

Afonso Rodrigues Fonseca Pires

A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Afonso Rodrigues Fonseca Pires

A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Afonso Rodrigues Fonseca Pires

A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

“Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau
de mestre em Medicina Dentária”
Atestando a originalidade do trabalho,

(Afonso Rodrigues Fonseca Pires)

Resumo

Os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados no tratamento de doenças malignas metastáticas e noutras doenças ósseas, como osteoporose e doença de Paget.

O seu mecanismo de acção reduz a reabsorção óssea, a inibição do recrutamento e promoção da apoptose de osteoclastos. Apesar dos grandes benefícios para pacientes nestas condições, uma complicação associada ao seu uso é a osteonecrose dos maxilares.

A osteonecrose maxilar associada ao tratamento com bisfosfonatos constitui uma complicação oral grave, que pode iniciar-se com osteomielite e progredir para a exposição crónica de osso necrosado. No caso particular dos doentes oncológicos submetidos a tratamento com bisfosfonatos, tem-se detectado vários casos de necrose óssea da mandíbula.

Este assunto, apesar da sua baixa incidência e aparecimento relativamente recente, levou à introdução de linhas de conduta e recomendações internacionais para o uso de bisfosfonatos no tratamento de doentes oncológicos.

Abstract

Biphosphonates are a group of drugs used to treat metastases associated with breast or prostate cancer and other bone diseases, including osteoporosis and Paget disease.

They inhibit bone resorption through an action on osteoclasts slowing their activity and inducing apoptosis. Despite the benefits of biphosphonates, osteonecrosis of the jaw (ONJ) has emerged as a serious complication in some patients treated with these drugs.

Osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonate therapy is a major oral complication that may begin with osteomyelitis and progress towards cronical necrotic bone exposure. There are several cases described of bone jaw necrosis, mainly in cancer patients treated with bisphosphonates.

Although its low incidence, this emerging problem lead to the establishment of international guidelines for cancer patients that undergo bisphosphonate therapy.

Agradecimentos

Aos meus pais, que foram um apoio fundamental ao longo destes anos. Nem sempre foi fácil lidar com pais que são também médicos dentistas, mas a verdade é que sem eles dificilmente teria tido o entusiasmo e o interesse que tenho nesta área. Foram pais, professores e melhores amigos.

À minha irmã, que, mesmo sendo mais nova, sempre me ultrapassou nos estudos e me faz continuamente querer ser melhor.

À minha namorada, que tanto teve que aturar, desde alturas em que estava farto do curso até agora, em que me ajudou a formatar todo este trabalho e teve a paciência para ser sempre o apoio que precisei.

À minha binómia, por me ter proporcionado um ano incrível e ser uma verdadeira amiga para o resto da vida.

A todos os meus amigos, que felizmente são muitos para mencionar. Fizeram destes anos o melhor período da minha vida e espero que continuem a fazer parte de muitos outros períodos.

Ao meu orientador, Dr. Pedro Trancoso, que mais do que um professor foi um amigo, sempre disponível e sempre pronto para me ajudar fosse no que fosse. Foi o principal responsável pelo meu interesse nesta área.

Por fim ao Dr. Miguel Fraga Gomes e ao Dr. João Gião, que me ajudaram e disponibilizaram artigos e trabalhos que me serviram de guia.

Muito Obrigado

Índice

Objectivos -----	pág 1
1 – Introdução -----	pág 2
2 - Aspectos farmacológicos e mecanismo de acção dos bisfosfonatos -----	pág 5
3 - Estrutura dos bisfosfonatos e alvos ósseos -----	pág 6
4 – Acção biológica dos bisfosfonatos -----	pág 8
5 – Indicações dos bisfosfonatos -----	pág 12
6 – Bisfosfonatos e osteonecrose -----	pág 14
7 – Porquê nos maxilares? -----	pág 20
8 – Angiogénese -----	pág 22
9 – Efeitos antiangiogénicos dos BF's -----	pág 24
10 - Opções e tipos de tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por BP's endovenosos -----	pág 25
11 - Diagnóstico e classificação de OMIB -----	pág 26
12 – Tratamento de OMIB: que opções tomar -----	pág 30
13 – Novas opções -----	pág 32
14 – Materiais e métodos -----	pág 35
15 – Resultados -----	pág 36
16 – Discussão -----	pág 39
17 – Conclusão -----	pág 41
18 – Bibliografia -----	pág 42

Índice de Figuras e Tabelas

Tabela 1 - Mortalidade por cancro por grupo etário e sexo Portugal em 2003

Tabela 2 - Bisfosfonatos, grupo R2, via de administração e potência relativa

Tabela 3 - Indicações dos bisfosfonatos

Tabela 4 - Estádios e estratégias de tratamento

Tabela 5 - Dados clínicos do grupo de doentes Portugueses

Tabela 6 - Comparação das características clínicas entre os casos Portugueses e a Revisão de Filleul

Figura 1 - Comparação da estrutura do Pirofato e do Bifosfonato

Figura 2 - Reabsorção de BF's pelos osteoclastos

Figura 3 - Acumulação de repetidas doses de BF's no organismo e vias de administração

Figura 4 - Imagem de Phossy-Jaw publicada em 1899

Figura 5 - Lesão de OMIB, visão clínica e radiográfica

Índice de Abreviaturas

OMIB – osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos

BF – bisfosfonato

BMP - proteína morfogenética óssea

PTH – hormona da paratiróide

VEGF – vascular endotelial growth factor

HIF – factor indutor de hipoxia

Objectivos

Revisão narrativa da literatura, na qual estudo o mecanismo de acção dos bisfosfonatos e implicações clinicas na cavidade oral do uso dos mesmos.

Para além disto, pretendeu-se comparar a maior serie de casos de OMIB publicada na literatura mundial com a maior serie de casos descrita na população portuguesa.

1 - Introdução

A incidência da patologia oncológica aumenta com a idade e é uma causa importante de morbilidade e mortalidade (Tabela 1). Segundo o Instituto Nacional de Estatística, o cancro é a principal causa de morte, seguido da patologia cardiovascular.

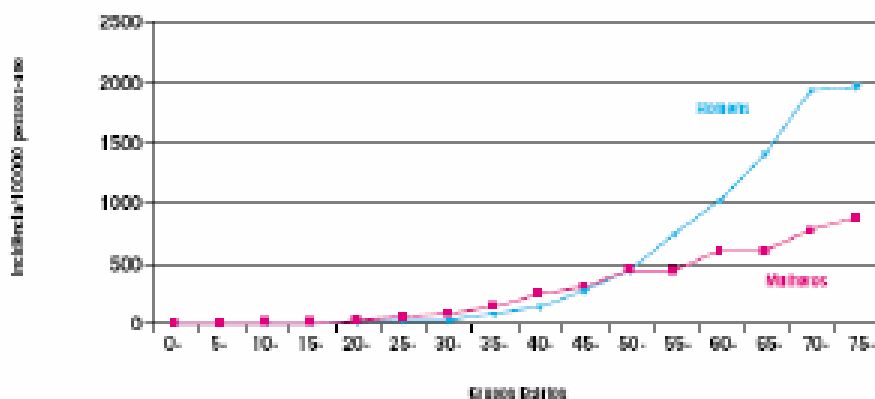


Tabela 1: Mortalidade por cancro por grupo etário e sexo Portugal em 2003, Taxas por 100.000 hab (In: ROENO - Registo Oncológico Regional do Norte. Instituto Português Oncologia do Porto. 1999-2000; 12º Vol).

Em Portugal diagnosticam-se, anualmente, entre 40 a 45 mil novos casos de cancro. Esta incidência é semelhante à observada nos restantes países da União Europeia e tem vindo a aumentar moderadamente nas últimas décadas, em consequência do progressivo aumento da esperança média de vida, não sendo este tipo de patologia exclusiva da terceira idade e estando presente em quase todas as faixas etárias da população. (Pinheiro P.S. *et al.*, 2003)

A incidência de metástases ósseas tem aumentado em todos os tipos de cancro nos últimos anos. Cerca de 30% dos doentes com cancro apresentam doença secundária e uma percentagem semelhante, tem metástases ocultas que se vêm a manifestar mais tarde, sendo que o prognóstico destes doentes é mau. (Jasmin C. *et al.*, 2005)

A presença de metástases ósseas é comum em estádios avançados e está particularmente associada a alguns tipos de cancro, nomeadamente cancro da mama,

carcinoma da próstata, mieloma múltiplo, e ainda alguns tipos de cancro da tiróide, pulmão, rins e certos tipos de linfomas. (Yokota J., 2000)

A destruição óssea e suas implicações clínicas, causam significativa morbidade. Dores ósseas, fracturas patológicas, deficits neurológicos e/ou hipercalcemia são observadas tanto em doenças osteolíticas como osteoescleróticas. Independente do tumor em causa, o mecanismo preliminar responsável pela destruição óssea é a reabsorção óssea (por parte de osteoclastos normais), mediada/estimulada por células cancerígenas, com a libertação de vários factores produzidos pelo tumor ou como resposta à presença do tumor. (Iguchi H., 2007)

Estes factores são pré-requisitos para uma metastização óssea bem sucedida e o subsequente crescimento de células malignas invasivas no osso, tornando-se um ciclo vicioso.

Actualmente, é frequente a utilização de bisfosfonatos no tratamento de várias doenças ósseas, destacando-se a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, a osteoporose e a doença metastática osteolítica.

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por células osteoclásticas. Actualmente estas drogas são de primeira escolha na gestão do tratamento das hipercalcemias graves. Vários estudos revelaram a sua eficácia na diminuição de complicações ósseas de etiologia maligna. (Fleisch H., 1999)

Porém, desde 2002, há evidências de ocorrência de lesões osteonecróticas da maxila e/ou mandíbula relacionadas com a utilização destas drogas.

A primeira revisão extensiva sobre a relação entre o uso de bisfosfonatos e osteonecrose da maxila ou mandíbula, foi publicada por Marx em 2003 com 36 casos. Desde então seguiram-se vários testemunhos: Ruggiero com 63 casos, Bagan (10 casos), Marx (119 casos). Muitos outros autores têm reportado casos isolados ou

pequenas séries de casos, dando informação adicional, tentando caracterizar a osteonecrose induzida por bisfosfonatos.

A história natural deste evento , osteonecrose e terapêutica com bisfosfonatos não está ainda escrita.

2 - Aspectos farmacológicos e mecanismos de acção dos bisfosfonatos

Apesar de cada vez mais aceite como um tratamento eficaz das lesões osteolíticas e hipercalcémicas em doentes com metástases ósseas, o mecanismo molecular pelo qual os bisfosfonatos (BF's) inibem a reabsorção óssea, é ainda pouco claro.

A dificuldade em isolar um número significativo de células osteoclásticas puras para estudos bioquímicos e moleculares, é responsável pelo conhecimento insuficiente dos processos envolvidos.

A descoberta dos bisfosfonatos nitrogenados (pamidronato, alandronato, minodronato e ácido zoledrónico), potentes inibidores do farnesil difosfato sintase (qFPPr), permitiu maiores conhecimentos sobre a acção destes compostos.

O mecanismo de acção dos BF's não-nitrogenados (etodronato e clodronato) é menos conhecido.

3 - Estrutura dos bisfosfonatos e alvos ósseos

Os BF's formam uma classe de substâncias químicas que apresenta uma ligação P-C-P, duas cadeias laterais à cadeia central (R¹ e R²) geminadas ao C (Figura 1) na sua estrutura, e agem como inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.



Figura 1: Comparação da estrutura do Pirofosfato e do Bifosfonato. (Adaptado de Jasmin, C. Textbook of metástases)

São análogos químicos da substância endógena denominada ácido pirofosfórico (Gordon S. *et al.*, 2000) (Figura 1), que no organismo se encontra como pirofosfato, e é um inibidor natural da reabsorção óssea. No entanto, essa substância não pode ser utilizada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática.

Os BF's são análogos sintéticos, onde o átomo central de oxigênio é substituído por um de carbono. Essa modificação faz com que os BF's sejam mais resistentes à degradação enzimática, e possuam uma vida biológica maior, suficiente para influenciar o metabolismo ósseo.

Diferentes substituintes ligados ao carbono central dão características únicas para cada fármaco. O grupo R₁ fornece a afinidade dos BF's pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R₂ é responsável pela potência e actividade farmacológicas. (Licata, 1997)

Segundo Shinoda, a adição de um grupo hidroxilo ao átomo de carbono na posição 1 aumenta a potência anti-reabsortiva. Derivados com um grupo amina no final da cadeia lateral são extremamente activos. O comprimento da cadeia lateral é também

muito importante, sendo a maior actividade encontrada em compostos com quatro carbonos, como o alandronato.

Mais recentemente tem sido demonstrado que o grupo amina não tem que estar localizado necessariamente no fim da cadeia. No entanto, ainda não está clara a relação existente entre estrutura e actividade, podendo-se dizer apenas que a estrutura P-C-P é fundamental para a actividade e que a intensidade do efeito é muito dependente da cadeia lateral.

A cadeia central P-C-P dos BF's forma uma estrutura tridimensional, capaz de ligações bivalentes com iões metálicos como o Mg^{2+} , Fe^{2+} e Ca^{2+} , com especial relevo para este último.

A elevada afinidade dos BF's ao Ca^{2+} torna o osso mineral um alvo selectivo in vivo, com particular relevo para os locais em remodelação óssea.

A especificidade do alvo dos BF's no osso mineral, principalmente em locais de actividade osteoclástica, sugere que os BF's inibem a reabsorção óssea actuando directamente sobre os osteoclastos ou outras células ósseas. (Masarachia P. *et al.*, 1996).

4 - Acção biológica dos bisfosfonatos

Os BF's podem dividir-se em duas subclasses, conforme uma das suas cadeias laterais contenha ou não uma ligação nitrogenada (Tabela 2): os menos potentes são os BF's não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato), que induzem a morte dos osteoclastos pela formação de citotóxica de metabolitos da adenosina trifosfática (ATP), que se acumulam e interferem com as enzimas metabólicas intracelulares. (Fleisch H., 1999)

Bifosfonato	Grupo Nitrogenado	Via de administração	Potência relativa
Etidronato	Não	Oral	1
Tiludronato	Não	Oral	50
Alandronato	Sim	Oral	1000
Residronato	Sim	Oral	1000
Ibandronato	Sim	Oral	1000
Pamidronato	Sim	Endovenosa	1000-5000
Ácido Zoledrónico	Sim	Endovenosa	+10000

Tabela 2: Bisfosfonatos, grupo R2, via de administração e potência relativa. (Adapt: Cellular and Molecular mechanisms of action of bisphosphonates 2000)

Os BF's nitrogenados (pamidronato, alandronato, residronato, ibandronato, ácido zoledrónico), mais potentes, inibem a via do mevalonato. Bloqueando a enzima FPP, é gerada uma carência intracelular, entre outros, de geranylgeranyl difosfato e de

farnesil difosfato, ambos necessários para a modificação lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras com actividade de GTPase.

Como resultado desta disfunção, há alteração da superfície externa do osteoclasto, levando a um mau funcionamento celular e apoptose.

Outras das acções dos BF's nitrogenados são ao nível das células tumorais. Alguns investigadores confirmaram, *in Vitro*, que conseguem inibir a adesão de células neoplásicas ao osso, reduzindo a sua capacidade de invasão.

No entanto, a acção biológica fundamental de todos os BF's é inibir a reabsorção óssea, diminuindo o “*turnover*” ósseo, que por sua vez também reduz os níveis de Cálcio (Ca²⁺). A razão para este efeito anti osteoclástico ou anti-reabsortivo é a inibição celular ou apoptose osteoclástica como referido anteriormente. (Santini D. *et al.*, 2003)

Isto, associado à inibição da proliferação de células endoteliais, leva à diminuição da taxa de remodelação e reabsorção óssea, criando uma situação de hipoxia, hipocelularidade e hipovascularização do tecido ósseo.

Os BF's, independentemente da sua forma de administração, por via endovenosa (Aredia® ou Zometa®) ou por via oral (mesmo os de baixa toxicidade - alandronato), ligam-se aos cristais minerais da superfície óssea.

Os BF's orais são absorvidos no intestino, e apenas 1-10% fica disponível no osso, quando ingerido em jejum. O tempo de semi-vida dos BF's em circulação varia de 1/2 hora até um máximo de 2 horas. 30-70% acumulam-se rapidamente no osso.

Os BF's inseridos na matriz óssea, só podem ser removidos aquando da reabsorção osteoclástica como parte do mecanismo de “*turnover*” ósseo normal. Por outro lado, como os BF's são tóxicos para os osteoclastos, a reabsorção óssea vai diminuindo. (Marx, 2007)

Durante o processo de remodelação óssea normal, os osteoclastos reabsorvem osso e com ele os BF's (Figura 2), que funcionam como análogos lipídicos do isoprenoide difosfato.

O isoprenoide difosfato é um lípido essencial à farnesilização e geranilgeranilização da GTPase, que vai prevenir a apoptose osteoclástica.

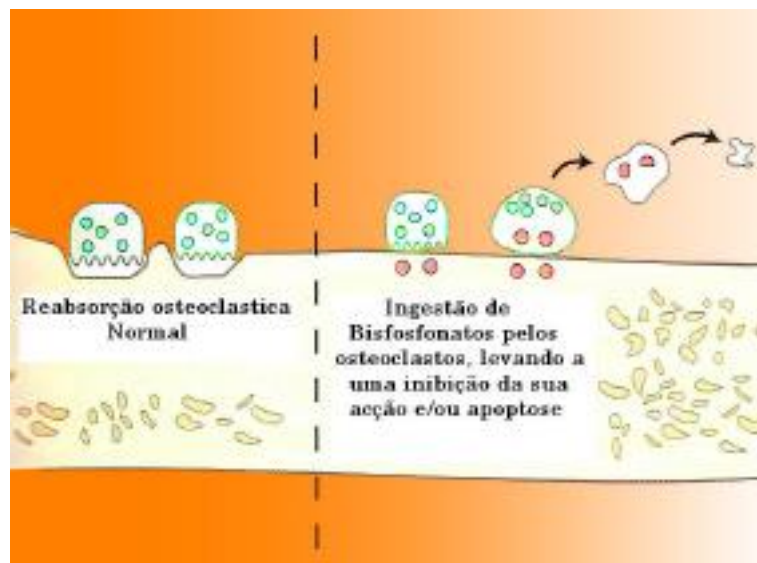


Figura 2. Reabsorção de BP's pelos osteoclastos. (Adapt: Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Quintessence Publishing Co, Inc. 2007)

Sem reabsorção óssea, não há libertação de proteínas ósseas indutoras como a proteína morfogenética óssea (BMP) e factores de crescimento ILG 1 e ILG 2 . Assim o osso antigo não é removido e novo osso osteóide não é formado, não ocorrendo o processo de remodelação óssea.

O osso antigo vai sobreviver desta forma para além do tempo habitual. O osteócito, que não é uma célula imortal, morre e deixa osso morto para trás. A função do osteócito não é formar novo osso (função essa atribuída ao osteoblasto), mas sim funcionar como um mecano-receptor mantendo e/ou aumentando a mineralização da matriz óssea.

A hipermineralização associada à acção dos BF's, leva à esclerose da lâmina dura, a que se segue uma osteoesclerose do osso. Este é o efeito biológico pretendido no tratamento da osteoporose com BF's orais. Repetidas doses de BF's são acumuladas na matriz óssea (Figura 3) e só podem ser removidas pela reabsorção osteoclástica como parte do ciclo do turnover ósseo. Mas sendo os BF's tóxicos para os osteoclastos, o processo de remodelação fica interrompido, como já foi anteriormente referido. (Miglioratti *et al.*, 2005)

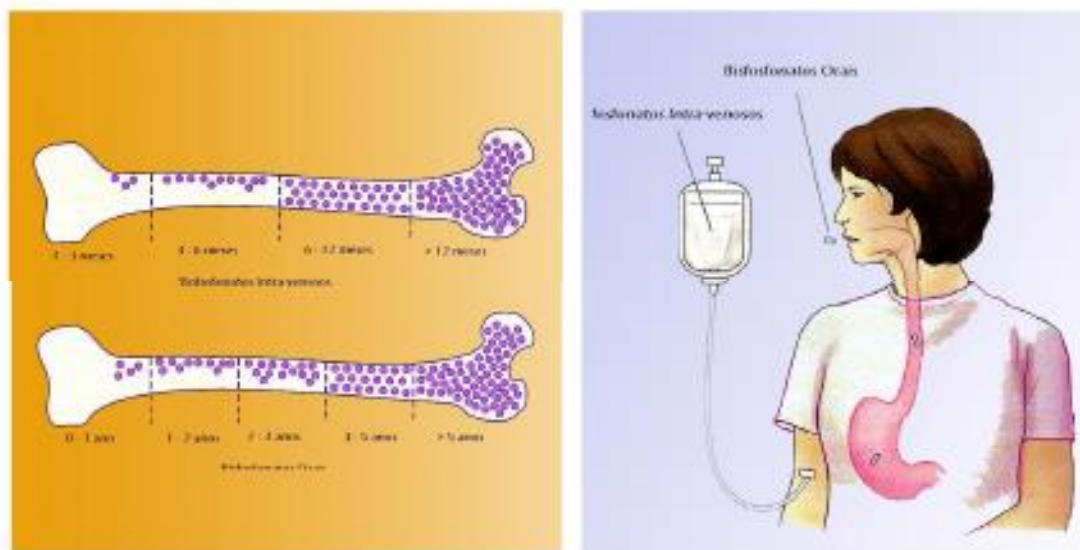


Figura 3: Acumulação de repetidas doses de BF's no organismo e vias de administração. (Adapt: Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Quintessence Publishing Co, Inc. 2007)

5 - Indicações dos bisfosfonatos

Os BF's endovenosos, como o pamidronato (Aredia®) e o ácido zoledrónico ou zoledronato (Zometa®), são usados para o tratamento de lesões osteolíticas de metástases ósseas de alguns tipos cancro e para reduzir a hipercalcemia de algumas doenças malignas.

Dos BF's orais, o etidronato (Didronel®) e o tiludronato (Skelid®), ambos não nitrogenados, são as drogas de 1ª escolha no tratamento da Doença de Paget.

O residronato (Actonel®), o ibandronato (Bonviva®) e o alendronato (Fosamax®, Fosavance®), são os mais usados no tratamento da Osteoporose e Osteopenia. (Glowacki J., 2005)

Bifosfonato	Grupo nitrogenado	Indicação	Via de administração	Dose	Potência relativa
Étidronato (Didronel®)	Não	Doença de Paget	Oral	300-750mg/dia	1
Tiludronato (Skelid®)	Não	Doença de Paget	Oral	400-mg/dia	50
Alendronato (Fosamax®, Fosavance®)	Sim	Osteoporose	Oral	10 mg/dia ou 70mg/semana	1000 1000
Residronato (Actonel®)	Sim	Osteoporose	Oral		
Ibandronato (Bonviva®)	Sim	Osteoporose	Oral	2,5mg/dia ou 150 mg/mês	1000
Pamidronato (Aredia®)	Sim	Metástases ósseas	Intravenosa	90mg/ 3 a 4semanas	1000 – 5000
Ácido Zoledrónico (Zometa®)	Sim	Metástases ósseas	Intravenosa	4mg / 3 a 4 semanas	10000+

Tabela 3:Indicações dos bisfosfonatos (Adapt: Tese mestrado Dr. Miguel Fraga Gomes)

6 - Bisfosfonatos e a Osteonecrose

A osteonecrose é uma condição irreversível na qual o tecido do osso que não regenera, necrosa. É uma complicação rara de alguns pacientes a receber radiação, quimioterapia ou outros tipos de tratamento anticancerígeno de tumores da mandíbula, e mais recentemente relacionada com os BF's.

Apresenta-se como, normalmente, osso exposto na maxila e/ou mandíbula, osso necrótico e não vital, rodeado por mucosa inflamada e normalmente com infecção secundária.

Outro achado frequente é um odor necrótico, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, o que pode até dificultar a vida destes doentes em sociedade. (Pires F.R. *et al.*, 2005)

Os sintomas podem variar entre dor aguda, dificuldade em deglutir e, nalguns casos de maior destruição óssea, em parestesia. A maior parte dos casos relatados apresenta história de tratamento dentário invasivo, extracção dentária, osteotomias, cirurgia para colocação de implantes, etc.

Para o estabelecimento do diagnóstico de osteonecrose associado ao uso de BF's, é importante que seja afastada na história médica a possibilidade de osteorradionecrose (necrose associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço).

Histologicamente, o osso necrótico normalmente está associado a contaminação com actinomyces, não mostrando sinais de malignidade.

A osteonecrose da maxila ou mandíbula é possível identificar radiograficamente. Osteonecrose menos avançada ou pequenas áreas de exposição óssea (< 1cm) podem ser, muitas vezes, indetectáveis em radiografias panorâmicas, mas em tomografias podem mostrar sinais de destruição óssea. (Van Poznak e Estilo, 2006)

A patogénese do processo osteonecrótico está relacionada com os 2 efeitos principais dos BF's: a inibição osteoclástica e a redução da libertação de citocinas osteoinductivas com a consequente inibição da osteogénese. (Marx R.E. *et al.*, 2005)

Desde as recentes publicações que relacionam os BF's, intravenosos e orais, com osteonecrose em vários pacientes, que os BF's tem estado “debaixo de fogo”. (Wang J. *et al.*, 2003) Séries de vários casos descrevendo pacientes que desenvolveram osteonecrose após terapia com BF's têm vindo a ser publicados nos últimos anos.

Até à data ainda não é claro se esta associação é baseada em coincidências ou numa verdadeira relação causa/efeito. Ainda que não tenha uma prevalência muito elevada, tem um potencial de impacto bastante acrescido.

A osteonecrose induzida por BF's foi primeiramente descrita por Marx e Stern em 2002. Primeiro foi o relato de um doente com uma ferida cirúrgica que não cicatrizava, e quando foi efectuado um desbridamento da ferida a situação piorou, aumentando a área de exposição óssea. Mais tarde foram descritos mais casos, perfazendo 36 em 2003.

Todos os paciente descritos tinham em comum a terapêutica com pamidronato (Aredia®) para controle de metástases ósseas de um tumor maligno.

Quando confrontada com esta situação, a Novartis (laboratório responsável pelo Aredia® - pamidronato e Zometa® - zoledronato), embora mostrando preocupação, negou qualquer hipótese de envolvimento destes fármacos com osteonecrose.

Houve por parte de alguns laboratórios farmacêuticos a tentativa de associar os casos que iam aparecendo na literatura científica, e que aumentam exponencialmente com o decorrer do tempo, à quimioterapia e ao uso de corticosteróides. (Capalbo S. *et al.*, 2006)

No entanto, esta teoria começou a ser posta em causa ao aparecerem casos de osteonecrose da mandíbula, em doentes que apenas faziam terapêutica com BF's para

combater a osteoporose, e que nunca tiveram cancro ou fizeram quimioterapia. (Jeffcoat M.K., 2006)

Migliorati em 2003, também relatou cinco casos clínicos de pacientes com osteonecrose associada ao uso de BF's, todos ocorridos no período de um ano. Três desses pacientes, apresentaram necrose óssea espontânea na região posterior da mandíbula, e dois deles na região de molares, após extracções dentárias.

As áreas necróticas estavam infectadas, e os pacientes referiam dor, disfagia e dificuldade de realizar a higiene oral. Antibióticos, tratamento cirúrgico dos defeitos ósseos e oxigénio hiperbárico foram ineficazes. Embora a neoplasia maligna estivesse estabilizada, os pacientes tinham uma pobre qualidade de vida em função das complicações orais. O processo foi chamado pelo autor de necrose óssea avascular induzida por drogas.

Uma das maiores séries encontradas na literatura foi publicada por Ruggiero *et al* em 2004, que relatam 63 casos de osteonecrose maxilar associada ao uso de BF's. A doença primária mais frequente era o mieloma múltiplo (28 pacientes), seguido de cancro da mama (21 pacientes), cancro de próstata (três pacientes) e outras doenças malignas (cinco pacientes).

Em sete pacientes, os BF's eram usados no tratamento da osteoporose. A maxila estava afectada em 38% dos casos, sendo que em 19 casos com envolvimento unilateral e cinco bilateral. Já a mandíbula foi envolvida em 63% dos pacientes, com 37 casos unilaterais e três bilaterais.

O quadro clínico mais frequente foi de dor e tecido ósseo exposto, em local onde tinha havido uma extracção dentária prévia. Entretanto, 14% dos pacientes não tinham história de qualquer procedimento dento-alveolar recente. Em seis casos, foram verificadas imagens de áreas osteolíticas antes da extracção, sugerindo envolvimento ósseo prévio.

O tratamento variou de desbridamento sob anestesia local até procedimentos cirúrgicos para remoção de toda a peça óssea envolvida. A interrupção do uso do

bisfosfonato não teve um grande impacto na progressão do processo. Em cinco pacientes, a necrose óssea não apenas persistiu, como também se desenvolveu em outros sítios.

Embora Marx e Stern estejam ligados à primeira descrição BF's relacionados com a osteonecrose da mandíbula/maxila, esta doença já é conhecida há mais de cem anos. Mineiros de algumas minas de fosfato dos Estados Unidos da América e Reino Unido, desenvolviam exposições ósseas que não cicatrizavam na cavidade oral (Figura 4).



Figura 4: Imagem de 'Phossy-Jaw' publicada em 1899. (In: Dearden W. Fragilitas ossium amongst workers in Lucifer match factories. British medical journal. 1899(2):270)

O osso é uma estrutura funcional, que se remodela continuamente ao longo da vida reagindo à carga física nele exercida e ao ambiente metabólico. Dois processos fisiológicos, formação óssea e reabsorção, contribuem para o processo de remodelação. Muitas cirurgias dentárias, tais como a colocação de implantes, são grandemente dependentes do processo de remodelação óssea para uma correta cicatrização.

A terapêutica com bisfosfonatos tem sido descrita como um dos factores de risco para OMIB na cirurgia oral, incluindo a cirurgia de implantes. (Shirota T. *et al.*, 2009) Se o osso que rodeia o implante dentário apresentar uma concentração moderada a alta de bisfosfonatos, o processo normal de remodelação estará prejudicado ou impedido, e portanto, o risco de necrose do osso circundante será aumentado.

Os marcadores da remodelação óssea são diferentes para a deposição e para a reabsorção. A fosfatase alcalina e a osteocalcina, são marcadores de formação.

Muitos estudos têm discutido as variações nos marcadores bioquímicos da remodelação óssea durante a terapêutica com BF's. Em alguns desses estudos, os valores da osteocalcina diminuíram ligeiramente durante a terapêutica com BF's e a formação óssea pode ser bastante suprimida pela inibição da reabsorção óssea, dado que ambos os processos estão fisiologicamente acoplados. (Kim S.W. *et al.*, 2005)

Os níveis baixos de vitamina D, ainda que não sendo significativamente diferentes dos doentes sem osteonecrose, têm sido associados ao risco de OMIB. A vitamina D parece estar envolvida na patogénese da OMIB porque a forma activa de vitamina D é necessária para certas respostas imunológicas através da activação de macrófagos, parecendo que baixos níveis aumentam o risco de OMIB. (Pazianas M., 2011)

De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Endocrinologia a carência de vitamina é muito frequente em todos os grupos etários, aconselhando-se o seu doseamento em doentes de grupo de risco, como doentes a efectuar glicocorticoides. Nos doentes com deficiência ou carência recomenda-se a sua suplementação. (Holick M.F. *et al.*, 2012)

O hiperparatiroidismo primário, caracterizado por uma produção contínua de PTH, está associado a osteoporose. Pelo contrário, a administração intermitente de PTH constitui o maior estimulante da formação óssea. O seu análogo sintético teriparatida é o fármaco com maior poder osteoformador.

O hiperparatiroidismo secundário, e a carência de vitamina D, como observado na nossa amostra serão outros factores que contribuinte para a patogénese da osteonecrose. No nosso estudo verificamos que os valores de fosfatase alcalina e osteocalcina estavam diminuídos nos doentes com OMIB, comparativamente com o grupo controlo com medicação similar e sem OMIB, com significado estatístico para a osteocalcina.

Resultados semelhantes foram descritos por outros autores, embora não em todos os estudos. (Kwon Y.D. *et al.*, 2009) e (Kwon Y.D. *et al.*, 2011)

Carvalho, D. foi o primeiro a demonstrar que os doentes com OMIB apresentam valores de osteocalcina significativamente menores do que controlos com patologias similares, sugerindo que haverá uma hipersupressão da formação óssea. Qual ou quais os factores que condicionam? – Esta resposta não está esclarecida.

É interessante verificar que a administração de PTH parece reverter a quiescência da formação óssea, nomeadamente estimulando a formação óssea avaliada pelo doseamento da osteocalcina.

Recentemente um polimorfismo no gene CYP2C8 (rs1934951) foi identificado num rastreio alargado do genoma (*genome wide scan*) como um factor de risco para o desenvolvimento de OMIB no mieloma múltiplo. (Kwon Y.D. *et al.*, 2012)

No entanto, a tentativa de comprovação do mesmo facto noutras patologias oncológicas, como cancro da próstata, não o permitiu comprovar. Outros autores estudaram alterações genéticas do CYP2c8 e observaram correlações fortemente positivas entre a localização maxilar e um grupo de variáveis, como a administração intravenosa e marcadores lipídicos.

Por outro lado, a localização mandibular estava positivamente correlacionada com os níveis séricos de cálcio, vitamina D, com os níveis de PTH, com a administração oral e com a duração da terapêutica com BF's. (Balla B. *et al.*, 2012)

7 - Porquê nos maxilares?

A resposta a esta pergunta requer uma observação mais cuidada, mas suscita outra interrogação: em que zona do osso maxilar se desenvolve primariamente? – Nos processos alveolares. Alguns autores já documentaram o processo de remodelação óssea na cavidade oral (Hellststein JW, *et al.*, 2004).

Como resultado desta intensa actividade local, que se estende ao longo da vida em pacientes com dentes e desdentados, são acumuladas maiores quantidades de BF's. Quando algum trauma ocorre, como uma extracção dentária, cirurgia periodontal ou colocação de implantes, o osso alveolar não consegue responder com a mesma eficácia de antes, e pode tornar-se necrótico.

A análise, no entanto, não pode ser feita de uma maneira assim tão resumida.

Na última década, a OMIB tem emergido como uma complicação a longo prazo da terapêutica com bisfosfonatos (BF's). É uma situação rara mas associada a uma morbidade significativa. Vários mecanismos têm sido implicados no desenvolvimento da OMIB, incluindo a supressão do ciclo de reabsorção/formação óssea, infecção e inflamação, inibição da angiogénese e efeitos imunomodulatórios. (Compston J., 2012)

A explicação mais frequente para o desenvolvimento da OMIB é uma supressão do ciclo de remodelação óssea, resultando em modificações significativas das propriedades da matriz óssea. Esta supressão leva a uma quiescência óssea com necrose dos osteócitos e libertação de BF's. Estes, quando há uma intervenção, agravam a rotura da mucosa e a sua não-cicatrização, perpetuando-se a OMIB associada ou não a infecção secundária.

Os efeitos antiangiogénicos dos BF's foram demonstrados em ensaios pré-clínicos e em ensaios clínicos demonstrou-se que os BF's reduzem os níveis séricos de VEGF e induzem uma inibição do factor de crescimento derivado das plaquetas. (Vincenzi B. *et al.*, 2005)

A inibição da angiogénese pode impedir a reparação das fracturas de stress por impedir o aumento da vascularização perióssea requerida para a sua correcção. Para além disso, dado que os capilares formados nos locais de remodelação óssea são uma fonte de osteoclastos e possivelmente também de precursores de osteoblastos, a inibição da angiogénese pode suprimir ainda mais o ciclo de remodelação óssea.

O efeito antiangiogénico dos BF's pode impedir a fixação no osso das células neoplásicas, pelo que é utilizado como terapêutica adjuvante do tratamento de neoplasias como da próstata, da mama e mieloma múltiplo. (Anderson T.L. et al., 2009)

8- Angiogénese

Angiogénese é o termo utilizado para descrever o mecanismo de formação e crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos vasos já existentes. A angiogénese também acontece no adulto, sendo a falta de oxigénio (hipoxia) um sinal de início dos mecanismos moleculares e celulares que resultarão no crescimento de novos vasos sanguíneos de pequenas dimensões, tal como a diminuição de glicose plasmática (hipoglicemia) e a pressão originária da proliferação celular em neoplasias. (Formento J.L. *et al.*, 2005)

Das várias substâncias pró-angiogénese o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) é o que possui maior relevo. O VEGF liga-se a um receptor, promovendo a proliferação das células endoteliais. Existem 3 receptores para o VEGF: VEGFR-1: fraco estimulador da angiogénese; VEGFR-2: mais importante para a angiogénese, e VEGFR-3 ligado à proliferação dos vasos linfáticos.

A hipoxia é o factor que induz a secreção de VEGF. Desta forma, vai haver estimulação do factor induzido pela hipoxia (HIF), o qual migra para o núcleo e induz a transcrição de genes envolvidos na glicólise, na realização de respiração anaeróbia, na sobrevivência e apoptose da célula e de genes envolvidos na proliferação vascular como o VEGF. (Formento J.L. *et al.*, 2005)

Os efeitos biológicos do VEGF são a migração e proliferação das células endoteliais, a remodelação da matriz extracelular, o aumento da permeabilidade vascular e a manutenção dos vasos sanguíneos neo-formados. (Cicciu M. *et al.*, 2012)

As angiopoietinas são outro grupo de moléculas tão importantes como o VEGF no controlo da angiogénese. As angiopoietinas 1 e 2 ligam-se ao mesmo receptor, Tie-2. Normalmente é a angiopoietina 1 que ocupa o recetor Tie-2, mantendo a estabilidade do vaso, contudo, o recetor Tie-2 tem maior afinidade para a angiopoietina 2. Deste modo, quando se dá o aparecimento de angiopoietina 2, a angiopoietina 1 desliga-se do receptor Tie-2, e vai ligar-se a angiopoietina 2.

Tudo isto contribui para a desestabilização dos pericitos, que facilitam a ligação do VEGF à célula endotelial. Sendo assim, é da acção conjunta da angiopoietina 2 e do VEGF, que surge o estímulo para a angiogénese. Quando a angiopoietina 2 se liga ao Tie-2 mas não há VEGF, a célula entra em apoptose.

A angiopoietina 2 não é expressa em tecidos adultos normais, só se expressando em tecidos onde vai ocorrer angiogénese. Recentemente foi descrito o seu doseamento sérico pela técnica Elisa como marcador de gravidade de doença crítica. (Lukasz A. et al., 2008)

Relativamente à angiogénese nas neoplasias, verifica-se que ao redor dos tumores existe um aumento da proliferação dos vasos, uma vez que as células tumorais possuem um metabolismo mais acelerado do que as células normais, precisando de mais oxigénio. Contudo, a hipoxia que se faz sentir leva a que as células segreguem VEGF, que, por sua vez, induz o crescimento dos vasos sanguíneos. Estes vão nutrir o tumor, possibilitando o seu crescimento e fazer a ligação entre as células tumorais e a circulação sistémica, favorecendo a disseminação destas células à distância, produzindo metástases.

Um tumor é capaz de induzir a formação de novos vasos, não só pela produção de factores angiogénicos, mas também pela produção de metaloproteinases (MMP), que facilitam a proliferação dos neovasos. (Fink K e Boratyński J., 2012)

O tumor recruta células inflamatórias que vão ser estimuladas por uma reacção antigénio-anticorpo, a produzir uma reacção inflamatória secundária no tumor, que produz citocinas e VEGF, levando a um aumento da angiogénese.

A quantificação dos vasos sanguíneos, isto é, o estudo da angiogénese tem aplicação clínica para prognóstico do tumor: aceleração durante a reparação (por exemplo, na cicatrização); o bloqueio da angiogénese em neoplasias (para que o tumor não tenha nutrição e desse modo diminua a sua taxa de crescimento e a sua capacidade de criar metástases). (Cicciu M. *et al.*, 2012)

9 - Efeitos antiangiogénicos dos BF's

A investigação dos potenciais mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos antiangiogénicos dos BF's nitro e não nitrogenados, clodronato e pamidronato respectivamente, tem demonstrado que ambos suprimem significativamente a acumulação da proteína HIF-1 α induzida pelo IGF-I e expressão de VEGF nas células MCF-7. (Vincenzi B. et al., 2005)

Mecanicamente, ambos não parecem afectar a expressão do mRNA do HIF-1 α , mas aparentemente, promovem a degradação da proteína HIF-1 α induzido pelo IGF-1. No entanto a síntese do HIF1 α parece resultar de uma inibição proteossómica.

Para além disso, as acções dos BF's no eixo HIF-1 α /VEGF estão associadas a inibição da via da quinase fosfatidilinositol 3/AKT/mtor (mammalian target of rapamycin). Estes efeitos comprovam a acção na inibição da angiogénese tumoral. (Latres E. *et al.*, 2005)

O ácido zoledrónico atua na medula óssea pela supressão de genes associados com linfoangiogenese e remodelação tecidular, tais como o VEGF-C e a MMP-13. O zoledronato associou-se a alteração da cicatrização óssea, porém, sem efeito nos marcadores angiogénicos na medula óssea ou cura das feridas dos tecidos ósseos. O zoledronato inibe selectivamente a cicatrização óssea, mas não afecta os tecidos moles. (Vincenzi B. et al., 2005)

10 - Opções e tipos de tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por BP's endovenosos

No tratamento da osteonecrose da maxila e/ou mandíbula, há uma grande variedade de opções terapêuticas, como: bochechos anti-sépticos de soluções de clorhexidina, desbridamento local, sequestrectomia, antibioterapia e oxigenação hiperbárica. No entanto, no tratamento desta complicação, não estão delineadas “*guidelines*” e não existe consenso. Estes tipos de opções de tratamento são semelhantes às utilizadas no tratamento da osteorradionecrose. (Notani K. *et al.*, 2003)

A utilização de mediadores celulares (proteínas ósseas morfogenéticas, BMP, interleucinas e factores de crescimento angiogénicos) na cicatrização e reparação de feridas ósseas e epiteliais, tem vindo a ser objecto de estudo aprofundado nos últimos anos. (Jung R.E. *et al.*, 2003)

O Plasma Rico em Factores de Crescimento (PRFC) é uma mistura de proteínas autólogas, obtidas a partir de um determinado volume de Plasma Rico em Plaquetas (PRP), obtido de sangue centrifugado. Contém factores de crescimento plaquetários e plasmáticos implicados no processo de cicatrização, proteínas plasmáticas adesivas como a fibrina, fibronectina, etc. Da desgranulação das plaquetas do coágulo de PRFC, resultam moléculas sinalizadoras como o PPDGF, TGF-beta, VEGF, IGF-I e FGF que vão mediar o processo de cicatrização. (Anitua E., 1999)

Em virtude dos resultados insatisfatórios no tratamento destes doentes e da importância do tipo de lesão, a utilização de factores biológicos de diferenciação e crescimento celular pode ser importante na ajuda ao tratamento deste tipo de condição.

11 - Diagnóstico e classificação de OMIB

A Osteonecrose dos Maxilares (ONM) é uma complicação rara, observada em doentes a receber radioterapia, quimioterapia ou outros tipos de tratamento anticancerígeno de tumores da mandíbula, e mais recentemente relacionada com os BF's.

ONM induzida pelos BF's (OMIB) foi descrita pela primeira vez em 2003 por Marx, e o grupo de trabalho da Sociedade Americana para a Investigação do Osso e Minerais definiu que para a confirmação do diagnóstico de OMIB é necessário uma área de osso exposto da região maxilofacial que não cicatrize no espaço de 8 semanas após a identificação por um prestador de cuidados de saúde num doente que recebeu ou foi exposto a bisfosfonatos e não recebeu radiação na região craniofacial. (Fleisch H., 1989)

Em geral apresenta-se como osso exposto na maxila e/ou mandíbula, osso necrótico e não vital, rodeado por mucosa inflamada e normalmente com infecção secundária.

Outro achado frequente é um odor necrótico, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, com implicações sociais (Figura 5). Os sintomas podem variar entre dor aguda, dificuldade em engolir e parestesia, em casos de maior destruição óssea.

A maior parte dos casos relatados apresenta história de tratamento dentário invasivo, extracção dentária, osteotomia, cirurgia para colocação de implantes, entre outros. Para estabelecimento do diagnóstico de OMIB é indispensável excluir na história médica a possibilidade de osteorradionecrose (necrose associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço). (Yokota J., 2000)

Com o aumento da colocação de implantes dentários, existem cada vez mais doentes que são submetidos a tratamentos de criação e de regeneração óssea. Para avaliar o risco de osteonecrose por bisfosfonatos, Marx, em 2000, usou o bio marcador CTX.

CTX foi escolhido por ter uma correlação muito estreita com a regeneração óssea. Este teste avalia a presença e a concentração de uma sequência peptídica de colagénio

tipo 1 que é encontrado, entre outros locais, no osso. Usa-se esta sequência específica porque é esta que é “eliminada” pelos osteoclastos durante o processo de regeneração óssea, logo os seus níveis séricos serão semelhantes aos dos osteoclastos aquando do processo já referido. Nos pacientes que não tomam bisfosfonatos os valores normais são de 300pg/ml. (Marx R.E., 2007)

Mais estudos são ainda necessários para se poder estabelecer ou não um possível diagnóstico de OMIB a partir da análise de CTX.

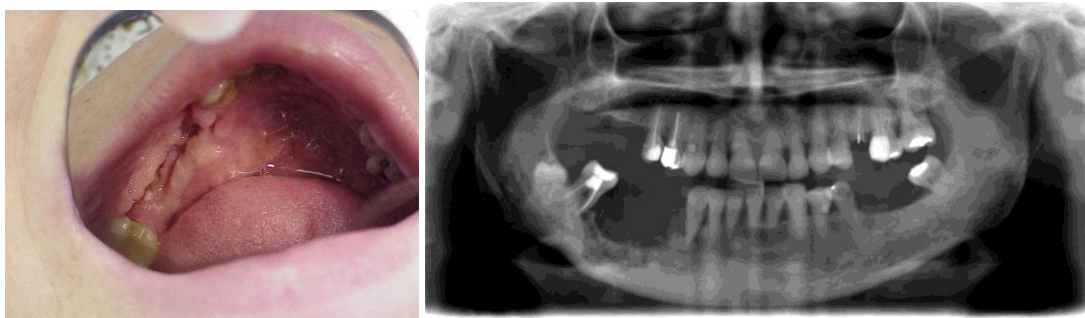


Figura 5: Lesão de OMIB, visão clínica e radiográfica. (Adapt: Tese de mestrado Dr. João Gião. Lesão de OMIB, visão clínica e radiográfica)

A Associação Americana de Cirurgiões Oral-Maxilo-Faciais (AAOMS), em 2007, propôs o uso da seguinte classificação:

1. Doentes de Risco: usam BF's, mas não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

2. Doentes com osteonecrose

- Estadio 1: Osteonecrose com exposição óssea, assintomático e sem sinais de infecção.

- Estadio 2: Osteonecrose com exposição óssea, em doentes com sinais clínicos de infecção.

- Estadio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fractura patológica, fístula extra-oral ou osteólise/sequestros ósseos

Histologicamente, o osso necrótico normalmente está associado a contaminação com actinomyces, não mostrando sinais de malignidade.

Após a descrição inicial seguiram-se várias publicações: Ruggiero (63 casos), Bagan (10 casos) e Marx (119 casos).

Muitos outros têm reportado casos isolados ou pequenas séries, dando informação adicional, tentando caracterizar a OMIB, nomeadamente no nosso país por Carvalho *et al* em 2008 e a mais recente revisão por Furtado de 42 casos.

A OMIB afecta cerca de duas vezes mais a mandíbula do que a maxila, sendo os maxilares os ossos mais afectados.

Admite-se que tal resulte por estes possuírem uma maior irrigação sanguínea e uma remodelação óssea mais acelerada, ambas relacionadas com a sua actividade diária, e à presença de dentes, que exige uma remodelação óssea constante ao redor do ligamento periodontal.

Como resultado desta intensa actividade local, que se estende ao longo da vida em doentes desdentados e com dentes, são acumuladas maiores quantidades de BF's.

A incidência estimada de OMIB entre os doentes que receberam ácido zoledrónico é de 10% e o tempo médio para o início de osteonecrose é de 18 meses. O risco de OMIB pode aumentar para doentes que tomem corticosteroides. (Licata A.A., 1997)

Nas fases iniciais da osteonecrose, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os doentes não apresentam sintomas.

Quando a exposição óssea se torna mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de irregularidades do tecido mole que rodeia a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária.

Em estadios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia. (Glowacki J., 2005)

12 - Tratamento de OMIB: que opções tomar

O tratamento da OMIB é constituído por uma grande variedade de opções terapêuticas, como: bochechos antissépticos de soluções de clorhexidina, desbridamento local, sequestrectomia, antibioterapia e oxigenação hiperbárica, estes tipos de opções de tratamento são semelhantes às utilizadas no tratamento da osteorradionecrose.

Mas a principal opção, neste caso, inclui antibióticos para a infecção localizada e analgésicos para a dor. A paratormona sintética (teriparatida) pode ter algum benefício.

As seguintes opções terapêuticas propostas pela AAOMS, divididas de acordo com as categorias de risco, devem ser divulgadas, contribuindo para a formação dos profissionais que observam estes doentes (Tabela 4).

Estádio	Estratégia de Tratamento	Categoria de risco
	Doente em uso de BF's oral ou EV, sem osso necrótico aparente	Sem tratamento específico; aconselhamento do doente
Estádio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	Controlo sistémico, com analgésicos e antibióticos
Estádio 1	Osso exposto necrótico em doente assintomático e sem evidência de infecção	Bochechos antibacterianos; Acompanhamento clínico trimestral Aconselhamento do doente e revisão das indicações de uso contínuo de BFT
Estádio 2	Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	Tratamento sintomático com antibiótico VO Bochechos antibacterianos Controlo da dor Desbridamento superficial para alívio da irritação da mucosa
Estádio 3	Osso exposto necrótico em doente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes sinais: osso exposto necrótico para além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação bucossinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar	Bochechos antibacterianos Terapia antibiótica e controlo da dor Desbridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção

Tabela 4: Estádios e estratégias de tratamento. (Adapt: Tese de mestrado Dr. João Gíao)

13 - Novas opções

Oxigénio hiperbárico (OHB)

Tem sido proposto o uso de camaras hiperbáricas para a administração de oxigénio (OHB) para a cicatrização de lesões como osteoradionecrose ou osteomielite. (Freiberger J.J., 2009)

Não é consensual a sua acção efectiva quando falamos de OMIB, tendo sido descrito por muitos autores como ineficaz.

Pelo contrário, Freiberger JJ, em 2009, apoia a utilização do OHB como coadjuvante a cirurgia e aos antibióticos.

Proteínas morfogénicas ósseas (Bone Morphogenic Protein 2 -BMP2)

A aplicação de proteína morfogenética do osso tipo 2 (BMP-2) substituindo a remoção de osso necrótico, pode ser considerada uma opção terapêutica válida e segura para a reconstrução de defeitos ósseos localizadas das maxilas, como os associados à OMIB.

A aplicação do factor de crescimento nestes doentes pode ter um bom prognóstico, porque promove a cicatrização dos tecidos moles e duros. Agindo como agentes quimiotácticos, estimulam a angiogénese, migração, proliferação e diferenciação de células estaminais, a partir dos tecidos mesenquimais envolventes, em células formadoras de osso, na área da lesão. (Badros A. *et al.*, 2006)

Cicciu demonstrou recentemente (2009) que em casos de OMIB o uso de BMP2 após cirurgia acelera o processo de cicatrização dos tecidos.

Tratamento com Paratormona

Os agentes anabólicos como teriparatida, análogo sintético da PTH, aumentaram as nossas opções terapêuticas. Actuam estimulando directamente a formação óssea e aumentando a massa e qualidade ósseas, reduzindo as taxas de fractura significativamente.

As suas indicações têm crescido e a teriparatida parece ser um agente promissor. A teriparatide está comercializada no nosso país (Forsteo®, Lilly) para o tratamento da osteoporose grave refractária à terapêutica convencional. (Cheng M.L. e Gupta V., 2012)

Subramanian G. descreve seis relatos de casos com resolução das lesões OMIB após a administração de teriparatide. Estas descrições indicam que as terapias osteoanabolicas podem ser uma esperança no tratamento da OMIB. (Subramanian G. *et al.*, 2011)

Laserterapia

A antibioticoterapia intermitente ou contínua com desbridamento cirúrgico pode ser benéfico para aliviar os sintomas. O laser Er: YAG pode ser utilizado para eliminar porções de osso necrótico por ressecção parcial ou total, como uma alternativa para os dispositivos convencionais rotativos.

A principal vantagem desta técnica é a acção bactericida e bioestimuladora do feixe de laser, como relatado na literatura. Há muito tempo que a bioestimulação promovida pelo laser (ou biomodulação) é investigada por uma ampla gama de aplicações voltadas principalmente para processos de cura e controlo da dor.

Segundo Vescovi, uma abordagem conservadora cirúrgica precoce com Er: YAG associado com terapia de laser de baixa intensidade (LBI), no caso de OMIB poderia ser considerado como mais eficiente quando comparada com terapêuticas médicas ou outras técnicas convencionais. (Vescovi P. *et al.*, 2009)

Plasma rico em fatores de crescimento (PRFC)

Este processo produz uma concentração muito elevada de plaquetas humanas e contém vários factores proteicos de crescimento (factores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), factor de crescimento transformante (TGF), factores de crescimento epidérmico (EGF) e factores de crescimento vasculares endoteliais (VEGF), que são segregados activamente pelas plaquetas e iniciam a cicatrização da lesão. (Marx R.E. *et al.*, 1998)

Nesta nova era de crescimento e diferenciação, a biologia pode ser aplicada para o tratamento de numerosas situações esqueléticas como uma alternativa ou suplemento para a ressecção ou enxertos ósseos.

14 - Materiais e métodos

Efectuei uma pesquisa bibliográfica na *Pubmed*, *Scielo* em que fossem descritos casos de OMIB em doentes portugueses com as palavras-chave: osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, Portugal, portuguese, maxilar.

Foram seleccionados 52 artigos, cujos critérios de inclusão foram séries de casos, meta análises e revisões sistemáticas.

Foi comparada uma serie de 57 casos portugueses com uma serie revista por Filleul em 2010 com 2408 doentes. Esta ultima é a maior serie publicada na literatura mundial, sendo por isso bastante representativa duma população com OMIB.

15 - Resultados

Nos 57 casos da amostra de doentes portugueses com OMIB observaram-se as características descritas na Tabela 5.

Quanto à raça, todos os que foi possível averiguar eram de raça caucasiana.

A patologia oncológica verificada variou entre carcinoma da próstata com 29,8% (n=17), carcinoma da mama com 24,6 % (n=14), mieloma múltiplo com 22,8% (n=13) os mesmos encontrados em outras variedades de doenças oncológicas.

Os bisfosfonatos orais foram administrados em 19,3% dos doentes. O zoledronato intravenoso foi o mais utilizado, 80,7% (n=46) dos casos, seguido do alendronato administrado oralmente, com 15,8% (n=9), e do ibandronato, utilizado em 3,5% (n=2) dos casos.

Idade	Portugueses (n=57)	%
<40	1	1,8
41-50	1	1,8
51-60	10	17,5
61-70	21	36,8
71-80	17	29,8
>81	7	12,3
Género	(n=57)	%
Masculino	24	42,1
Feminino	33	57,9
Patologia	(n=57)	%
Carcinoma da próstata	17	29,8
Carcinoma da mama	14	24,6
Mieloma múltiplo	13	22,8
Osteoporose	7	12,3
Outros	6	10,5
Bisfosfonato	(n=57)	%
IV	46	80,7
Oral	11	19,3
Zoledronato	46	80,7
Alandronato	9	15,8
Outros	2	3,5
Motivo do aparecimento	(n=53)	%
Cirurgia	43	81,1
Prótese	1	1,9
Espontânea	9	17,0
Localização	(n=51)	%
Maxila	12	23,5
Mandíbula	36	70,6
Ambos	3	5,9
Estádio da lesão	(n=15)	%
Estádio 1	4	26,7
Estádio 2	11	77,3

Tabela 5: Dados clínicos do grupo de doentes Portugueses (Adapt: Carvalho et al)

Relativamente ao motivo de aparecimento da OMIB, a maioria dos casos (81,1%, n=43) foi induzida pela realização de um ato cirúrgico, sendo as lesões mais frequentes na mandíbula (70.6%, n=36).

Apenas em 15 doentes conseguimos efectuar a classificação da Associação Americana de Cirurgiões Oral-Maxilo-Faciais (AAOMS), tendo 73,3% (n=11) lesão no estágio 2 e 26,7% (n=4) no estágio 1.

		Filleul et al.	χ^2
Género	% (n=57)	%(n=1600)	ns
Masculino	42,1%(24)	39%(624)	
Feminino	57,9%(33)	61%(976)	
Patologia	(n=57)	(n=1780)	
Carcinoma da próstata	29,8%(17)	9%(160)	Ns
Carcinoma da mama	24,6%(14)	32%(570)	Ns
Mieloma múltiplo	22,8%(13)	43%(765)	Ns
Osteoporose	12,3%(7)	10%(178)	Ns
Outros	10,5%(6)	6%(107)	Ns
Bisfosfonato	(n=57)	(n=1694)	
IV	80,7%(46)	88%(1491)	Ns
Oral	19,3%(11)	12%(203)	Ns
Zoledronato	80,7%(46)	88%(1491)	Ns
Alandronato	15,8%(9)	9,2%(156)	Ns
Outros	3,5%(2)	2,8%(47)	Ns
Motivo do aparecimento	(n=53)	(n=1570)	
Cirurgia	81,1%(43)	67%(1052)	Ns
Prótese	1,9%(1)	7%(110)	Ns
Espontanea	17%(9)	26%(408)	Ns
Localização	(n=51)	(n=1580)	
Maxila	23,5%(12)	27%(427)	Ns
Mandíbula	70,6%(36)	65%(1027)	Ns
Ambos	5,9%(3)	8%(126)	Ns
Estádio da lesão	(n=15)	(n=572)	
Estádio 1	26,7%(4)	16%(92)	Ns
Estádio 2	77,3%(11)	66%(377)	Ns
Estádio 3	—	18%(103)	Ns

Tabela 6: Comparação das características clínicas entre os casos Portugueses e a Revisão de Filleul.

16 - Discussão

Tal como na série de Filleul, também em Portugal o sexo feminino foi mais afectado com uma diferença de 3,2% relativamente à revisão de Filleul (Tabela 4).

Quanto à patologia inicial verificamos diferenças relevantes, sendo no nosso país o carcinoma da próstata a patologia mais frequentemente motivadora do início de medicação com bisfosfonatos com 29,8%, enquanto na nossa referência o mieloma múltiplo foi a mais frequente 43%.

Apesar de ser expectável, de acordo com o estudo de Filleul, que a incidência de OMIB fosse superior nas mulheres, tal não se verificou de acordo com os dados do estudo da população portuguesa. Provavelmente esta diferença pode resultar do facto de anualmente serem diagnosticados 4000 novos casos de cancro da próstata em Portugal, comparativamente com os 300 novos casos de mieloma múltiplo (segundo o Portal de Oncologia Português).

Tal como na amostra de casos portugueses, os BF's endovenosos associam-se numa percentagem muito mais elevada ao aparecimento de OMIB, devido à sua maior potência de acção. O zoledronato com 88% é, tal como na amostra de casos portugueses, o bisfosfonato mais utilizado restando apenas 12% divididos em 9,2% e 2,8% para o alendronato e outros respectivamente.

No que diz respeito ao que motivou o aparecimento da OMIB, em ambas as amostras a maioria dos casos é de etiologia cirúrgica embora na amostra portuguesa tenha uma taxa de 81,1% contra os 67% da revisão de Filleul, o que pode revelar que em Portugal ainda há um grande desconhecimento deste tipo de lesões e como actuar neste tipo de doentes, para as evitar e prevenir.

Tal como na amostra de casos portugueses, a origem desconhecida ou espontânea e a utilização de prótese, tem valores baixos. Na nossa amostra os valores são menores comparados com os de Filleul, embora não relevante esta diferença.

Quanto à localização os dados são semelhantes nas duas séries, tendo a mandíbula 65%, maxila 27% e em ambos os casos 8%, sugerindo este fenómeno estar relacionado com o tipo de osso, sua irrigação e tipo de cargas.

Relativamente ao estágio da lesão, o estágio 2 foi o mais frequente, sendo a sua frequência mais elevada na população portuguesa estudada (66%) embora sem significado estatístico dada a ausência de casos grau 3.

É de admitir que os casos mais graves apareçam nos serviços de cirurgia maxilofacial, como na série portuguesa onde os 42 casos provenientes de um serviço de cirurgia maxilofacial não tinham estadiamento definido, podendo tal pode explicar esta diferença.

17 - Conclusão

A OMIB em Portugal tem na generalidade características clínicas similares às que acontecem em tudo o mundo, atingindo em cerca de 2/3 dos casos a mandíbula, estando associada na maioria dos casos a neoplasias e, em Portugal, ao carcinoma da próstata.

A percentagem de casos associada a osteoporose é semelhante, independentemente da distribuição geográfica das series de casos, rondando os 10%, o que dada a elevada prevalência de osteoporose sugere que a OMIB poderá estar a ser subestimada ou subdiagnosticada, devendo, contudo, ser igualmente considerada a possibilidade da incidência da OMIB nestes doentes resultar das baixas doses terapêuticas geralmente administradas no tratamento da osteoporose.

A maior frequência de OMIB associada a procedimentos cirúrgicos sugere a necessidade de informação/formação de oncologistas para promoverem os tratamentos dentários antes de iniciarem a quimioterapia e a terapêutica com bisfosfonatos. Os médicos dentistas têm um papel primordial no diagnóstico destas lesões. Para além disto, o tratamento destes doentes constitui um desafio importante na prática clínica.

Dado que até à data nenhuma modalidade terapêutica se mostrou mais eficaz, talvez com a exceção do laser, não é possível actualmente estabelecer protocolos de tratamento baseados na evidência.

Estes permitiriam sistematizar e abordar plenamente a terapêutica dos doentes com OMIB. São necessários mais estudos randomizados e controlados que se centrem na terapêutica dos diversos estadios de OMIB.

18 - Bibliografia

Anderson TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, et al. (2009). A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *The American Journal of Pathology*. 174. pp. 239-247.

Anitua E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.14(4). pp. 529-535.

Badros A, Weikel D, Salama A, et al. (2006). Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of Clinical Oncology* 24(6). pp. 945-952.

Balla B, Vaszilko M, Kósa JP, et al. (2012). New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Diseases*. 18(6). pp. 580-585.

Capalbo S, Delia M, Diomedede D, Dargenio M, Chiefa A, Favia G, et al. (2006). Jaw osteonecrosis associated with use of bisphosphonates and chemotherapy: paradoxical complication of treatment of bone lesions in multiple myeloma patients. *International Journal of Hematology*. 83(5). pp.439-442.

Cheng ML, Gupta V. (2012). Teriparatide - Indications beyond osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism*. 16(3). pp. 343-348.

Cicciù M, Herford AS, Juodžbalys G, et al. (2012). Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Craniofacial Surgery*. 23. pp. 784-788.

Compston J, (2012). Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis International*. 22. pp. 2951-2961.

Dearden W. (1899). Fragilitas ossium amongst workers in Lucifer match factories. *British Medical Journal*. (2). Pág.270.

Fink K, Boratyński J. (2012). The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis. *Postepy Hig Med Dosw*. 66. pp. 609-628.

Fleisch H. (1989). Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. Recent results in cancer research. *Fortschritte derKrebsforschung*. 116. pp. 1-28.

Fleisch, H. (2000). From polyphosphates to bisphosphonates and their role in bone and calcium metabolism. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*. 23. pp. 197-216.

Formento JL, Berra E, Ferrua B, et al. (2005). Enzyme-linked immunosorbent assay for pharmacological studies targeting hypoxia-inducible factor 1alpha. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 12. pp. 660-664.

Freiberger JJ. (2009). Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 67(5 Suppl 5). pp. 96-106.

Glowacki J. (2005). Bisphosphonates and bone. *Ortho J at Harvard Med School*. (7). Pág. 64.

Hellstein JW, Marek CL. (2004). Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 62(12). pp. 1563-1565.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. (2012). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 97. pp. 1153-1158.

Iguchi, H. (2007). Molecular mechanism and potential targets for bone metastasis. *Gan to Kagaku Ryoho*. 34(1) pp.1-10.

INE Estatística. Causas de Morte em Portugal. In: INE, ed. 2003. Lisboa.

Jasmin, C. Textbook of bone metastases. Chichester ; Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons 2005.

Jeffcoat, MK. (2006). Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 21(3). pp. 349-353.

Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. (2003). Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clinical oral implants research*. 14(5). pp. 556-568.

Kim SW, Park DJ, Park KS, et al. (2005). Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean post-menopause women with osteoporosis. *Endocrinology Journal* 2. pp. 667-674.

Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, et al. (2009). Correlation between serum c-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 67. pp. 2644-2648.

Kwon YD, Lee DW, Choi J, et al. (2012). Short term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International*. 23(11). pp. 2721-2725.

Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, et al. (2011). Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clinical Oral Implants Research* 22. pp. 100-105.

Latres E, Amini AR, Amini AA, et al. (2005). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *Journal of Biology and Chemistry*. 280. pp. 2737-2744.

Licata, A.A. (1997) Bisphosphonate therapy. *The American Journal of the Medical Sciences*. 313(1). pp. 17-22.

Lukasz A, Hellpap J, Horn R, et al. (2008). Circulating angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Journal of Critical Care*. 12. Pág. 94.

Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. (1998). Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*. 85(6). pp. 638-646.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 63(11). pp. 1567-1575.

Marx, RE. (2007). Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Quintessence Publishing Co, Inc.

Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. (1996). Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone*. 19(3) pp. 281-90.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. (2005) Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *Journal of the American Dental Association* (1939). 136(12). pp. 1658-1668.

Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 21(22). pp. 4253-4254.

Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. (2003). Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head & neck*. 25(3). pp. 181-186.

Pazianas M. (2011). Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *Journal of the National Cancer Institute*. 103(3). pp. 232-240.

Pinheiro P.S., Tyczynski J.E., Bray F., Amado J., Matos E., Miranda A.C., et al., 2002 cancer. In: Cancro em Portugal. IARC Technical Publication. N°38.

Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. (2005). Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral diseases*. 11(6). pp. 365-369.

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. Volume 88(12 Suppl). pp. 2961-2978.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 62(5). pp. 527-534.

Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, et al. (2003). The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Annals of Oncology*. 14(10) pp. 1468-76.

Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. (1983) Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcified Tissue International*. 35(1) pp. 87-99.

Shirota T, Nakamura A, Matsui Y et al. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Research*. 20(12). pp. 1402-1408.

Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. (2011). A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*. 112(6). pp. 744-753.

Van Poznak C, Estilo C. (2006) Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology* (Williston Park, NY). 20(9) pp. 1053- 1062.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al. (2010). Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in Medical Science*. 25(1). pp. 101-113.

Vincenzi B, et al. (2012). Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Hematology and Oncology*. 5. Pág. 56.

Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, et al. (2005). Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *Journal of Interferon Cytokine Research*. 25. pp.144-151.

Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. (2003). Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 61(9). pp.1104-1047.

Yokota, J. (2000). Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 21(3) pp.497-503.