

Osteonecrose mandibular e o uso de bisfosfonato em paciente oncológico: relato de caso

Mandibular osteonecrosis and the use of bisphosphonate in an oncologic patient: case report

Osteonecrosis mandibular y uso de bisfosfonatos en un paciente oncológico: reporte de caso

Recebido: 21/09/2022 | Revisado: 03/10/2022 | Aceitado: 04/10/2022 | Publicado: 10/10/2022

Fernanda Teles Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7802-8930>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: fernandatelespereira@gmail.com

Laís Azevedo Lins de Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8967-018X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: laisalholanda@hotmail.com

Nathalia Melo de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-1698>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: nathaliammelo@hotmail.com

Cristiana de Lima Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5253-4838>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: q.marques@terra.com.br

Emanuel Dias Oliveira e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1010-704X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: emanuel.oliveira@upe.br

Aurora Karla de Lacerda Vidal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-2471>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: aurora.vidal@upe.br

Resumo

Relato de caso clínico de uma paciente que segue sob assistência médica oncológica em decorrência de neoplasia maligna bilateral da mama com metástase óssea e pulmonar bilateral, a qual desenvolveu osteonecrose mandibular de difícil manejo, relacionada a trauma oral protético e ao uso de bisfosfonato injetável. Esse estudo foi vivenciado no serviço de odontologia do Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco. Foi possível cuidar, favorecer e acompanhar a auto-resolução da necrose óssea mandibular durante dois anos, propiciando o conforto oral e a ausência de infecção, sem interrupção do tratamento antineoplásico hormonal; independentemente do procedimento inicialmente proposto de osteotomia periférica a ser realizado sob anestesia geral, ter sido recusado pela paciente e familiares. Foi respeitada a autonomia da paciente, e assim, foi utilizado o Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Oraís (POP-Oral), de Vidal, 2012, associado a terapia antibiótica e analgésica, por três meses, e depois permaneceu só com o POP-Oral e aplicações quinzenais de gel de clorexidina 0,2% até que ocorreu a expulsão espontânea do osso necrótico e excelente cicatrização. Atualmente, a paciente segue sob acompanhamento, permanecendo sem sintomatologia, ou, qualquer outra alteração oral. Conclui-se que o tratamento da osteonecrose dos maxilares é de grande complexidade, e ainda não existe um tratamento específico, mas é possível conter, evitar infecções e estabilizar a evolução das lesões ósseas, com o cuidado individualizado, equipe multiprofissional e exercício da bioética, na prática médica-odontológica, como pode ser verificado neste relato.

Palavras-chave: Osteonecrose; Bisfosfonatos; Odontologia; Oncologia; Bioética.

Abstract

Clinical case report of a patient who remains under medical oncology care due to bilateral malignant neoplasm of the breast with bilateral bone and lung metastasis, who developed difficult-to-manage mandibular osteonecrosis related to prosthetic oral trauma and the use of injectable bisphosphonates. This study was carried out in the dentistry service of the Oncology Center of the Oswaldo Cruz University Hospital of the University of Pernambuco. It was possible to take care of, favor and monitor the self-resolving of mandibular bone necrosis for two years, providing oral comfort and the absence of infection, without interruption of hormonal antineoplastic treatment; regardless of the initially proposed peripheral osteotomy procedure to be performed under general anesthesia, it was refused by the patient and family. The autonomy of the patient was respected, and thus, the Standard Operating Protocol for Oral Care (POP-

Oral), by Vidal, 2012, associated with antibiotic and analgesic therapy, for three months, and then remained only with POP-Oral and biweekly applications 0.2% chlorhexidine gel until spontaneous expulsion of necrotic bone and excellent healing occurred. Currently, the patient remains under follow-up, remaining without symptoms or any other oral alteration. It is concluded that the treatment of osteonecrosis of the jaws is of great complexity, and there is still no specific treatment, but it is possible to contain, avoid infections and stabilize the evolution of bone lesions, with individualized care, a multidisciplinary team and the exercise of bioethics, in medical-dental practice, as can be seen in this report.

Keywords: Osteonecrosis; Bisphosphonates; Dentistry; Oncology; Bioethics.

Resumen

Reporte de caso clínico de una paciente que permanece bajo atención médica oncológica por neoplasia maligna de mama bilateral con metástasis óseas y pulmonares bilaterales, quien desarrolló osteonecrosis mandibular de difícil manejo relacionada con traumatismos orales protésicos y uso de bisfosfonatos inyectables. Este estudio fue realizado en el servicio de odontología del Centro de Oncología del Hospital Universitario Oswaldo Cruz de la Universidad de Pernambuco. Se logró cuidar, favorecer y monitorear la auto-resolución de la necrosis ósea mandibular durante dos años, brindando confort bucal y ausencia de infección, sin interrupción del tratamiento hormonal antineoplásico; independientemente del procedimiento de osteotomía periférica propuesto inicialmente para ser realizado bajo anestesia general, el mismo fue rechazado por el paciente y la familia. Se respetó la autonomía del paciente, y así, el Protocolo Operativo Estándar de Cuidado Bucal (POP-Oral), de Vidal, 2012, asociado a terapia antibiótica y analgésica, durante tres meses, y luego se mantuvo solo con POP-Oral y quincenalmente. aplicaciones de gel de clorhexidina 0,2% hasta que se produjo la expulsión espontánea del hueso necrótico y una excelente cicatrización. Actualmente el paciente permanece en seguimiento permaneciendo sin síntomas ni ninguna otra alteración bucal. Se concluye que el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares es de gran complejidad, y aún no existe un tratamiento específico, pero es posible contener, evitar infecciones y estabilizar la evolución de las lesiones óseas, con atención individualizada, un equipo multidisciplinario y la ejercicio de la bioética, en la práctica médico-odontológica, como se puede apreciar en este informe.

Palabras clave: Osteonecrosis; Bisfosfonatos; Odontología; Oncología; Bioética.

1. Introdução

O conhecimento por parte dos cirurgiões-dentistas referente as indicações de medicamentos, possíveis relações com outras drogas e efeitos colaterais é de suma importância para a prática clínica odontológica, conforme destacou Araújo et al. (2019a, 2019b), e segue exemplificado neste artigo.

Neste contexto, encontram-se os bisfosfonatos, uma classe de medicamentos que têm como principal característica a diminuição da reabsorção óssea. Esses medicamentos são usados para tratamento de osteoporose e antineoplásico, quando há diagnóstico de mieloma múltiplo ou metástases ósseas, como por exemplo em metástases de mama e próstata. Informações sobre essa medicação foram bastantes difundidas nas últimas décadas, por provocarem como efeito adverso a osteonecrose dos maxilares (Filgueira et al., 2019).

Novas publicações têm reportado casos de osteonecrose após administração de outras composições farmacológicas, os não bifosfonatos: inibidores do RANK-L e antiangiogênicos. As pesquisas em oncologia têm dado ênfase à criação de drogas específicas para componentes tumorais, a fim de reduzir os efeitos nos tecidos saudáveis. Tais agentes farmacológicos integram as chamadas “terapias alvo moleculares”. Nesta categoria pode ser citado o Denosumabe, um não-bifosfonato, que bloqueia diretamente o ligante de RANK, inibindo o amadurecimento dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densitometria mineral óssea, sendo utilizado para tratamento de osteoporose e perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer (Barbosa & Hércules, 2020; Jardim, 2019).

A osteonecrose dos ossos gnáticos causada de forma traumática por uso de bisfosfonatos segue relatada na literatura, ocorrendo principalmente nos casos em que a via de administração da medicação é a endovenosa, como é na maioria dos casos de câncer em estágios avançados e/ou com metástases ósseas. Quando da administração oral desses medicamentos, o risco de desenvolver a osteonecrose é reduzido, e é indicado na maioria dos casos para o tratamento da osteoporose e osteopenia (Jesus et al., 2019).

O termo “osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos” é utilizado em casos de exposição óssea maxilar e/ou mandibular que não cicatrizam no período de oito semanas, em pacientes que não foram submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço, mas que fazem ou fizeram uso de medicamentos que inibem a reabsorção óssea, os quais possuem como efeito adverso o risco para o surgimento dessa patologia (Jesus et al., 2019; Sousa et al., 2018).

Dentre os fatores que podem potencializar o risco de desenvolvimento da necrose óssea maxilar, há que se considerar a potência do bisfosfonato, a via de administração, o tempo de uso da droga, o uso de álcool e/ou tabaco, os focos de infecção de origem odontogênica, a doença periodontal e os traumas em mucosa oral decorrentes, por exemplo, de próteses dentárias mal adaptadas e/ ou de trauma cirúrgico (Lacerda, 2019).

A literatura evidencia também, fatores relacionados ao estado geral do indivíduo como diabetes, uso de fármaco imunossupressor, como é o caso de pacientes sob tratamento com quimioterápicos antineoplásicos associado a intervenções traumáticas; não necessariamente apenas associados aos bisfosfonatos para o desenvolvimento dessa patologia. Todos esses fatores citados são relevantes para maior predisposição ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (Sousa et al., 2018; Duque et al., 2017).

Existem inúmeros protocolos terapêuticos, sendo eles invasivos ou conservadores para o tratamento da doença. Pois, ainda não há um tratamento específico para osteonecrose. A escolha do tratamento varia basicamente de acordo com o tamanho da exposição óssea e se há ou não presença de infecção secundária. Em casos iniciais da doença, não havendo infecção, o paciente em geral, apresenta-se assintomático. Porém, com a progressão da área exposta e/ou infecção secundária, a dor e o hálito fétido podem ser relatados (Jardim, 2019; Vilela-Carvalho et al., 2018).

Dessa forma, este artigo tem como objetivo relatar um caso de osteonecrose mandibular traumática de difícil manejo, mas que apresentou excelente resolução, e contribuir para o manejo de exposições ósseas mandibulares, onde ainda não há um protocolo consensual; bem como, favorecer uma melhor compreensão tanto do processo biológico quanto da bioética, os quais regem a prática médica-odontológica e seguem cuidadosamente descritos, neste caso (Yin, 2015).

2. Metodologia

É um relato de caso original, primário, contendo características importantes acerca do processo patológico, procedimentos realizados e sobre a participante (Estrela, 2018; Pereira et al., 2018; Bardin, 2010; Albrecht et al., 2005; Lakatos & Marconi, 2003).

No caso relatado a seguir, a participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), consentindo a divulgação de seu caso para fins acadêmicos. Este estudo integra projeto de pesquisa submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco e aprovado sob o parecer nº. 3.184.856. As fotos que ilustram o trabalho são do Acervo do Serviço de Odontologia do Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco – CEON-ODONTO/HUOC/UPE.

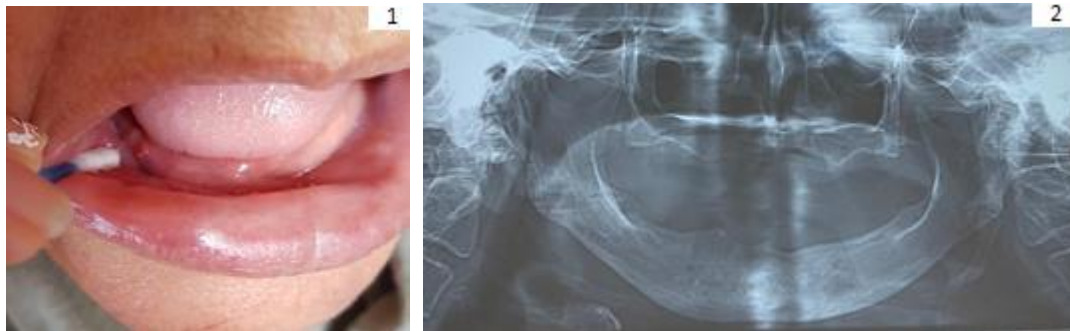
3. Relato de Caso

Paciente do gênero feminino, 73 anos, com síndrome do pânico, hipertensa e cardiopata grave (estágio IV), segue sob assistência médica, no Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (CEON/HUOC/UPE), em decorrência do diagnóstico de neoplasia maligna bilateral da mama (CID 10 - C50.9) com metástase óssea e pulmonar bilateral.

Foi realizada a mastectomia bilateral, quimioterapia, radioterapia e Ácido Zoledrônico (bisfosfonato) para tratamento e controle da doença. Atualmente está em tratamento hormonioterápico mensal (28/28 dias) com Fulvestranto. Foi encaminhada para o serviço de odontologia do CEON/HUOC/UPE pela equipe médica, no dia 30/03/2020, devido a uma queixa de dor e

“beliscado” na gengiva. Ao exame extraoral não foi identificada nenhuma anormalidade e intraoralmente foi observado higiene oral satisfatória, edentulismo, uso de prótese dentária total superior e inferior, e exsudato, na região mandibular, correspondente ao elemento dentário 44 ausente, associado a trauma protético (Figuras 1 e 2).

Figuras 1 e 2. Aspectos clínico e radiográfico, respectivamente, da lesão inicialmente observada em rebordo gengival mandibular direito (30/03/2020).



Fonte: Autores.

A Figura 1 exhibe o rebordo gengival inferior edêntulo, bastante reabsorvido, e a presença de pequena fístula exsudativa em região mandibular correspondente ao elemento dentário 44 que se encontra ausente. Na Figura 2, a imagem radiográfica panorâmica não exhibe indício de lise nem de condensação óssea na área correspondente ao achado clínico.

Em virtude da pandemia pelo Sars-Cov-2, considerando que o HUOC/UPE se tornou hospital de referência para o atendimento dos pacientes com Covid-19, a fim de evitar a exposição desnecessária da paciente, o cuidado foi realizado através da teleodontologia. Foi solicitada a suspensão do uso das próteses dentárias, prescrita dieta líquida e pastosa, evitando-se os alimentos ácidos e condimentados. Foi instituído o Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Orais (POP-Oral) (Vidal, 2012), através de bochechos diários com bicarbonato de sódio (8/8h), digluconato de clorexidina 0,12% (12/12h) e aplicação tópica de vitamina E oleosa (12/12h). Além disso, neste período foi prescrito Amoxicilina 500mg (8/8h, durante 7 dias) iniciando em 30/03/2020, Cefalexina 500mg (12/12h, por 14 dias) iniciando em 10/04/2020.

Aproximadamente após três meses da consulta inicial (Figura 3), observou-se no exame clínico intraoral a presença de exposição óssea compatível com osteonecrose na região média do rebordo alveolar direito da mandíbula, local referente a queixa inicial da paciente. Foi instituído então o Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Orais (POP-Oral) para o tratamento de necrose óssea (Vidal, 2012), através de bochechos diários com bicarbonato de sódio (8/8h), digluconato de clorexidina 0,12 % (12/12h) e água oxigenada a 10 volumes (12/12h) e nova prescrição antibiótica, Azitromicina 500mg (12/12h, por 15 dias).

Figura 3. Aspecto clínico de exposição óssea compatível com osteonecrose em rebordo alveolar direito mandibular (23/06/2020).

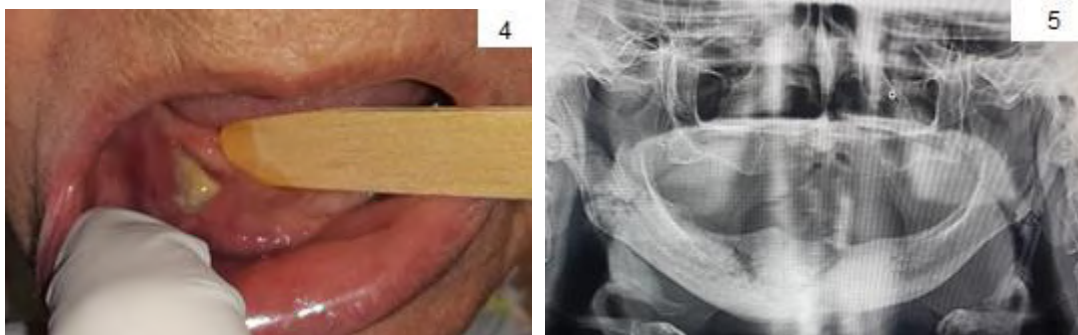


Fonte: Autores.

A Figura 3 exhibe pequena exposição óssea intraoral compatível com osteonecrose na região média do rebordo alveolar direito da mandíbula, local da queixa da paciente, associado a trauma local.

No seguimento (Figuras 4 e 5), a paciente relatou melhora na sintomatologia e foi analisada a possibilidade de fazer terapia fotodinâmica (PDT) e osteotomia periférica com o serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial do HUOC/UPE. Porém, como a paciente já tinha metástase óssea, conversou-se com sua médica oncologista para avaliar se os ossos gnáticos estavam acometidos pela metástase. Entretanto, em decorrência da impossibilidade de realizar exames de imagens para averiguar a existência de metástase óssea mandibular, devido a particularidades psicológicas da paciente, não foi realizada a PDT.

Figuras 4 e 5. Aspectos clínico e radiográfico, respectivamente, da progressão da osteonecrose mandibular assintomática (06/08/2020).



Fonte: Autores

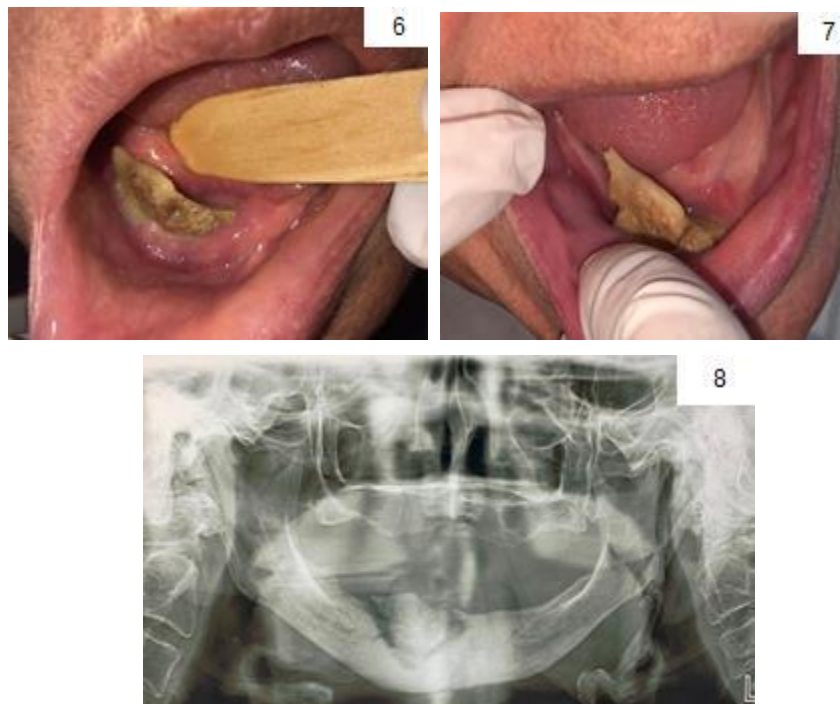
A Figura 4 evidencia o aumento da exposição óssea intraoral e progressão da osteonecrose mandibular, sem exsudato. Na Figura 5, através da radiografia panorâmica dos maxilares é possível observar o halo radiolúcido e a radiopacidade central caracterizando a progressão da osteonecrose em área correspondente aos achados clínicos.

A avaliação da equipe de cirurgia buco-maxilo-facial concluiu que o procedimento de osteotomia periférica deveria ser realizado sob anestesia geral em bloco cirúrgico, o que fez com que a paciente, junto a família, optasse por não o realizar, visto os riscos envolvidos. O respeito a autonomia da paciente caracteriza um sistema de saúde humanizado e constitui um dos principais desafios enfrentados pelos profissionais de saúde, mas a comunicação e a bioética são inseparáveis da prática

médica-odontológica. Assim, foi mantido o POP-Oral para o tratamento de necrose óssea (Vidal, 2012), associado a terapia antibiótica e analgésica se necessário.

Nas consultas posteriores, a despeito do aumento da área de exposição óssea mandibular intraoral e início da separação do sequestro ósseo confirmado radiograficamente (Figuras 6, 7 e 8), não havia alterações extraorais, e nem a paciente referia mais nenhuma sintomatologia dolorosa, nem foi identificado exsudato na região; portanto não foi prescrito mais nenhum antibiótico.

Figuras 6, 7 e 8. Aspectos clínico e radiográfico, respectivamente, da progressão da osteonecrose mandibular assintomática, separação contínua e espontânea do osso necrótico, no período de agosto de 2020 até dezembro de 2021.

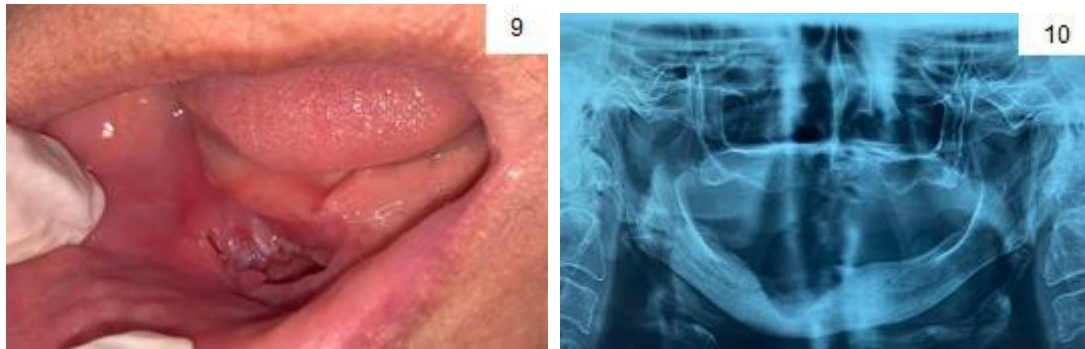


Fonte: Autores.

A Figura 6 evidencia o aumento da área de exposição óssea mandibular intraoral, com mobilidade clínica, mas sem exsudato. Na Figura 7 é possível visualizar a progressão da área de exposição óssea mandibular intraoral, mobilidade clínica e consequente separação óssea espontânea, sem exsudato. A Figura 8 através da radiografia panorâmica dos maxilares exibe o processo de separação do sequestro ósseo mandibular, onde a área radiopaca central circunscrita por área radiolúcida encontra-se deslocada e acima do rebordo gengival.

Foi mantido o POP-Oral para o tratamento de necrose óssea (Vidal, 2012), as revisões quinzenais com a aplicação tópica do gel de clorexidina 0,2%, até que ocorreu a expulsão espontânea do osso necrótico, em 02/12/2021, confirmada através da radiografia panorâmica (Figuras 9 e 10). Intraoralmente foi detectada excelente reepitelização (Figura 11). Atualmente, a paciente segue sob acompanhamento, permanecendo sem sintomatologia, ou, qualquer outra alteração oral. (Figuras 12 e 13).

Figuras 9 e 10. Aspectos clínico e radiográfico, respectivamente, após a expulsão espontânea da porção necrosada do osso (03/12/2021).



Fonte: Autores

A Figura 9 exibe o aspecto clínico intraoral do rebordo gengival inferior, correspondente a área de expulsão espontânea do osso necrótico, em fase de cicatrização por segunda intenção. A Figura 10 através da radiografia panorâmica dos maxilares exibe a ausência da porção óssea necrótica que foi expulsa naturalmente pelo organismo.

Figura 11. Aspecto clínico da reepitelização e excelente reparo da região após a expulsão espontânea do osso necrótico (17/03/2022).



Fonte: Autores

A Figura 11 exibe a excelente reepitelização, cicatrização por segunda intenção da área de rebordo gengival inferior após a expulsão natural do osso mandibular necrótico.

Figuras 12 e 13. Aspectos clínico e radiográfico (23/08/2022) após oito meses da expulsão espontânea da porção necrosada do osso mandibular.



Fonte: Autores.

A Figura 12 exhibe o aspecto clínico da excelente cicatrização ocorrida por segunda intenção e o desnivelamento do rebordo alveolar gengival inferior, resultante da expulsão do fragmento ósseo necrótico mandibular. A Figura 13 através da radiografia panorâmica dos maxilares mostra o excelente reparo e a ausência de osso necrótico na região mandibular.

Protocolos utilizados

1. Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Buco-Dentais (POP- Oral) para indivíduos sob terapia antineoplásica sem exposição óssea (Vidal, 2012):

- A) Escova dental infantil (cabeça pequena e cerdas macias).
- B) Creme dental infantil.
- C) Uso cuidadoso do fio ou fita interdental.
- D) Remover, higienizar com água e sabão, acondicionar em recipiente plástico com tampa as próteses dentárias, sob água. Higienizar as próteses dentárias 1 vez por semana com Corega Tabs (ver instruções).
- E) Bochechos com solução oral de bicarbonato de sódio a quantidade de 1/3 da colher de chá diluída em 1/2 copo com água, 3 vezes ao dia (8h/8h).
- F) Bochecho com solução oral de Clorexidina 0,12% a quantidade de 1/3 colher de chá diluída em 1/2 copo com água, 2 vezes ao dia (12/12h).
- G) Bochechos com suspensão oral de nistatina (Micostatin). Ver prescrição.
- H) Manter hidratação oral e labial.
- I) Usar protetor labial FPS 15 ou mais.
- J) Evitar alimentos duros, ácidos, condimentados, temperos, quentes ou gelados.

OBS. Acompanhamento e reavaliação semanal para ajustes individualizados.

2. Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Buco-Dentais (POP- Oral) para indivíduos sob terapia antineoplásica com exposição óssea (Vidal, 2012):

- A) Escova dental infantil (cabeça pequena e cerdas macias).
- B) Creme dental infantil.
- C) Uso cuidadoso do fio ou fita interdental.
- D) Remover, higienizar com água e sabão, acondicionar em recipiente plástico com tampa as próteses dentárias, sob água. Higienizar as próteses dentárias 1 vez por semana com Corega Tabs (ver instruções).
- E) Bochechos com solução oral de bicarbonato de sódio a quantidade de 1/3 da colher de chá diluída em 1/2 copo com água, 3 vezes ao dia (8h/8h).
- F) Bochecho com solução oral de Clorexidina 0,12% a quantidade de 1/3 da colher de chá diluída em 1/2 copo com água, 2 vezes ao dia (12/12h).
- G) Bochecho com solução oral de Água oxigenada 10 vol a quantidade de 1/3 da colher de chá diluída em 1/2 copo com água, 2 vezes ao dia (12/12h).
- H) Bochechos com suspensão oral de nistatina (Micostatin). Ver prescrição.
- I) Manter hidratação oral e labial.
- J) Usar protetor labial FPS 15 ou mais.
- K) Evitar alimentos duros, ácidos, condimentados, temperos, quentes ou gelados.

OBS. Acompanhamento e reavaliação semanal para ajustes individualizados.

4. Discussão

Os Bisfosfonatos (BFT), análogos do pirofosfato, são utilizados desde 1960 e atuam no mecanismo de reabsorção e remodelação óssea, com ação antiosteoclástica e antiangiogênica, ou seja, eles modificam a vascularização local e impedem a reabsorção óssea, através da apoptose e da diminuição do recrutamento dos osteoclastos, diminuindo o processo de remodelação óssea. Contudo, o processo de mineralização óssea continua tornando-o menos elástico e conseqüentemente mais frágil e quebradiço (Filgueira et al., 2019). Segundo a American Dental Association (ADA, 2006) esses fármacos têm sido a medicação mais prescrita no mundo para tratamento da osteoporose.

Apesar do aumento do uso dessas medicações, só em 2003 em um estudo realizado por Marx (2003) com pacientes que faziam tratamento com Pamidronato ou Zeledronato foi relatado pela primeira vez a osteonecrose dos maxilares induzida por BFT, demonstrando 36 casos de exposições dos ossos gnáticos (maxila e/ou mandíbula) decorrentes do efeito adverso grave dessas medicações. Dos quais, 29 casos de osteonecrose avascular na mandíbula, 5 casos na maxila e 2 casos em ambos os maxilares.

Semelhante a área acometida no caso clínico aqui relatado, a mandíbula é mais frequentemente acometida por essa patologia do que a maxila, na proporção de 2:1, por suas características anatômicas próprias, como a mucosa que recobre o osso mandibular ser menos espessa, principalmente em região de protuberâncias ósseas como tórus e linha milo-hioidea, aumentando o trauma ósseo durante a mastigação nessas regiões pela menor espessura da mucosa. Apesar da literatura evidenciar a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB), pelo seu mecanismo de ação no tecido ósseo, bem como pelas características anatômicas dos ossos maxilares, sua etiopatogenia permanece incerta até o momento (Dias et al., 2016; Brozoski et al., 2012).

Os ossos que compõem o sistema estomatognático estão inseridos num meio altamente contaminado (cavidade oral). Podendo estar “expostos” a esse meio oral através dos dentes e/ou periodonto, ou seja, em casos de infecções odontogênicas ou periodontais, que progridem e atingem os ossos. Esses fatores, somados aos traumas fisiológicos provocados pela mastigação e/ou próteses mal adaptadas, como neste caso, ou até traumas induzidos, juntamente com as características anatômicas da região e a diminuição do metabolismo ósseo, culminam em reparação inadequada, com necrose óssea e exposição do osso ao meio bucal (Dias et al., 2016; Zanata et al., 2014; Brozoski et al., 2012).

O risco de ONMB é dose dependente, ou seja, quanto mais tempo o indivíduo utilizar BFT terá mais chances de desenvolver osteonecrose dos maxilares. Pois essas medicações têm efeito cumulativo nos tecidos ósseos, e longa meia-vida plasmática, de aproximadamente 10 anos. A dose, bem como a via de administração endovenosa com aplicação mensal, por um período maior que três anos é mais frequente para o desenvolvimento da osteonecrose (Jesus et al., 2019). Ainda assim, há casos como relatado neste trabalho, que mesmo com menos tempo de uso da medicação endovenosa, cerca de 2 anos, há o desenvolvimento da ONMB.

No entanto, o uso crônico de bisfosfonatos por via oral, como em casos de pacientes portadores de osteoporose, também podem desenvolver essa lesão, porém com risco reduzido quando comparado aos injetáveis. Em geral, os bisfosfonatos administrados por via parenteral apresentam risco 10 vezes maior quando comparados aos administrados por via enteral (Sousa et al., 2019).

Além de menos frequente, a ONMB por BFT por via oral parece ser menos grave e responder melhor ao tratamento com suspensão da droga e debridamento cirúrgico (Grant et al., 2008). A informação de que a suspensão de BFT por três meses antes de cirurgias, sugerida pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2007) e ADA (2006), pode modificar o risco de o paciente desenvolver ONMB é controversa, devido a longa meia vida da medicação. Além disso, essa suspensão de medicação muitas vezes não é possível devido aos benefícios que a droga proporciona para o tratamento na prevenção de osteoporose e de metástases ósseas (Brozoski et al., 2012).

A associação dos BFT com fármacos antiangiogênicos como a talidomida e o bevacizumabe, bem como hormonioterapia, anti-inflamatórios esteroidais, quimioterápicos, terapia com eritropoietina, hemodiálise, hipotireoidismo, diabetes mellitus, obesidade; além de higiene oral insatisfatória, hábito de fumar, inflamação e infecção nas mucosas, trauma cirúrgico, pós exodontias, e por dispositivos orais mal ajustados e idade superior a 65 anos, como visto neste caso clínico, podem potencializar o risco de desenvolvimento dessa patologia. A condição também pode ocorrer espontaneamente (Jesus et al., 2019; Duque et al., 2017).

Por isso a importância da adequação buco-dental prévia ao tratamento antineoplásico e da comunicação entre a equipe oncológica e o cirurgião-dentista (CD), para prevenção de possíveis complicações que em muitos casos podem culminar em interrupção do tratamento. Os pacientes devem receber avaliação odontológica cuidadosa, incluindo exames radiográficos, e orientação quanto à possibilidade de desenvolvimento de ONMB. Em casos em que já existe a exposição óssea, a intervenção precoce pelo CD, resulta num melhor prognóstico (Brozoski et al., 2012). Como descrito, neste caso, a paciente relatou melhora na sintomatologia com o início do cuidado odontológico, e mesmo com o avanço da necrose óssea foi possível o controle local do quadro infeccioso, não resultando em maiores complicações nem interrupção do tratamento antineoplásico.

O tempo para o desenvolvimento de sintomatologia causada pela exposição óssea varia muito, podendo manter-se assintomática num período que varia de semanas a anos. Em geral, os sinais e sintomas estão correlacionados com a ausência ou presença de infecção. Entretanto, quando sintomáticas, podem apresentar dor, edema, eritema, ulcerações, sequestros ósseos, desconforto durante a mastigação, mobilidade dentária e perda da qualidade de vida (Duque et al., 2017).

O tratamento varia de acordo com o grau clínico da doença. Em estágios iniciais, consiste basicamente em métodos não invasivos, com descontaminação através da irrigação local com soluções antimicrobianas e adequação do meio bucal, para

cicatrização por primeira intenção. Em casos mais avançados, com sequestro ósseo, pode-se lançar mão de ressecção óssea, desbridamento, antibioticoterapia sistêmica preferencialmente com penicilinas, oxigenação hiperbárica; ainda, o laser de baixa potência também mostra eficácia para o tratamento (Jardim, 2019; Vilela-Carvalho et al., 2018).

No Caso Clínico aqui relatado, inicialmente, foi adotada conduta conservadora, e instituído o POP-Oral (Vidal, 2012) com a introdução dos bochechos de Bicarbonato de Sódio, Clorexidina 0,12%, Água Oxigenada 10 Vol. Com o avanço da ONMB, outras condutas seriam tomadas, porém, devido a impossibilidade da realização pelo quadro geral da paciente, como descrito no caso, optou-se pela manutenção do esquema que já estava sendo realizado.

Esses tratamentos nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico, por isso que a prevenção ainda é a melhor opção. O principal objetivo da atuação preventiva ou terapêutica é a preservação da qualidade de vida, controlando a dor e os quadros de infecção e prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose. O foco do tratamento de pacientes que recebem BFT endovenoso é minimizar a necessidade de procedimentos cirúrgicos, para com isso, diminuir o risco de ONMB. Portanto, os pacientes devem ser orientados quanto aos cuidados necessários para a manutenção da saúde bucal, e devem ser avaliados clínica e radiograficamente, de preferência antes do início da terapêutica farmacológica, mantendo consultas de controle após o início da terapia. O tratamento odontológico realizado previamente à terapia deve incluir a realização de restaurações, tratamento endodôntico ou procedimentos cirúrgicos (Brozowski et al., 2012; ADA, 2006).

O teste do CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de ONMB. Recomenda-se que os pacientes com valores de CTx inferiores a 150 pg/mL entrem em contato com o médico que os assiste e que seja considerada a possibilidade de suspensão da droga. Quando os valores do CTx não forem superiores a 150 pg/mL e a suspensão da droga não for possível, as orientações para o paciente quanto ao risco de desenvolvimento de ONMB devem ser reforçadas. De toda forma, buscar uma forma de tratamento não invasiva deve ser sempre recomendado ((Brozowski et al., 2012).

Nos últimos anos, a laserterapia tem sido utilizada e testada no tratamento de diversas lesões. Resultados favoráveis têm sido encontrados no tecido ósseo, seja na reparação de fraturas ósseas, na neoformação óssea, ou com comprovado efeito bioestimulador nos osteoblastos e de bio-modulação de células mesenquimais não diferenciadas em osteoblastos e osteócitos (Grimaldi et al., 2005). Na revisão de literatura realizada por Moura et al. (2020) se encontrou evidências da efetividade da laserterapia no tratamento e prevenção da osteonecrose, principalmente quando foram utilizados associados a outras terapias coadjuvantes, sejam elas cirúrgicas ou farmacológicas. Entretanto, neste caso, não foi possível utilizar o laser, pois não foi afastada a possibilidade de a metástase óssea da paciente apresentar focos mandibulares.

Lima et al. (2019) em sua revisão de literatura sobre o uso pentoxifilina (PTX) e tocoferol (TF) para tratar osteorradionecrose (ORN) e ONMB encontraram que tais medicações podem ser importantes no tratamento e prevenção destas patologias, visto que diversos pacientes apresentaram melhorias, todavia, são necessários mais estudos.

Muitas inovações têm sido relatadas, incluindo ultrassom, moléculas biológicas, distração osteogênica e agentes antioxidantes. Todavia, ainda hoje, mesmo com diversas modalidades terapêuticas, as informações atuais parecem insuficientes para estabelecer as diretrizes de tratamento da ONMB e estudos bem desenhados com dados clínicos de longo prazo são necessários.

5. Considerações Finais

A osteonecrose é de difícil manejo, afeta a qualidade de vida e produz grande morbidade para o paciente acometido. Assim, faz-se premente a conscientização da importância da odontologia preventiva no cuidado com estes pacientes, além de

estabelecer protocolos eficientes, com base científica e aceitos internacionalmente, a fim de favorecer a integralidade do cuidado e a qualidade da assistência.

Embora ocorra uma predominância mandibular, o envolvimento da maxila ou de ambos os ossos maxilares não é incomum e merece atenção no estudo da osteonecrose, pois há casos com fístulas extraorais, além de comunicação nasal. Sugere-se estudos bem desenhados com dados clínicos de longo prazo para investigar a osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos devido ao aumento de casos de necrose óssea oral associada à outras drogas além dos bisfosfonatos.

Agradecimentos

A paciente e aos familiares que concordaram em participar deste estudo, partilhando a história médica-odontológica, angústias e vivências.

Referências

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws. (2007). *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 65(3), 369–376.
- Albrecht, J., Meves, A. & Bigby, M. (2005). Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol*, 58, 1227-1232.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 137(8), 1144–1150.
- Araújo, M. G. C. de, Macêdo, T. S. de, Branco, I. V. M. C., Melo, M. C. F. de, Souza, M. L. M. de, Frade, A. L., & Vidal, A. K. de L. (2019a). Assistência odontológica em ambiente hospitalar. In Silva Neto, B. R. (Org), *Prevenção E Promoção de Saúde 5*, 52–62. Atena.
- Araújo, M. G. C. de, Melo, M. C. F. de, Souza, M. L. M. de, Branco, I. V. M. C., Macêdo, T. S. de, & Vidal, A. K. de L. (2019b). Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfanatos. In Silva Neto, B. R. (Org), *Prevenção E Promoção de Saúde 6*, 161–172. Atena.
- Bacci, C., Cerrato, A., Bardhi, E., Frigo, A. C., Djaballah, S. A., & Sivoilella, S. (2022). A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with different preventive dental care modalities. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(2), 1723–1729. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06587-x>
- Bagan, J.-V. ., Jimenez, Y., Hernandez, S., Murillo, J., Diaz, J.-M. ., Poveda, R., Carbonell, E., Sanchis, J.-M. ., Gavalda, C., & Scully, C. (2009). Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: A comparative study. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugia Bucal*, e616–e619.
- Barbosa, A. M & Hércules, A. J. (2020). Eficácia e segurança do denosumabe comparado aos bifosfonados orais para tratamento de osteoporose e prevenção de fraturas: revisão rápida de evidências. *Revista Científica Escola Estadual Saúde Pública Goiás - "Cândido Santiago"*, 6(2).
- Bardin, L. (2010). *Análise de conteúdo* (70ª ed.).
- Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. da G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52, 265–270.
- Cardoso, M. de F. A., Novikoff, S., Tresso, A., Segreto, R. A., & Cervantes, O. (2005). Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiologia Brasileira*, 38(2), 107–115.
- Dias, D. H. S., Teixeira, V. P., Ribeiro, R. A., Barbosa, J. de S., & Júnior, J. N. R. A. (2016). Osteonecrose associada ao uso de alendronato de sódio: relato de caso. *Revista Higei@ - Revista Científica de Saúde*, 1(1).
- Dias, L. L. (2019). Osteorradição dos maxilares: um estudo descritivo. *Anais Dos Seminários de Iniciação Científica*, 22.
- Duque, M., Ribeiro, A., Burzlaff, J., Silveira, V., Tonietto, L., & Calcagnotto, T. (2018). Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, 22(3).
- Ehrenstein, V., Heide-Jørgensen, U., Schiødt, M., Akre, O., Herlofson, B. B., Hansen, S., Larsson Wexell, C., Nørholt, S. E., Tretli, S., Kjellman, A., Glennane, A., Lowe, K. A., & Sørensen, H. T. (2021). Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer*, 127(21), 4050–4058. <https://doi.org/10.1002/cncr.33802>
- Epstein, J. B., Emerton, S., Lunn, R., Le, N., & Wong, F. L. W. (1999). Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, 35(1), 33–39.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa* (3ª ed.). Editora Artes Médicas.

- Fan, H., Kim, S., Cho, Y., Eo, M., Lee, S., & Woo, K. (2014). New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*, 18(1), 13.
- Ferreira, K. D. M., Corrêa, P. D., Balenzio, G. R., Pigatti, F. M., Ferreira, D. de C., & Tannure, P. N. (2019). Osteoradionecrosis in a Patient Submitted to Head and Neck Radiotherapy: A Case Report. *International Journal of Odontostomatology*, 13(4), 428–432.
- Filgueira, S. L., Santos, V. L. C. dos, Lima, A. M. R. de, Escudeiro, E. P., Silva, J. R. da, & Moraes, S. L. C. de. (2019). Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos. *Ciência Atual – Revista Científica Multidisciplinar Do Centro Universitário São José*, 13(1).
- Grant, B.-T., Amenedo, C., Freeman, K., & Kraut, R. A. (2008). Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(2), 223–230.
- Grimaldi, N., Sarmento, V., Provedel, L., Almeida, D. de, & Cunha, S. da. (2005). Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteoradionecrose: revisão de literatura. *Revista Brasileira De Cancerologia*, 51(4), 319–324.
- Hourtoulle, M. B. C. (2019). *Fisiopatologia da osteoradionecrose da mandíbula e as consequências na cavidade oral*. [Dissertação de Mestrado, Instituto Universitário Egas Moniz].
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2020). O que é radioterapia? Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-radioterapia>.
- Jacobson, A. S., Buchbinder, D., Hu, K., & Urken, M. L. (2010). Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology*, 46(11), 795–801.
- Jardim, J. de F. (2019). Editorial - Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos. *Revista Expressão Católica Saúde*, 4(1), 3.
- Jesus, A., Sousa Filho, F., Cardoso, J., Câncio, A., Simões, C., & de Farias, J. (2019). Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UFF*, 24(1), 22-30.
- Jham, B. C., Reis, P. M., Miranda, E. L., Lopes, R. C., Carvalho, A. L., Scheper, M. A., & Freire, A. R. (2007). Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clinical Oral Investigations*, 12(1), 19–24.
- Jham, B. C., & Freire, A. R. da S. (2006). Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 72(5), 704–708.
- Kuhnt, T., Stang, A., Wienke, A., Vordermark, D., Schweyen, R., & Hey, J. (2016). Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology*, 11(1).
- Lacerda, J. dos P. (2019). Osteonecrosis of the maxillaries associated with use of biphosphonate. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 1(2), 18-24.
- Lakatos, E. M. & Marconi, M. A. (2003). *Fundamentos de metodologia científica* (5ª ed.). Atlas.
- Lima, K., Da Cunha Queiroz, E., Mayra, E., Sousa, L., Vilana, & Araújo, M. (2019). Os efeitos da pentoxifilina e do tocoferol na prevenção e no tratamento de osteonecrose e osteoradionecrose: uma revisão de literatura. *Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica*, 5.
- Manzano, B. R., Santaella, N. G., Oliveira, M. A., Rubira, C. M. F., & Santos, P. S. da S. (2019). Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45(1), 21.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117.
- Mauceri, R., Coniglio, R., Abbinante, A., Carcieri, P., Tomassi, D., Panzarella, V., Di Fede, O., Bertoldo, F., Fusco, V., Bedogni, A., & Campisi, G. (2022). The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(8), 6429–6440. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06940-8>
- Mcleod, N. M. H., Pratt, C. A., Mellor, T. K., & Brennan, P. A. (2012). Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(1), 41–44.
- Monteiro, L., Barreira, E., & Medeiros, L. (2005). Osteoradionecrose dos maxilares. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 46(1), 49-62.
- Moraes, P. de C., thomaz, L. A., silva, M. B. F., Junqueira, J. L. C., & Teixeira, R. G. (2016). Successful in a conservative treatment of osteoradionecrosis of the jaw: a case report and review of literature. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 64(2), 212–218.
- Moura, M. E. R., Regis, J. M. G., Menezes, M. L. F., Roberto, I. D. M. N., & Araújo, V. M. A. (2020). Os benefícios da laserterapia na prevenção e no tratamento da osteonecrose dos maxilares – revisão de literatura. *Encontro de Extensão, Docência E Iniciação Científica (EEDIC)*, 7(0).
- Mussi, C. C.; Santos, R. S. R. (2019). *Osteoradionecrose na Odontologia: revisão de literatura*. [Trabalho de conclusão de curso, Universidade de Taubaté].
- Nabil, S., & Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(3), 229–243.
- Niewald, M., Mang, K., Barbie, O., Fleckenstein, J., Holtmann, H., Spitzer, W. J., & Rübe, C. (2014). Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer – a comparison of two 10 years’ observation periods. *SpringerPlus*, 3(1).

- Oh, H.-K., Chambers, M. S., Martin, J. W., Lim, H.-J., & Park, H.-J. (2009). Osteoradionecrosis of the Mandible: Treatment Outcomes and Factors Influencing the Progress of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(7), 1378–1386.
- Oliveira, I. Q. R. (2018). *Oxigenação Hiperbárica e a Osteonecrose por bisfosfonatos Revisão Sistemática*. [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Uberlândia].
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Pereira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Santos, R., Dall’Magro, A. K., Giacobbo, J., Lauxen, J. R., & Dall’Magro, E. (2015). Osteorradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. *RFO UPF*, 20(2), 232–237.
- Sousa, A. S., Almeida, V. P., Taira, J., Savedra, L. F., Rodrigues, I. V., & Giro, G. (2019). Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. *Revista Saúde - UNG-Ser*, 12(1/2), 54.
- Van Poznak, C. H., Unger, J. M., Darke, A. K., Moynour, C., Bagramian, R. A., Schubert, M. M., Hansen, L. K., Floyd, J. D., Dakhil, S. R., Lew, D. L., Wade, J. L., 3rd, Fisch, M. J., Henry, N. L., Hershman, D. L., & Gralow, J. (2021). Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. *JAMA oncology*, 7(2), 246–254. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6353>
- Vidal, A. K. L. (2009). Protocolo Operacional Padrão de Cuidados Buco-Dentais (POP- Oral) para indivíduos sob terapia antineoplásica. *Adaptado das Rotinas Internas do INCA* (serviço de Odontologia). Nota prévia (Original), 2012.
- Vilela-Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, 31(2), 48–63. <https://doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5>
- Yin, R. K. (2015). *Estudo de caso: planejamento e métodos*. Porto Alegre: Bookman.
- Zanata, A., Felin, G. C., De Bona, M. C., Sawazaki, R., & De Conto, F. (2014). Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária E Cirurgia Maxilofacial*, 55(2), 115–120.