bisfosfonatos via endovenosa e que necessitam de atendimento odontológico devem ser submetidos a um exame radiográfico detalhado dos ossos maxilares.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo
da osteonecrose dos
maxilares associada ao
uso de bisfosfonatos sem
exposição óssea clínica.
SALUSVITA, Bauru, v. 37,
n. 4, p. 867-878, 2018.

REFERÊNCIAS

ARCE, K. *et al.* Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Portland, v. 67, n. 5, p. 75-84, 2009.

BAGAN, J. V. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Study of the staging system in a series of clinical cases. **Oral Oncology**, Oxford, v. 48, n. 8, p. 753–757, 2012.

FEDE, O. D. *et al.* Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: A retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v. 24, n. 8, p. 784–790, 2013.

FEDELE, S. *et al.* Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. **The American Journal of Medicine**, London, v. 123, n. 11, p. 1060–1064, 2010.

HOEFERT, S. *et al.* Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. **Clinical oral investigations**, Recklinghausen, v. 14, n. 3, p. 271-284, 2010.

JUNQUERA, L.; GALLEGO, L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Oviedo, v. 66, n. 7, p. 1516-1517, 2008.

LERMAN, M. A. *et al.* Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. **Oral oncology**, Boston, v. 49, n. 9, p. 977-983, 2013.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Oviedo, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MAWARDI, H. *et al.* Sinus Tracts—An Early Sign of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Boston, v. 67, n. 3, p. 593–601, 2009.

PATEL, S. *et al.* Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. **Oral diseases**, Los Angeles, v. 18, n. 7, p. 625-632, 2012.

PHAL, P. M. et al. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **American Journal of Neuroradiology**, Parkville, v. 28, n. 6, p. 1139-1145, 2007.

ROCHA, G. C. M. A. et al. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, Belém, v. 114, n. 5, 2012.

RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Lake Success–NY, v. 1218, n. 1, p. 38–46, 2010.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Lake Success–NY, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014.

STOCKMANN, P. et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. **Clinical Oral Investigations**, Erlangen, v. 14, n. 3, p. 311–317, 2010.

TREISTER, N. et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral diseases**, Boston, v. 15, n. 1, p. 88-92, 2009.

PEXE, Mariane *et al.*
Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica. *SALUSVITA*, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.