



## Osteonecrose mandibular associada ao uso de medicamentos: relato de caso

### Medication-related osteonecrosis of the jaw: case report

Yuri Barbosa Alves<sup>1</sup>; Ávilla Pessoa Aguiar<sup>2</sup>; Fábio Correia Sampaio<sup>3</sup>; José Wilson Noletto<sup>3</sup>;  
Júlio Leite de Araújo Júnior<sup>4</sup>; Thalles Moreira Suassuna<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba – Brasil

<sup>2</sup>Acadêmica de Odontologia no Instituto de Educação Superior da Paraíba, João Pessoa – Paraíba - Brasil

<sup>3</sup>Professor do curso de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba - Brasil

<sup>4</sup>Residente de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB, João Pessoa – Paraíba - Brasil

<sup>5</sup>Mestrando de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba - Brasil

Autor e endereço para correspondência:

Yuri Barbosa Alves – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde - Campus I, Sala discente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia. João Pessoa, PB - Brasil – CEP: 58051900. e-mail: yuri\_jp\_@hotmail.com.

---

#### Resumo

**Introdução:** A osteonecrose na mandíbula é descrita como uma complicação intra-oral importante e caracterizada pelo desenvolvimento inesperado de osso necrótico na cavidade oral. Esta condição é comumente encontrada associada ao uso crônico de Bisfosfonatos (BPs) que são medicamentos de meia-vida longa e exercem ação anti-reabsorvente inibindo o desenvolvimento do progenitor osteoclástico (OCL) e perturbando a sua função. **Relato de caso:** Paciente IFCS, 61 anos, gênero feminino, faioderma, com história médica de artrite reumatoide e uso de Alendronato de Cálcio por via oral semanalmente há cinco anos para prevenção de osteoporose. Clinicamente observamos área de exposição óssea com cerca de 2 cm na região alveolar de molares inferiores esquerdos, compatível com osteonecrose, sem supuração evidente. A região era sensível e ligeiramente sangrante à manipulação. Não havia comprometimento extra-oral. A conduta terapêutica instituída foi o tratamento cirúrgico para remoção do bloco ósseo necrosado (sequestrectomia), desbridamento ósseo subjacente e fechamento do sítio cirúrgico por primeira intenção. **Conclusão:** O manejo da osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos permanece controverso, este caso relata o manejo da osteonecrose pela abordagem cirúrgica e destaca o papel da cirurgia ressecável, que proporcionou um desfecho favorável.

**Descritores:** Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos, Rebsorção óssea, Extração Dentária.

---



## Abstract

**Introduction:** Osteonecrosis in the mandible is described as an important intraoral oral complication characterized by the unexpected development of necrotic bone in the oral cavity. This condition is commonly found associated with the chronic use of bisphosphonates (BPs), which are long-acting drugs and exert anti-resorptive action, inhibiting the development of the osteoclastus progenitor (OCL) and disrupting its function. **Case report:** Patient IFCS, 61 years old, female, fair skin, with medical history of rheumatoid arthritis and weekly oral use of calcium alendronate for osteoporosis prevention. Clinically we observed area of bone exposure with about 2 cm in the alveolar region of left lower molars, compatible with osteonecrosis, without evident suppuration. The region was sensitive and slightly bleeding from handling. There was no extra-oral involvement. The therapeutic approach was the surgical treatment for removal of the necrotic bone block (sequestrectomy), underlying bone debridement and surgical site closure by first intention. **Conclusion:** The management of osteonecrosis related to the use of medications remains controversial, this case reports the management of osteonecrosis by the surgical approach and highlights the role of resectable surgery, which provided a favorable outcome.

**Keywords:** Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Bone Resorption, Tooth Extraction.

## Introdução

A osteonecrose na mandíbula é descrita como uma complicação intra-oral importante e definida pelo desenvolvimento inesperado de osso necrótico na cavidade oral e é caracterizada pela exposição óssea que pode ser sondada por uma fístula intra ou extra-oral na região maxilofacial e que persistem por > 8 semanas. Esta condição é comumente encontrada associada ao uso crônico de Bisfosfonatos (BPs) que são medicamentos de meia-vida longa, que constituem uma variável determinante para sua potência residual de forma “não ativa” no tecido ósseo após o tratamento ter sido interrompido. De fato, a meia-vida dos BPs em circulação é bastante curta, variando de 30 minutos a 2 horas, no entanto, uma vez incorporados ao tecido ósseo, podem persistir por mais de 10 anos, dependendo do tempo de rotatividade do esqueleto<sup>1</sup>.

Drogas que combatem a reabsorção óssea, drogas antirreabsortivas (DA), interferem no metabolismo ósseo com o objetivo de diminuir a remodelação óssea anormal e/ou o aumento da reabsorção óssea. As drogas antirreabsortivas, apesar das diferenças nos seus mecanismos de ação, em geral, diminuem a remodelação e reabsorção óssea inibindo a diferenciação e a função normal dos osteoclastos (OCLs) e/ou aumentam sua apoptose. As DAs são, portanto, mais



comumente utilizadas no tratamento da osteoporose e malignidades esqueléticas primárias e metastáticas, para prevenir eventos como fraturas e limitar a dor e a disseminação metastática, também são usados em doenças menos frequentes, como doença óssea de Paget e osteogênese imperfeita<sup>2</sup>.

Os bisfosfonatos (BPs) são fármacos comumente usados para o tratamento de doenças ósseas reabsortivas, como mieloma múltiplo, metástase óssea, osteoporose primária e secundária e doença óssea de Paget, exercendo ação anti-reabsorvente inibindo o desenvolvimento do progenitor OCL e perturbando a função OCL (isto é, recrutamento, adesão e atividade), enquanto também reduzem a vida útil do OCL; também foi sugerido um efeito inibidor direto sobre os osteoblastos<sup>2</sup>.

Os BPs foram introduzidos na medicina por volta de 1960 como derivados de inorgânicos endógenos. pirofosfato (PPI), uma substância com uma ligação POP química que é bem conhecida por sua atividade biológica em interferir com a dissolução e precipitação do fosfato de cálcio, o principal componente do osso mineralizado. São classificados em dois grupos: bisfosfonatos não contendo nitrogênio (por exemplo, etidronato e clodronato) e bisfosfonatos contendo nitrogênio (por exemplo, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato)<sup>3</sup>.

A via de administração influencia a captação esquelética dos BPs e, portanto, indiretamente a dose; especificamente, administrados por via intravenosa (IV) (pamidronato e zoledronato) estão ligados em quantidades muito grandes e são usados principalmente no tratamento de neoplasias malignas e doença óssea de Paget, e apenas em extensão limitada para o tratamento da osteoporose, enquanto BPs administrados por via oral (por exemplo, alendronato e risedronato) são ligados em quantidades significativamente menores (<1% dos BPs administrados por via oral é absorvido pelo trato gastrointestinal) e são predominantemente usados no tratamento da osteoporose e raramente, em alguns tipos de câncer, para a prevenção de osteoporose secundária<sup>3</sup>.

Recentemente, outra opção de tratamento para osteoporose tem sido a administração oral de ranelato de estrôncio (SrR), que - embora os mecanismos exatos de ação não sejam completamente compreendidos - parece interferir no metabolismo ósseo diminuindo a diferenciação de progenitores OCL e a atividade do OCL aumentando sua apoptose, enquanto também aumenta a diferenciação de progenitores de osteoblastos (OB) e a atividade de OB e sobrevivência<sup>4</sup>.



Atualmente, a condição é denominada “osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação”, para refletir o fato de que lesões semelhantes podem estar associadas a várias drogas antirreabsortivas e não exclusivamente aos bisfosfonatos.

O objetivo deste trabalho é descrever um caso de um paciente que fazia uso crônico de Bifosfonato e foi submetida a exodontia sendo acometida por Osteonecrose no osso mandíbular, bem como revisar os principais aspectos de prevenção e tratamento desta doença.

### **Relato de Caso**

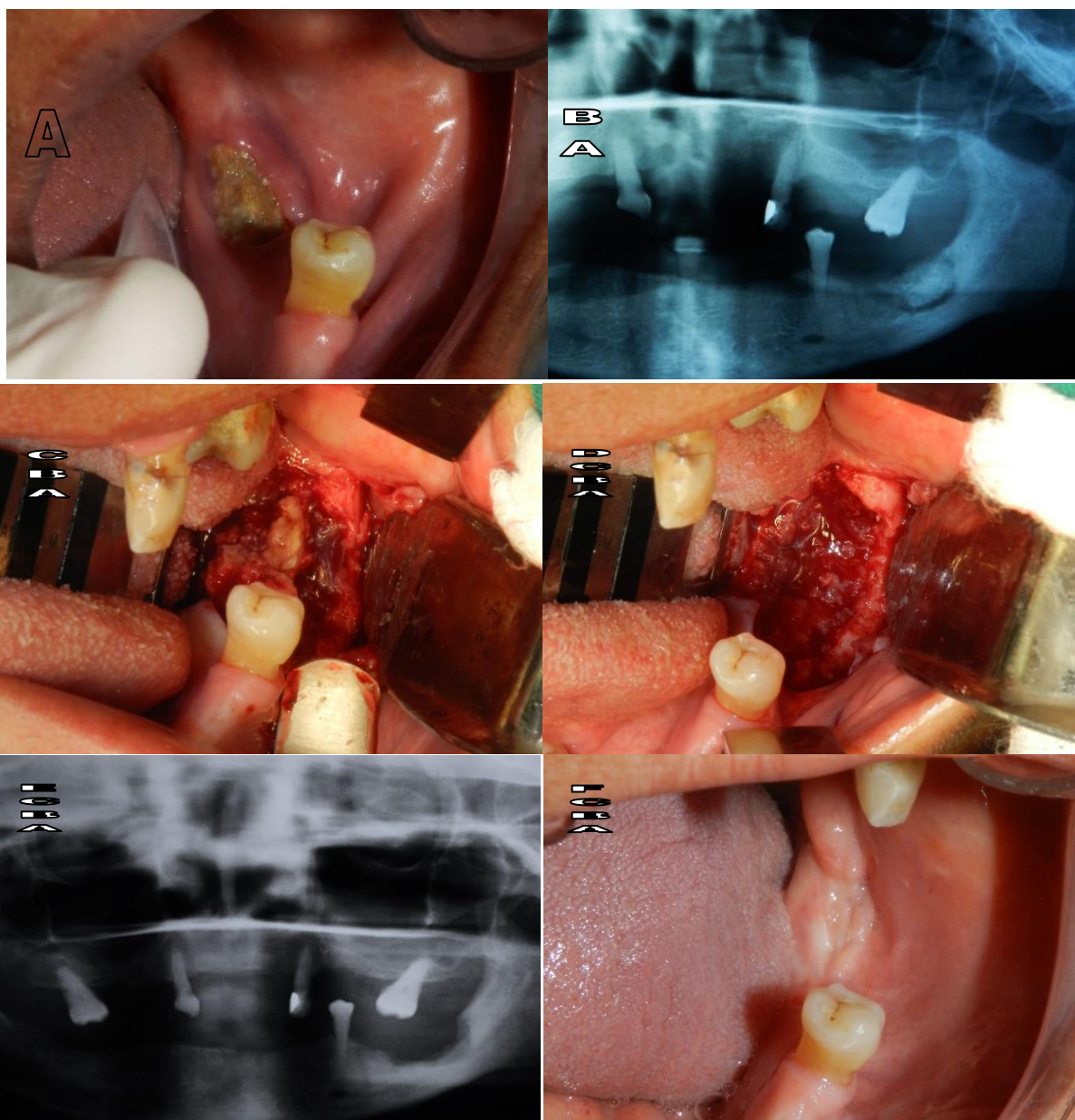
Paciente IFCS, 61 anos, gênero feminino, faioderma, com história médica de artrite reumatoide e uso de Alendronato de Cálcio por via oral semanalmente há cinco anos para prevenção de osteoporose. A mesma apresentou-se ao Ambulatório de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Getúlio Vargas, Recife - PE, com queixa de dor leve a moderada e constante em região de corpo mandibular esquerdo, com tempo de evolução impreciso e relatando sentir odor fétido oriundo da cavidade oral. A paciente relatou ter passado por extração dentária na região há cerca de um ano e que na época não houve complicações.

Clinicamente observamos área de exposição óssea de cerca de 2 cm na região alveolar de molares inferiores esquerdos, sem supuração evidente. A região era sensível e ligeiramente sangrante à manipulação. Não havia comprometimento extra-oral.

Raio X panorâmico dos maxilares evidenciou imagem radiopaca no rebordo alveolar limitada por halo radiolúcido, sugerindo haver sequestro ósseo.

A conduta terapêutica instituída foi o tratamento cirúrgico para remoção do bloco ósseo necrosado (sequestrectomia), desbridamento ósseo subjacente e fechamento do sítio cirúrgico por primeira intenção. Após a cirurgia a paciente apresentou boa evolução, sem complicações e exibindo remissão dos sintomas.

O espécime foi enviado para análise histopatológica a qual apontou áreas de necrose óssea e osteomielite crônica inespecífica.



**A)** Aspecto clínico intra-oral inicial da paciente. Exposição de osso necrótico em corpo mandibular. **B)** Radiografia Panorâmica dos maxilares evidenciando área radiopaca circundada por halo radiolúcido sugestivo de sequestro ósseo e plano de clivagem. **C)** Aspecto clínico trans-operatório após acesso cirúrgico para sequestrectomia e desbridamento ósseo. **D)** Aspecto clínico trans-operatório após remoção do osso necrosado e desbridamento do osso remanescente. Presença de sangramento (desejável) na mandíbula. **E)** Radiografia panorâmica dos maxilares após procedimento cirúrgico, exibindo corpo de mandíbula com defeito na área onde havia a necrose. Continuidade da mandíbula preservada. **F)** Aspecto clínico pós-operatório (2 meses). Ausência de áreas de exposição óssea e boa cicatrização da mucosa na área abordada.



## Discussão

A osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos é uma complicação relativamente rara, mas potencialmente grave e debilitante. Consiste na destruição óssea progressiva na região maxilofacial de pacientes expostos ao tratamento com medicamentos associados ao risco de osteonecrose, na ausência de um tratamento prévio com radiação<sup>5</sup>.

O diagnóstico da osteonecrose associado ao uso de medicamentos baseia-se na história patológica e farmacológica do paciente e nas características clínicas e radiológicas da destruição óssea progressiva (exposta e não exposta).

A epidemiologia e a patogênese da osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos ainda não são claras. Pode ser causado pela falta de suprimento vascular, remodelação e regeneração óssea. O principal problema na osteonecrose relacionado ao uso de medicamento é a incapacidade dos osteoclastos em remover, reparar ou conter áreas de osso doente ou que tenha cumprido sua vida útil, de forma que a capacidade de adaptação funcional do tecido ósseo é diminuída<sup>6</sup>.

Embora a fisiopatologia da osteonecrose associada ao uso de medicamentos não tenha sido totalmente explicada, várias hipóteses têm sido propostas: remodelação óssea alterada ou supressão da reabsorção óssea, inibição da angiogênese, microtraumas constantes, imunossupressão do paciente, deficiência de vitamina D, toxicidade dos tecidos moles por BPs e inflamação ou infecção<sup>7</sup>.

Vários estudos descreveram a via IV de administração e procedimentos dento-alveolares como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose relacionado ao uso de medicamentos<sup>8</sup>.

Os bifosfonatos orais estão associados a essa complicação, mas com uma faixa de incidência muito menor (0,001% a 4%) quando comparadas aos BPs IV (4,1% a 18,6%)<sup>9</sup>.

A extração dentária é considerada a intervenção responsável pela maioria dos casos de osteonecrose da mandíbula associado ao uso de medicamentos, e alguns autores relatam que ela é observada em até 69% dos casos, enquanto Lodi et al (2010) relatam até 86%. Esses estudos corroboram que o que foi descrito no caso em questão, no qual a osteonecrose possivelmente se deu devido à extração dentária associada ao uso de BPs<sup>10</sup>.

Em relação aos exames complementares o mais utilizado é a radiografia panorâmica, que nos estágios iniciais não fornece informações, porém, posteriormente, áreas radiotransparentes e



radiopacas são vistas, relacionadas ao seqüestro ósseo e até à destruição óssea (osteólise). Já a tomografia computadorizada e a ressonância magnética permitem um diagnóstico precoce e estabelecem a verdadeira extensão da osteonecrose (estágio clínico)<sup>6</sup>.

A realização de culturas microbiológicas e antibiograma, para avaliação de outras alterações sistêmicas durante o diagnóstico é recomendada<sup>12</sup>.

A biópsia óssea só será feita se houver suspeita de lesão direta da doença (neoplasia) que levou ao uso IV do BF<sup>6</sup>.

A determinação sérica do telopeptídeo c-terminal do colágeno tipo I (CTX) não é preditivo do desenvolvimento de osteonecrose no nível individual, mas pode identificar aqueles pacientes que estão em zona de risco<sup>12</sup>:

- SiCTX <100pg / ml = alto risco.
- SiCTX entre 100-150pg / ml = risco moderado.
- SiCTX > 150pg / ml = risco abaixo.

As opções de tratamento atualmente, se dividem em duas categorias: abordagens não-cirúrgica e cirúrgica. Abordagens não cirúrgicas incluem enxágue antimicrobiano tópico, administração oral ou intravenosa de antibióticos e esquemas de combinação com terapia com pentoxifilina e tocoferol (vitamina E) ou teriparatida, enquanto as opções de tratamento cirúrgico incluem desbridamento e ressecções marginais, segmentares ou totais<sup>13</sup>.

Procedimentos cirúrgicos dentoalveolares eletivos devem ser evitados em pacientes com osteonecrose estabelecida, pois a área cirúrgica pode levar a uma nova área de osso necrótico exposto. Outras modalidades terapêuticas utilizadas em alguns casos, são: oxigênio hiperbárico, plasma rico em plaquetas com fatores de crescimento e laser de baixa potência<sup>5</sup>.

Compararam os resultados do tratamento cirúrgico e da terapia antibacteriana a longo prazo e concluíram que a osteonecrose associada ao uso de medicamentos pode ser indicado de forma mais eficaz apenas por terapia não cirúrgica de longo prazo. Da mesma forma, outros estudos, relataram que, a longo prazo, a antibioticoterapia proporcionou melhores desfechos em termos de controle da dor e prevenção da progressão da lesão quando comparada ao tratamento cirúrgico, relatando desfechos desfavoráveis e recomendando que a cirurgia seja realizada apenas em casos resistentes<sup>14-15</sup>.

Outros autores defendiam que a cirurgia pode causar danos adicionais ao osso e resultar em áreas de osteonecrose secundária nas margens cirúrgicas. Eles também propuseram que essa



recaída no pós-operatório pode causar ainda mais exposição óssea e, eventualmente, piorar os sintomas<sup>16</sup>.

No entanto, ao contrário desses achados, uma revisão atual da literatura também revela resultados favoráveis do tratamento cirúrgico das lesões. Relatou uma taxa de cicatrização completa de 17,9% nos locais da osteonecrose em pacientes que receberam apenas tratamento não-cirúrgico, em comparação a uma taxa de cura de 64,7% em pacientes que receberam tratamentos cirúrgicos.

Observando essa diferença significativa, os autores observaram que o tratamento cirúrgico produz melhores resultados em comparação ao tratamento não-cirúrgico isolado. Além disso, no presente estudo, a maioria dos pacientes que receberam tratamento cirúrgico (90,4%) alcançou a cura sem intercorrências, enquanto os dois pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias também melhoraram, após um procedimento cirúrgico secundário<sup>17</sup>.

Em um estudo retrospectivo, foi uma taxa de cura completa de 87% nos pacientes tratados com ressecção marginal. Foram tratadas 95 lesões com cirurgia ressecatória e relataram cura satisfatória com resolução dos sintomas em 91,6% dos pacientes. As diferenças marcantes nessas taxas de sucesso podem ser atribuídas as diferenças na extensão da cirurgia realizada no manejo da osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos<sup>18-19</sup>.

Enfatizando o papel da terapia cirúrgica agressiva, a eliminação adequada das lesões só pode ser alcançada através de medidas cirúrgicas extensas, enquanto modalidades de tratamento mais conservadoras, como curetagem óssea, podem fornecer apenas medidas paliativas em vez de uma cura real das lesões. O presente estudo concorda com a conduta, sendo o tratamento de escolha realizado na paciente<sup>19</sup>.

Tão importante quanto conseguir a resolução da doença com a eliminação do osso exposto, a erradicação da infecção ativa e a cobertura da mucosa, a reconstrução do defeito residual desempenha um papel fundamental no fornecimento de uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

## **Conclusão**

O manejo da osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos permanece controverso, embora abordagens terapêuticas em busca de métodos efetivos tenham sido propostas na literatura. A natureza debilitante da doença freqüentemente requer manejo imediato. Portanto, a





experiência acumulada de autores e instituições continua sendo uma valiosa fonte de informação, que pode ser validada apenas com mais experiência. Para atender a esse objetivo, este caso relata o manejo da osteonecrose e destaca o papel da cirurgia ressecável, que proporcionou aos autores um desfecho favorável.

## Referências

1. Sigua-Rodriguez E, da Costa Ribeiro R, de Brito A, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa J. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*. 2014;2014:1-5.
2. Baron R, Ferrari S, Russell R. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-692.
3. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29(18):54-92.
4. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008;42(1):129-138.
5. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Research International*. 2018;2018:2684924.
6. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval A. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014;40(3):143-148.
7. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015;27(4):489-496.
8. E. Gaudin, L. Seidel, M. Bacevic, E. Rompen, and F. Lambert, "Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Clinical Periodontology*. 2015; 42(10):922–932.
9. M. J. Heufelder, J. Hendricks, T. Remmerbach, B. Frerich, A. Hemprich, and F. Wilde, "Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(6):429-435.
10. M. Mozzati, V. Arata, and G. Gallesio, "Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy," *Oral Oncology*. 2012; 48(9):817–821.



11. G. Lodi, A. Sardella, A. Salis, F. Demarosi, M. Tarozzi, and A. Carrassi, "Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010; 68(1):107–110.
12. Shin W, Kim C. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(4):174-181.
13. Williams WB, O’Ryan F. Management of medication- related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(4):517–525.
14. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, *et al*. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(4):473–477.
15. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, *et al*. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(1):46–53.
16. Spanou A, Lyritis G, Chronopoulos E, *et al*. Managementof bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis*. 2015;21(8):927–936.
17. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, *et al*. Bisphosphonates- 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(3):214–221.
18. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, *et al*. Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1288–1295.
19. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(4):655-657.