

**CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DE PACIENTES COM
OSTEONECROSE POR BIFOSFONATO: REVISÃO DE LITERATURA**

*RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH OSTEONECROSIS BY
BISPHOSPHONATES: LITERATURE REVIEW*

Aaron TRUJILLO¹
Alessandra Soares DITZEL²
Ana Paula Tulio MANFRON³

RESUMO

A ocorrência de osteonecrose na região de maxila e mandíbula, associada ao uso de medicamentos, vem sendo descrita desde 2003. As manifestações clínicas de osteonecrose podem se manifestar até um ano após o início do tratamento, porém, radiograficamente, evidências de mudanças ósseas podem ser observadas precocemente. Frente a estes dados, o objetivo deste estudo foi descrever, por meio de uma revisão de literatura, os aspectos radiográficos dos estágios de evolução da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos, nas regiões de maxila e mandíbula. De acordo com a literatura revisada, a avaliação radiográfica, destaca-se como um importante instrumento de diagnóstico, procurando evitar desta forma, complicações durante e após tratamento odontológico, em pacientes usuários de bifosfonatos.

PALAVRAS-CHAVES: osteonecrose, bifosfonato, radiografias

ABSTRACT

The osteonecrosis of the jaw associated with the use of drugs has been described since 2003. The clinical manifestations can be observed since one year after the beginning of the treatment, but radiographically the literature describes that the bone changes can be followed from the beginning. The objective of this study was describe a literature review, the radiographic aspects of the stages of osteonecrosis evolution induced by bisphosphonates, in the jaws. Literature review highlight the importance of radiography evaluation, avoiding treatment complications on patients are exposed to bisphosphonates.

KEY WORDS: osteonecrosis, bisphosphonates, radiography

¹Mestre em Radiologia Odontológica, PUCPR, Curitiba-PR

² Mestre em Radiologia Odontológica PUCPR, Professora- Graduação Odontologia da Faculdade Herrero, Curitiba-PR

³ Doutora em Radiologia Odontológica PUCPR, Professora-Graduação Odontologia da Faculdade Herrero, Curitiba-PR
e-mail para correspondência: tulio.ana@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BP) vem sendo utilizados por décadas no tratamento de pacientes com osteoporose e presença de malignidades, que possam acometer a integridade óssea. Porém, evidências científicas^{1,2,3,4} confirmam que pacientes tratados com este grupo de drogas, podem apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares.

Os BP são medicamentos que inibem a atividade dos osteoclastos, diminuindo a remodelação óssea. Esta diminuição da remodelação óssea causa algumas mudanças, tais como, a presença de um osso hipocelular, hipóxico e hipo-vascularizado^{5,6}. A grande maioria dos casos de osteonecrose induzido pelos bifosfonatos (OIPB) são diagnosticados nos estágios finais da doença, quando já existe a presença de osso exposto^{6,7,8,9,10}.

Como essa alteração acomete principalmente a estrutura óssea, a avaliação por meio de imagens radiográficas torna-se uma ferramenta essencial no seu diagnóstico e acompanhamento, uma vez que é possível observar a presença de osso esclerótico, irregularidades nas corticais ósseas, radiolúcências inespecíficas, presença crônica dos espaços alveolares, formação de sequestros ósseos, periostites ou alterações no canal da mandíbula⁷. Dentre os exames imaginológicos mais utilizados podem ser citados a radiografia panorâmica (RP), a tomografia computadorizada (TC) e a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC)^{6,7,8}. Frente a estes dados, o objetivo desse estudo foi descrever, por meio de uma revisão de literatura os aspectos radiográficos dos estágios de evolução da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos, em região de maxila e mandíbula.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A osteonecrose associada ao uso de BP foi inicialmente descrita por Robert Marx em 2003¹. Este estudo reportou 36 casos de exposição óssea em região de mandíbula e maxila, após o uso de BP por via intravenosa. Dos 36 pacientes, 29 (80,5%) apresentaram presença de osso necrótico exposto na mandíbula, 5 (14%) na maxila e 2(5,5%) em ambos. Em 28(77,7%) casos, a presença de osso necrótico exposto, foi observado logo após procedimento de exodontia simples e em 8(22,3%) ocorreu de maneira espontânea. O autor destacou a importância da precaução na prescrição desses medicamentos além de cuidados odontológicos visando a identificação e a prevenção de possíveis alterações ósseas.

Após os 36 casos reportados em 2003, Marx e outros colaboradores em 2005⁶, realizaram um estudo com 119 casos de pacientes diagnosticados com osteonecrose por bifosfonatos (OPBP). Neste estudo, os casos foram avaliados por meio de radiografias panorâmicas e periapicais das regiões acometidas, as quais demonstraram presença de um osso esclerótico na região de osso exposto, presença de imagens radiolúcidas difusas e um significativo aumento do espaço de ligamento periodontal, principalmente em região de furca. Os autores concluíram que as imagens radiográficas são instrumentos de grande importância na avaliação óssea em pacientes submetidos ao uso de BP, evitando desta forma possíveis complicações durante e após tratamento odontológico.

Bamias et al. 2005², realizaram um estudo com o intuito de observar as características clínicas da osteonecrose por BP. Foram avaliados 252 pacientes, nos quais foram constatados 16 casos que demonstraram radiograficamente a presença de alterações ósseas em região de mandíbula, tais como esclerose óssea, radiolúcências difusas e aumento da espessura da cortical. Além disso, os autores destacaram que o tempo mínimo necessário para a observação radiográfica destas alterações ósseas, foi entre 4 e 24 meses a partir do início do tratamento com BP.

Em um estudo retrospectivo, desenvolvido por Phal et al. em 2007³, foi realizado uma comparação entre radiografias panorâmicas (RP), tomografia computadorizada (TC) e tomografia computadorizada por feixe cônico (TCFC), em 15 pacientes diagnosticados com OPBP. Os achados mais frequentes foram esclerose óssea, aumento de tamanho do espaço de ligamento periodontal e aumento da espessura da cortical mandibular. Os pacientes que possuíam um acompanhamento radiográfico prévio a observação das manifestações clínicas, os pesquisadores destacaram um

aumento consecutivo ao longo do tempo, da densidade óssea nos diferentes estudos por imagem, principalmente nas imagens de TC e TCFC, destacando a importância do exame radiográfico na observação e evolução da osteonecrose.

Em 2007, *The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*, por meio de uma ampla revisão de literatura, determinaram que o diagnóstico de OPBP é feito 8 semanas depois do descobrimento tecidual com exposição óssea e sem regressão após tratamento. Também destacaram que a incidência de pacientes com OPBP (por via oral) para osteoporose é <1 em 10000 por ano e que nos pacientes com tratamento intravenoso, por câncer, é 1-10 por cada 100. Os autores concluíram que a TC e a TCFC, são ferramentas essenciais no diagnóstico e acompanhamento da OPBP, especialmente na avaliação do tecido ósseo, fornecendo informações importantes em relação a extensão da lesão, aparição de regiões escleróticas nos estágios iniciais, aumento da espessura e a integridade das corticais ósseas⁹.

Diante de vários dados reportados pela literatura, a Sociedade Americana de Cirurgia (SAC), em 2009⁴, propôs uma categorização em 4 diferentes estágios de alteração óssea em região de maxila e mandíbula. Esta classificação inicia no estágio 0 – sem manifestações clínicas evidentes, até o estágio 3, no qual pode ser observado possíveis fraturas patológicas (Tabela 1).

Estágio	Manifestações
Paciente em risco	Sem manifestações aparentes, início de tratamento com bisfosfonato oral ou intravenoso.
Estágio 0	Sem manifestações clínicas de osso necrótico, apresenta desconforto
Estágio 1	Presença de osso exposto e necrótico, paciente assintomático e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Presença de osso exposto, necrótico, com infecção, dor, mucosa avermelhada na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta
Estágio 3	Presença de osso exposto, necrótico, com infecção, dor, drenagem purulenta. O osso necrótico estende-se além da região alveolar; como borda inferior da mandíbula, ramo mandibular, seio maxilar e arco zigomático. Apresentando fratura patológica. Presença de fistula intra ou extra oral

Tabela 1. Classificação dos estágios da osteonecrose induzida por medicamentos. (Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2009)

Hutchinson e colaboradores em 2010¹⁰, avaliaram 30 RP e TC de pacientes submetidos a tratamento com BP, os quais apresentavam sintomatologia mas não apresentavam regiões de osso exposto na cavidade bucal. Estes pacientes foram classificados de acordo com a classificação preconizada pela Sociedade Americana de Cirurgia (SAC). Como resultado observaram que 10 desses pacientes apresentaram características radiográficas como regiões focais de osso esclerótico que se estendiam além da região sintomática, espessamento das corticais ósseas, espessamento das paredes do canal alveolar, radiolucências periapicais uniformes e espaços alveolares crônicos. Por meio deste estudo os autores concluíram que um dos primeiros achados radiográficos no estágio 0 seria a esclerose óssea sem relação com a presença de processo inflamatório e que torna-se necessário um maior conhecimento por parte dos cirurgiões dentistas dos achados radiográficos para melhor

compreensão do comportamento e evolução da OPBP.

Nesse mesmo ano, Olutayo et al., 2010⁸, demonstraram em seu estudo os sinais radiográficos indicativos da presença de osteonecrose, e quais poderiam ser reconhecidos nas RP e TCFC. Sua classificação consistiu em uma relação entre as manifestações clínicas, anteriormente apresentadas pela Sociedade Americana de Cirurgia (SAC), com os sinais radiográficos observados pelos autores em seus respectivos estágios, propondo uma nova classificação radiográfica, a qual pode ser observada na Tabela 2.

Estágio	Manifestações clínicas	Achados radiográficos	Exames radiográficos utilizados
I	Sem Manifestações	Engrossamento da cortical alveolar e focos de esclerose óssea que se estende desde a base da mandíbula	Periapical / TCFC
II	Desconforto, osso exposto na região posterior e lingual da mandíbula.	Engrossamento das corticais ósseas.	TCFC
III	Dor, osso exposto na região do osso alveolar.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula e presença de sequestro ósseo.	Panorâmica / TCFC
IV	Osso exposto na região do osso alveolar, drenagem purulenta, parestesia e presença de fístula.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula, presença de sequestro ósseo, invasão do canal da mandíbula e seio maxilar e presença de fratura patológica	Panorâmica / TCFC

Tabela 2. Classificação Radiográfica dos estágios da osteonecrose associado ao uso de bifosfonatos proposta por Olutayo et al. 2010.

Franco-Pretto et al., 2014¹¹, realizaram uma avaliação das principais características clínicas, radiográficas e histopatológicas de pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonato em mandíbulas. Foram observados 5 casos clínicos, os quais apresentaram imagens radiográficas (RP, TC e TCFC) com presença de áreas radiolúcidas difusas com comprometimento da lamina dura e cortical alveolar, de acordo com classificação preconizada pela AAOMS, 2007. Os autores concluíram que os dados obtidos pelas imagens radiográficas coincidem com os dados já relatados na literatura, e reforçam a necessidade de mais estudos com acompanhamento longitudinal maior, para que seja compreendido completamente a fisiopatologia causada pelo uso de BP, visando melhorar os protocolos de prevenção e tratamento.

Bagan e colaboradores⁷ em 2005, avaliaram a região de maxila e mandíbula de 43 pacientes por meio da TCFC. Os autores observaram que 86% dos pacientes apresentaram um aumento de imagens radiolúcidas na região da mandíbula e um aumento considerável da densidade óssea a medida que os estágios da doença evoluíram, apresentando seu maior aumento durante o estágio mais

avanzado. Os autores concluíram que o grau de esclerose óssea aumenta juntamente com o avanço do estágio clínico e está correlacionado com o aumento de imagens radiolúcidas.

Em uma revisão de literatura, Koth et al.,2016¹², procuraram descrever os critérios diagnósticos para a osteonecrose da mandíbula relacionada ao uso de bifosfonato e suas implicações no manejo da doença. Os autores destacaram que as avaliações radiográficas realizadas por meio da RP, TC e TCFC são importantes instrumentos na avaliação dos sinais iniciais da presença da doença.. Os autores concluíram que um acompanhamento clínico e radiográfico rigoroso, principalmente em pacientes assintomáticos, é a principal estratégia para executar um programa de saúde bucal preventivo adequado, já que até agora, a prevenção ainda foi a melhor escolha para lidar com essa doença.

3. DISCUSSÃO

A osteonecrose associada ao uso de medicamentos, principalmente o BP, foi descrita inicialmente em 2003, por Robert Marx¹. Este medicamento apresenta como principal vantagem a capacidade de diminuir a remodelação óssea através da inibição de processos osteoclásticos. Porém, esta diminuição causa algumas mudanças, tais como, a presença de um osso hipocelular, hipóxico e hipo-vascularizado^{5,6}.

Esta alteração da estrutura óssea pode levar ao desenvolvimento de osteonecrose por medicação. Alguns fatores de risco estão associados ao seu desenvolvimento como: procedimentos cirúrgicos odontológicos (extrações dentárias, colocação de implantes dentários); presença de doença periodontal; câncer bucal e/ou infecção na cavidade bucal^{3,7,11}. Apresentando maior prevalência em mandíbula, proporção de 2:1, quando comparada a maxila 2:1^{4,7,10,11}.

De acordo com alguns autores^{5,9,10} os diferentes estágios e manifestações clínicas da osteonecrose associado ao uso de BP, dependem diretamente da via e do tempo de administração do medicamento. O risco de apresentar osteonecrose, por meio de medicação oral aumenta gradualmente de 0,1% a 0,21% após quatro anos de uso do medicamento, enquanto que nos pacientes com tratamento intravenoso esse risco é de 0,5 a 0,6% no primeiro ano, 0,9 e 1,1% no segundo ano e 1,1 e 1,3% no terceiro ano de uso do medicamento.

Radiograficamente, a osteonecrose causada pelo uso de BP, ainda é uma doença sem classificação padrão. Os achados radiográficos descritos na literatura, se assemelham com os observados na Osteorradionecrose; em lesões por metástase e na doença de Paget^{3,11,12}. O reconhecimento de alguns aspectos radiográficos como esclerose óssea inespecífica, aumento do espaço de ligamento e pouca ou nenhuma diferenciação entre o trabeculado e a cortical óssea, em pacientes sob tratamento com BP é considerado fundamental. Em desacordo com alguns autores^{4,5,12} que não consideram que os achados radiográficos sejam critérios para o diagnóstico da Osteonecrose associada ao uso de BP, mas sim os considera como elementos que permitem orientar e determinar o estágio da lesão^{4,5,8,12}. Pois, a grande maioria dos casos descritos na literatura envolvendo o uso dos BP¹⁰⁻¹⁴, demonstram que os pacientes somente foram diagnosticados após serem descobertas as manifestações clínicas, especificamente nos últimos estádios da doença. Provavelmente devido ao fato de na maioria dos casos esta alteração somente ser diagnosticada, após algum tipo de intervenção como: uma extração dentária, traumatismo alveolar, lesões endodônticas e periodontais, ou outras situações que possam gerar a exposição do osso alveolar⁶.

Dentre os exames imaginológicos mais utilizados podemos destacar a RP, a TC e a TCFC. A RP é considerada como um método de primeira escolha na observação de possíveis alterações ósseas causadas pelos BP. Apresenta como principais vantagens a possibilidade de observação de toda a região maxilo mandibular, proporcionando desta forma, uma visão mais ampla das áreas osteolíticas ou com presença de esclerose óssea, além de tornar possível a observação do aumento de espessura das corticais alveolares^{8,9,10,12}. De acordo com alguns estudos^{2,3,6,8,10,11} as principais alterações ósseas observadas nas imagens de RP são: a presença de imagens radiolúcidas difusas em toda região óssea maxilo-mandibular; significativo aumento do espaço do ligamento periodontal, principalmente em região de furca e presença de espaços alveolares crônicos. Devido ao fato da RP

ser uma imagem bidimensional, sua principal desvantagem e a ausência de uma imagem com maior definição das margens da lesão, dificultando a diferenciação de uma osteonecrose, de uma lesão maligna com comportamento agressivo¹². Segundo Bamias et al. 2005² as alterações osseas em RP podem ser observadas entre 4 e 24 meses a partir do início do tratamento com BP.

Com o intuito de minimizar essas dificuldades, vem sendo destacado na literatura, cada vez mais a importância da utilização de exames 3D como a TC e a TCFC^{3,8,14}, pois por meio de seu uso é possível observar alterações ósseas como: neoformação, sequestros ósseos, além de permitir a avaliação do aumento da densidade óssea e a mensuração da espessura da cortical e limites da lesão. Elementos esses, considerados importantes para determinar a gravidade e extensão da lesão^{3,8,11}.

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial⁴ propôs um guideline onde destacaram que a TC e a TCFC, são ferramentas essenciais no diagnóstico de alterações ósseas ocasionadas por uso de medicação, como o BP. Neste guia os autores categorizaram as alterações ósseas em 4 estágios, onde destacam que um dos primeiros achados radiográficos no estágio 0 seria a esclerose óssea sem relação com a presença de processo inflamatório difuso e que o grau de esclerose óssea aumenta proporcionalmente com o avanço do estágio clínico, o qual está correlacionado com o aumento das imagens radiolúcidas.

Frente a estes dados, a presença de alterações imagenológicas no trabeculado ósseo, poderiam ser considerados como um sinal de alerta, principalmente em casos de pacientes assintomáticos, onde o reconhecimento das esclerose ósseas se tornam difícil quando não estão associadas a processos inflamatórios^{7,8,10}.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A detecção precoce da osteonecrose induzida pelos medicamentos continua sendo desafiador, porém quando identificada nos estágios iniciais contribuem para a diminuição de complicações durante e após tratamento odontológico.
- Dentre os aspectos radiográficos, a presença de osso esclerótico, aumento de tamanho da espessura da cortical basal observado nas radiografias convencionais poderiam indicar possíveis locais de osso necrótico exposto.
- Propõe-se a realização de um estudo longitudinal randomizado para a correta avaliação e classificação radiográfica das mudanças ósseas sofridas em pacientes que fazem uso de medicamentos que causam a osteonecrose.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx, R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003; 61(9), 1115–17.
2. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos L, Melakopoulos I, Bozas G, Dimopoulos M. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(34): 8580–87.
3. Phal P, Myall R, Assael L, Weissman J. Imaging Findings of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1139–45.
4. Ruggiero L, Dodson B, Assael L, Landesberg R, Marx R, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology* 2009; 35(3): 119–130.
5. Ruggiero T, Dodson, Salvatore L, John F, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. Position Paper. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2014.
6. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2005; 63(11): 1567–75.
7. Bagan J, Cibrian R, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *The British Journal*

- of Oral & Maxillofacial Surgery 2015; 53(3): 257–62.
8. Olutayo J, Agbaje J, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F, Vande F, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research* 2010; 1(2): 1–9.
 9. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007 22(10), 1479–1491.
 10. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon P , Sanchez G, Hatcher D, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(9): 2232–40.
 11. Franco-Pretto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2014; 118(4): 408–17.
 12. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofacial Radiology* . 2016;45; 20160049
 13. Popovic KS, Kocar M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol* 2010;44(4):215–9.
 14. Leite AF, Ogata FDS, Melo NS De, Figueiredo PTDS. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A critical review of the quantitative studies. *Int J Dent*. 2014.DOI: 784348.