

José Carlos Felgueiras

Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2008

José Carlos Felgueiras

Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2008

José Carlos Felgueiras

Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares

Monografia apresentada

à Universidade Fernando Pessoa

como parte integrante dos requisitos para a

obtenção do grau de licenciatura em Medicina Dentária

Resumo

Os bisfosfonatos são potentes inibidores dos osteoclastos que, por interacção com estas células, produzem uma marcada diminuição da reabsorção óssea, sendo por isso utilizados no tratamento de doenças que interferem com a remodelação óssea.

Apesar do sucesso dos bisfosfonatos como agentes terapêuticos na redução da morbidade dos doentes oncológicos, nos últimos anos, têm surgido casos de osteonecrose dos maxilares.

A osteonecrose dos maxilares é definida como uma necrose óssea na cavidade oral, provocada, por exemplo, por uma má cicatrização do tecido ósseo, principalmente após qualquer intervenção traumática que deixe o osso maxilar exposto, como, por exemplo, uma extracção dentária.

Deste modo, torna-se relevante estudar a associação destes fármacos com a osteonecrose dos maxilares, reconhecer o grupo de pacientes de risco, sinais e sintomas, pautas de actuação preventivas e terapêuticas.

A revisão bibliográfica foi efectuada na base de dados da Medline (www.pubmed.com), utilizando as palavras-chave: “jaw osteonecrosis”, “bisphosphonates”, “pamidronate”, “zoledronate”, “alendronate”, “phossy jaws”. Os artigos seleccionados foram do tipo meta-análises, revisões bibliográficas e estudos clínicos controlados randomizados, dos últimos 5 anos.

Embora a sua eficácia no tratamento de doentes oncológicos seja irrefutável, são ainda necessárias pesquisas para a utilização irrestrita destes medicamentos na clínica, devido aos últimos relatos de efeitos adversos, principalmente na cavidade oral, e também porque grande parte do conhecimento dos seus efeitos nos componentes do sistema estomatognático provém de estudos em animais e in vitro. A prevenção é a melhor forma de tratamento desta complicação.

Abstract

Bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclasts that, for interaction with these cells, producing a marked decrease in bone resorption, and it is used to treat diseases that interfere with bone turnover.

Despite the success of bisphosphonates as therapeutic agents in reducing the morbidity of cancer patients in recent years have arisen cases of osteonecrosis of the jaw.

The osteonecrosis of the jaw is defined as a bone necrosis in the oral cavity, caused by, for example, a poor healing of bone tissue, particularly after any traumatic intervention that leave exposed jaw bone, such as a tooth extraction.

Thus, it is important to study the association of these drugs with osteonecrosis of the jaw, recognize the group of patients at risk, signs and symptoms, guidelines for preventive and therapeutic actions.

The literature review was made in the database of Medline (www.pubmed.com), using the keywords: "jaw osteonecrosis," "bisphosphonates", "pamidronate", "zoledronate", "alendronate", "phossy jaws" . The articles selected were meta-analyses, reviews and bibliographic randomized controlled clinical studies, of the last 5 years.

Although its effectiveness in treating cancer patients is irrefutable, are still necessary research to unrestricted use of these drugs in the clinic because of recent reports of adverse effects, mainly in the oral cavity, and also because much of the knowledge of their effects on components of the stomatognathic system comes from studies in animals and in vitro. Prevention is the best way of dealing with this complication.

Dedicatórias

Aos meus pais, pelo apoio incondicional demonstrados em todos os momentos da minha vida e principalmente nestes seis anos de curso. Obrigado por tudo e por me ensinarem a ter vontade e força para triunfar. Sem vocês nunca seria quem sou neste momento.

Às minhas irmãs, Ana e Marta, cunhado Mário e sobrinho Zé, muito amigos presentes em todos os momentos.

Aos meus avós pelo exemplo de vida que me deram.

À Ana Luísa, por tudo...

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Ana Faria, por todo o apoio, amizade, disponibilidade, incentivo e carinho demonstrado ao longo destes meses de trabalho, o meu mais sincero agradecimento pela sua orientação exemplar.

Á minha binómia Rita Carvalho por tudo que passamos juntos na Box 18...

Aos meus AMIGOS....!!!!

A todos que me acompanharam durante todo este tempo de preocupações e anos de licenciatura.

Índice

Índice de Figuras.....	iii
Índice de Tabelas.....	iv
Índice de esquemas.....	v
Índice de Abreviaturas.....	vi
Introdução.....	1
Desenvolvimento.....	4
I - Bisfosfonatos.....	4
I.1 Perspectiva histórica.....	4
I.2 Estrutura molecular e actividade farmacológica.....	4
I.3 Mecanismo de acção.....	7
I.4 Indicações Terapêuticas.....	13
I.4.1 Bisfosfonatos orais e doença de Paget.....	14
I.4.2 Bisfosfonatos orais e osteoporose.....	15
I.4.3 Bisfosfonatos intra-venosos e hipercalcemia maligna.....	16
I.4.4 Bisfosfonatos intra-venosos e metástase ósseas.....	16
I.4.5 Bisfosfonatos intra-venosos e miéloma múltiplo.....	17
I.4.6 Bisfosfonatos intra-venosos e cancro da próstata.....	17
I.4.7 Bisfosfonatos intra-venosos e cancro da mama.....	18
I.5 Efeitos Adversos.....	18
II - Osteonecrose associada ao tratamento com bisfosfonatos.....	21
II. 1 Osteonecrose.....	21
II.2 Mecanismo etiopatogénico.....	24
II.3 História clínica e diagnóstico.....	26

II.4 Factores de risco	29
II.5 Tratamento.....	32
Conclusão.....	41
Bibliografia.....	42
ANEXOS.....	49
ANEXO 1.....	50

Índice de Figuras

Figura 1- Estruturas químicas do ácido pirofosfórico e do bisfosfonato.....	5
Figura 2- Estrutura molecular dos vários tipos de bisfosfonatos.....	6
Figura 3- Mecanismo de acção molecular dos bisfosfonatos não nitrogenados.....	10
Figura 4- Mecanismo de acção dos molecular dos bisfosfonatos nitrogenados.....	11
Figura 5- “Phossy Jaw”, publicada em 1899.....	20
Figura 6- Aspecto clínico de osteonecrose da maxila.....	27
Figura 7- Cavidade oral com exposição óssea maxilar por osteonecrose, associada a uma extensa comunicação oro-antral.....	29

Índice de Tabelas

Tabela 1- Bisfosfonatos frequentemente utilizados (vias de administração e potências relativas associadas à presença da cadeia R2 nitrogenada).....	9
Tabela 2- Casos relatados na literatura de osteonecrose associada a bisfosfonatos.....	23
Tabela 3- Factores de risco relacionados com osteonecrose associada a bisfosfonatos.....	30
Tabela 4- Classificação dos doentes de acordo com o risco de desenvolverem osteonecrose e medidas terapêuticas a instituir de acordo com esse risco.....	33

Índice de Esquemas

Esquema 1- Predilecção da osteonecrose pelo tecido ósseo dos maxilares.....	22
Esquema 2- Modelo etiopatogénico da osteonecrose associada aos bisfosfonatos.....	25
Esquema 3- Protocolo de actuação em pacientes sintomáticos a tomar bisfosfonatos...	37

Índice de Abreviaturas

- BF's – Bisfosfonatos
- Mg^{2+} - ião Magnésio
- Fe^{2+} - ião Ferro
- Ca^{2+} - ião Cálcio
- N° - número
- Tt - tratamento
- RAR – raspagem e alisamento radicular
- Rx – Raio x
- ON – osteonecrose
- Fract. - fractura
- Amóx. - amóxicilina
- Ác. Clav. – ácido clavulâmico
- Atb's - antibióticos

Introdução

Os bisfosfonatos (BF's) são potentes inibidores dos osteoclastos que, por interacção com estas células, provocam uma diminuição da reabsorção óssea. Estes fármacos, devido a esta característica referida, quando utilizados no tratamento de algumas doenças ósseas (hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose) ou oncológicas com metastização óssea (cancro da mama e próstata e mieloma múltiplo), oferecem uma significativa melhoria na qualidade de vida dos pacientes (Bagan, J. V. et al., 2005).

Estes compostos são análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos com alta afinidade para o cálcio. Assim, devido à elevada concentração de cálcio na hidroxiapatite óssea, concentram-se selectivamente na matriz mineralizada do osso, onde permanecem por longos períodos de tempo (Bagan, J. V. et al., 2005).

Estes compostos, através da sua acção sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição na reabsorção óssea, pelo que predomina o processo de formação óssea, conseguindo-se um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (Marx, R. E., 2007).

Os bisfosfonatos produzem efeitos adversos, como sintomas gripais, fadiga, reacções gastrointestinais, anemia, edema, alterações da mucosa esofágica e alterações da função renal. Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral quando se utilizam esquemas terapêuticos para o tratamento de doenças oncológicas, denominada osteonecrose associada aos bisfosfonatos (Migliorati, C. A. et al., 2005).

A osteonecrose é uma condição irreversível na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa. Esta complicação ocorre em pacientes oncológicos com terapêuticas isoladas ou em associação de quimio ou radioterapia de cabeça e pescoço e, recentemente, relacionada com os bisfosfonatos (Cheng, A. et al., 2005).

Esta necrose óssea é provocada por uma má cicatrização do tecido ósseo dos maxilares, após intervenções traumáticas que propiciem a exposição óssea ao meio oral, como, por exemplo, uma simples extracção dentária (Nase, J. B., et al 2006).

Pensa-se que esta doença se desenvolve em pacientes com terapêutica prolongada, principalmente sob a forma endovenosa. O efeito destes fármacos pode mesmo revelar-se passado uma década após o fim da terapêutica instituída (Nase, J. B., et al 2006).

Assim, existe uma forte evidência que o tratamento com bisfosfonatos pode originar uma osteonecrose, principalmente dos maxilares, devido às características anatomofuncionais destes ossos (Errante, D. et al., 2006).

O mecanismo etiológico que conduz à osteonecrose associada a bisfosfonatos ainda não está completamente esclarecido, podendo estar relacionado com duas vias principais: a inibição da remodelação óssea e a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo.

Deste modo, é necessário estudar a associação dos bisfosfonatos como factores predisponentes ou mesmo etiológicos da osteonecrose dos maxilares, como também caracterizar sinais e sintomas clínicos da osteonecrose, o grupo de pacientes de risco de desenvolvimento desta patologia e conhecer os protocolos instituídos para a prevenção e tratamento da mesma.

A revisão bibliográfica foi efectuada utilizando a base de dados da Medline (www.pubmed.com), utilizando as palavras chave: “jaw osteonecrosis”, “bisphosphonates”, “pamidronate”, “zoledronate”, “alendronate”, “phossy jaws”. Para este estudo seleccionaram-se 53 artigos, tendo como limite os anos de 2002 a 2007. O tipo de artigos seleccionados foi estudos clínicos controlados randomizados, meta-análises e revisões bibliográficas

Devido aos efeitos secundários destes fármacos, principalmente ao nível dos ossos do aparelho estomatognático, mais estudos clínicos controlados randomizados serão necessários para conhecer a influência primária ou secundária no desenvolvimento desta patologia.

Para estabelecer protocolos de actuação, quer preventivos quer de tratamento, serão necessárias meta-análises que fundamentem a actuação clínica do médico dentista, embora actualmente se pense que a prevenção é a melhor forma de tratamento desta complicação.

Desenvolvimento

I - Bisfosfonatos

I.1 Perspectiva histórica

Os primeiros bisfosfonatos foram sintetizados há mais de cem anos por Von Baeyer e Hofmann. Devido à propriedade de inibirem a precipitação de sais de cálcio, a primeira aplicação deste grupo de fármacos foi como agentes anticorrosivos, não sendo descritos efeitos potencialmente terapêuticos até 1968 (Fleisch, H., 2002).

Apesar dos bisfosfonatos terem sido sintetizados no século XIX, o conhecimento sobre as suas características biológicas data da década de 60 do século XX. Tudo teve a sua origem na utilização prévia de fosfatos condensados. No passado, os fosfatos condensados eram utilizados com propósitos industriais, como agentes anti-sedimentação e como aditivos para limpeza dos canos de água e óleo, prevenindo a formação do carbonato de cálcio (Fleisch, H., 2002).

Nos anos 60 do século passado, o Prof. Fleisch e seus colegas notaram que o pirofosfato, o mais simples fosfato condensado, como também os de cadeia mais longa, os polifosfatos, incorporavam cristais de fosfato no cálcio, impedindo a formação de cristais e dissolução in vitro. Após todas estas experiências, foi então que demonstraram que os bisfosfonatos, por sua vez, agiam de modo similar ao fosfato de cálcio in vitro, inibindo tanto a mineralização como a reabsorção óssea. A partir de então, os bisfosfonatos surgiram com acção terapêutica, desenvolvendo-se esta medicação para utilização principalmente a nível ósseo (Fleisch, H., 2007).

I.2 Estrutura molecular e actividade farmacológica

Os bisfosfonatos formam uma classe de substâncias químicas que apresenta na sua estrutura dois grupos fosfato ligados a um átomo de carbono central (P-C-P) e duas cadeias laterais (R1 e R2), unidas ao carbono central (Figura 1). A estrutura P-C-P juntamente com as cadeias

laterais permitem um grande número de variações possíveis, daí surgirem vários tipos de bisfosfonatos (Dannemann, C., et al 2006) (Figura 2).

Pirofosfato

Bisfosfonato

Figura 1 – Estruturas químicas do ácido pirofosfórico e do bisfosfonato

(Adaptado: Fleish, H. (2007). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews.*, 19(1), pp. 80-100)

Os bisfosfonatos são análogos químicos de uma substância endógena denominada ácido pirofosfórico que, no organismo, se encontra sob a forma de pirofosfato (Figura 1). Este composto 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 bisfosfonatos são seus análogos sintéticos, onde o átomo central de oxigênio é substituído por um de carbono (Figura 1). Essa modificação faz com que os bisfosfonatos sejam mais resistentes à degradação enzimática e possuam uma semi-vida biológica maior e, assim, uma capacidade suficiente para influenciar o metabolismo ósseo (Dannemann, C., et al 2006).

A estrutura dos bisfosfonatos mostra-nos dois grupos fosfatos ligados a um átomo de carbono (P-C-P), que de certo modo é responsável pela sua baixa biodisponibilidade (Figura 1). Como o pirofosfato, os bisfosfonatos ligam-se fortemente à hidroxiapatite, explicando as suas ações farmacológicas no osso (Cheng, A., et al 2005).

O radical R1 influencia a sua afinidade de ligação à estrutura óssea, enquanto o radical R2 é responsável pela potência e actividade farmacológica do fármaco (Figura 1). O grupo OH aumenta a fixação à matriz óssea, sendo o grupo funcional que aparece na cadeia R1 (Fernandez, N. P., et al 2006) (Figura 2).

A incorporação de grupos funcionais amina aumenta exponencialmente a potência do fármaco. Este grupo nitrogenado é substituído na cadeia R2 (Fernandez, N. P., et al 2006) (Figura 2).

Assim, 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 alendronato (Fernandez, N. P., et al 2006) (Figura 2).

Pirofosfato

Bisfosfonato

Tipos de bisfosfonatos

Alendronato

EB- 1053

Clodronato

Etidronato

Ibandronato

Neridronato

Olpadronato

Incandronato

Pamidronato

Risedronato

Tiludronato

YH-529

Zoledronato

Figura 2 – Estrutura molecular dos vários tipos de bisfosfonatos

(Adaptado: Fleish, H. (2007). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews.*, 19(1), pp. 80-100)

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 dizer-se apenas que a estrutura P-C-P é fundamental para a actividade e que a intensidade do efeito é muito dependente da cadeia lateral nitrogenada (Van den Wyngaert, T., et al 2006).

A cadeia central P-C-P dos bisfosfonatos forma uma estrutura tri-dimensional, capaz de ligações bivalentes com iões metálicos como os iões magnésio (Mg^{2+}), ferro (Fe^{2+}) e cálcio (Ca^{2+}), com especial relevo para este último ião. A elevada afinidade dos BF's ao Ca^{2+} torna a matriz óssea mineralizada um alvo selectivo in vivo, com particular relevo para os locais onde a remodelação óssea está exacerbada (Resozka, A. A., 2006).

I.3 Mecanismo de acção

O esqueleto é uma estrutura altamente especializada e dinâmica que sofre uma remodelação constante. O osso é um tecido conjuntivo rígido, composto por células especializadas, matriz mineralizada e não mineralizada e espaços que incluem a cavidade medular óssea, canais vasculares, canalículos e lacunas. O tecido ósseo calcificado é composto por uma matriz extracelular que contém moléculas orgânicas e inorgânicas e cristais de hidroxiapatite. A presença de cristais de hidroxiapatite torna este tecido único, não apenas do ponto de vista biossintético, mas, também, em termos de metabolismo. Assim, durante o crescimento e desenvolvimento do organismo, o osso é um tecido vital em constante actividade (Fernandes, C. et al 2005).

A remodelação óssea é um mecanismo fundamental para manter a integridade estrutural do esqueleto, bem como para funções metabólicas, como o armazenamento de cálcio, fosfato e magnésio (Fernandes, C. et al 2005).

Esta actividade óssea ocorre seguindo um mecanismo complexo e altamente regulado, dependente da acção de uma estrutura denominada Unidade Multicelular Básica (BMU), composta por diferentes grupos celulares. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoblastos, pela formação óssea e os osteócitos (osteoblastos maduros) são células

que, após a formação da matriz óssea pelos osteoblastos, são circundados por esse osso neoformado e têm a função de manter essa estrutura óssea (Fernandes, C. et al 2005).

Após a sua formação, os osteócitos tornam-se gradualmente diminuídos em tamanho e ocupam um espaço na matriz chamado de lacuna osteocítica. Estreitos prolongamentos dessas lacunas formam canais ou canalículos, que abrigam os prolongamentos citoplasmáticos dos referidos osteócitos. Desta maneira, os osteócitos mantêm o contacto com os osteócitos adjacentes e com osteoblastos ou células de revestimento na superfície do osso. Como já referido, prolongamentos citoplasmáticos de osteócitos adjacentes e células de revestimento unem-se por junções tipo gap, formando um complexo osteoblasto-osteócito necessário à manutenção e vitalidade da matriz óssea (Cheng, A., et al 2005).

Assim, sendo o tecido ósseo estruturalmente constituído por osteoclastos, osteoblastos e osteócitos e tendo os bisfosfonatos grande afinidade para os iões Ca^{2+} , a matriz óssea mineralizada será um alvo selectivo dos bisfosfonatos.

Como já foi mencionado, os bisfosfonatos têm uma acção importante na remodelação da estrutura óssea, principalmente na acção osteoclástica, afectando, deste modo, a reabsorção óssea.

O mecanismo molecular pelo qual os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea ainda não é completamente entendido. Inicialmente, acreditava-se que se tratava apenas de um mecanismo físico-químico, ou seja, que a incorporação na matriz óssea era suficiente para que tivessem efeitos na remodelação óssea. No entanto, ultimamente, tem-se tornado claro que efeitos celulares estão também envolvidos. (Van den Wyngaert, T., e tal 2006).

A estrutura dos bisfosfonatos confere-lhes uma resistência à hidrólise enzimática e permite-lhes fixarem-se com grande avidéz na superfície dos cristais de hidroxiapatite, com uma rápida e eficiente união do fármaco à superfície mineral óssea. A sua acção primordial consiste em inibir a reabsorção óssea mediante a supressão da actividade osteoclástica (Férrnandez, N. P., 2006).

Os bisfosfonatos classificam-se em função da cadeia lateral unida ao átomo de carbono, que lhes confere a variação da actividade biológica e a distinta potência antireabsortiva (cadeia R2) (Figura 2).

O primeiro bisfosfonato utilizado no tratamento de doenças ósseas foi o etidronato. Estudos posteriores demonstraram que os bisfosfonatos que possuem um átomo de nitrogénio na sua cadeia lateral R2 possuem uma potência relativa superior comparativamente a essa molécula inicial - o etidronato (Fernandes, C. et al 2005) (Tabela 1).

Bisfosfonato	Via de Administração	Cadeia R2 nitrogenada	Potência Relativa
Etidronato (Didronel®)	Oral	Não	1
Tiludronato (Skelid®)	Oral	Não	50
Alendronato (Fosamax®)	Oral	Sim	1000
Residronato (Actonel®)	Oral	Sim	1000
Ibandronato (Boniva®)	Oral	Sim	1000
Pamidronato (Aredia®)	Endovenosa	Sim	1000 – 5000
Zoledronato (Zometa®)	Endovenosa	Sim	10000 +

Tabela 1 - Bisfosfonatos frequentemente utilizados (vias de administração e potências relativas associadas à presença da cadeia R2 nitrogenada).

(Adaptado: Fleish, H. (2007). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews.*, 19(1), pp. 80-100)

A via de administração também é importante, pois a via endovenosa tem uma absorção mais acelerada, estando o fármaco muito mais rapidamente disponível para se depositar no osso e ter acção farmacológica (Fernandes, C. et al 2005) (Tabela 1).

Os bisfosfonatos podem dividir-se em duas subclasses, conforme uma das suas cadeias laterais contenha ou não uma ligação nitrogenada (Fernandes, C. et al 2005) (Tabela 1).

Os menos potentes são os bisfosfonatos não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato), que são metabolizados pelos osteoclastos para inactivar análogos não hidrolizáveis do ATP, que se acumulam intracelularmente, sendo directamente citotóxicos para as células induzindo apoptose (Figura 3).

Figura 3 – Mecanismo de acção molecular dos bisfosfonatos não nitrogenados

(Adaptado: Rodan, G. A., Fleisch, H. A. (2005). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J. Clin Invest.*, 97(12), pp. 2692-2696).

Os bisfosfonatos nitrogenados (pamidronato, alendronato, residronato, ibandronato, ácido zoledrónico), como já foi referido, são os bisfosfoantos mais potentes. Inibem a via do mevalonato, bloqueando a enzima FPP (farnesil-difosfato sintetase), que é necessária para a síntese da farnesil difosfato e geranyl difosfato, o que vai resultar numa carência intracelular, entre outros, de geranylgeranyl difosfato e de farnesil difosfato, ambos necessários para a modificação lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras na actividade da GTPase (Figura 4). Como resultado desta disfunção, há alteração da membrana celular lipídica do osteoclasto, levando a uma alteração do seu mecanismo celular, provocando a apoptose osteoclástica (Kumar, S. K. S. et al 2007).

Figura 4 – Mecanismo de acção molecular dos bisfosfonatos nitrogenados.

(adaptado: Vasconcellos, D. V., Duarte, M. E. L., Maia, R. C. (2003). Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista brasileira de cancerologia.*, 50(1), pp. 45-54).

Muitas investigações têm focado o efeito dos bisfosfonatos nitrogenados nas células tumorais. In vitro, as experiências confirmaram que estes fármacos podem inibir a adesão de células neoplásicas ao osso, reduzir a facilidade para invadirem membranas artificiais e baixar a migração celular, tudo isto em doses incapazes de causar directamente citotoxicidade ou induzir apoptose das células ósseas (Woo, S. B., et al 2006). Embora em menor escala, evidências in vivo demonstrando a acção dos bisfosfonatos começam também a surgir, porém necessitando ainda de mais investigações (Vasconcellos, D. V. et al 2003).

No entanto, a acção biológica fundamental de todos os bisfosfonatos é inibir a reabsorção óssea, diminuindo consequentemente o “turn-over” ósseo que, por sua vez, também reduz o nível de cálcio disponíveis. A razão para este efeito anti-osteoclástico ou anti-reabsortivo é a inibição celular ou mesmo apoptose osteoclástica, como já referido anteriormente, e que, associada 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 (Woo, S. B., et al 2006).

Os bisfosfonatos, independentemente da sua forma de administração, por via endovenosa (pamidronato e zoledronato) ou por via oral (mesmo os de baixa toxicidade – alendronato), ligam-se aos cristais minerais da superfície óssea (Nase, J. B., et al., 2006).

Os bisfosfonatos orais são absorvidos no intestino e apenas 1-10% fica disponível no osso, quando ingerido em jejum. O tempo de semi-vida dos bisfosfonatos em circulação varia de 1/2 hora até um máximo de 2 horas. Trinta a 70% acumula-se rapidamente no osso (Nase, J. B., et al., 2006).

Repetidas doses de bisfosfonatos são acumuladas na matriz óssea e só podem ser removidas pela reabsorção osteoclástica, como parte do ciclo do turn-over ósseo. Mas sendo os bisfosfonatos tóxicos para os osteoclastos, o processo de remodelação fica interrompido como já foi salientado (Nase, J. B., et al., 2006).

Os bisfosfonatos, através da sua acção sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição na reabsorção óssea, pelo que predomina o processo de formação óssea, conseguindo-se um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (Marx, R. E., 2007).

Em conclusão, segundo Botella e seus colaboradores (2007), o mecanismo de acção dos bisfosfonatos ocorre em três níveis celulares essenciais: a nível molecular, intracelular e a nível funcional, como modo de acção directo, sendo a célula alvo o osteoclasto.

A nível molecular, como já mencionado, os bisfosfonatos incorporam-se na célula como análogos não hidrosolúveis do ATP e inibem as enzimas intracelulares ATP-dependentes. Os bisfosfonatos nitrogenados, que são mais potentes (alendronato, risedronato, zoledronato, pamidronato), inibem a via do mevalonato, necessária para a síntese celular dos osteoclastos. Deste modo, intracelularmente estes fármacos levam à disfunção e apoptose osteoclástica.

O segundo nível de actuação é o nível celular que decorre como consequência do anterior. Os bisfosfonatos inibem a actividade osteoclástica, o recrutamento osteoclástico, a adesão à matriz óssea e o encurtamento da vida média dessas células, com uma apoptose precoce.

Por último e de uma forma indirecta, os bisfosfonatos actuam sobre os osteoblastos, aumentando a sua síntese e diferenciação. Estas células regulam a formação dos osteoclastos através da produção do factor inibidor dos osteoclastos. Se a sua produção está aumentada, consequentemente também aumenta a produção do factor inibidor osteoclástico, provocando a diminuição do número de osteoclastos.

I.4 Indicações Terapêuticas

Se os bisfosfonatos evitam uma progressão da destruição óssea, não levam, contudo, a uma reparação das lesões existentes. Embora não se disponha de estudos a este respeito, alguns médicos receitam os bisfosfonatos aos seus doentes, num estágio precoce da doença, como medida preventiva.

As indicações dos bisfosfonatos têm sofrido muitas alterações desde que foram introduzidos no tratamento de algumas desordens metabólicas do osso.

Segundo Vera e seus colaboradores (2007), nos dias de hoje, as principais indicações são:

- na doença de Paget, para aumentar a morfologia óssea e reduzir a dor;
- na hipercalcemia maligna, na tentativa de reduzir a dor e prevenir o desenvolvimento de lesões osteolíticas e fracturas;
- nas metástases ósseas associadas ao cancro da mama e da próstata porque conseguem diminuir a hipercalcemia, as fracturas e aliviar a dor, junto com o tratamento anti-neoplásico habitual;
- no miéloma múltiplo, sendo eficazes na redução da dor óssea e das complicações esqueléticas;
- na osteoporose tentando prevenir o aparecimento de dores ósseas e fracturas patológicas.

Os bisfosfonatos orais, como potentes inibidores dos osteoclastos, estão particularmente indicados para o tratamento da osteoporose e doença de Paget, sendo menos eficientes no tratamento de metástases ósseas associados a doenças malignas.

Por outro lado, os bisfosfonatos intra-venosos estão indicados em doentes com cancro da mama, com metástases ósseas, miéloma múltiplo, hipercalcemia maligna e metástases ósseas de tumores sólidos. (Férrandez, N. P., 2006)

I.4.1 Bisfosfonatos orais e doença de Paget

A doença de Paget é uma doença óssea causada pela alteração do “turn-over ósseo”. Nesta doença a reabsorção e aposição ósseas estão dramaticamente aceleradas. Assim, esta patologia é um distúrbio benigno e sistémico, aumentando a velocidade do metabolismo ósseo. Esta remodelação óssea, francamente aumentada, causa a destruição progressiva de ossos do organismo e posterior reconstrução de um osso desorganizado, com pouca resistência compressiva, muito vascularizado e normalmente com elevados níveis serológicos de fosfatase alcalina (Griz, L., et al 2006).

Não estão referenciadas a(s) etiologia(s) da doença de Paget, embora factores hereditários e ambientais sejam implicados como facilitadores da doença (Griz, L., et al 2006).

Na grande parte dos casos, esta doença é assintomática, sendo diagnosticada através de uma radiografia óssea feita por outro motivo qualquer, como, por exemplo, um raio x ao tórax, de rotina (Griz, L., et al 2006).

Em alguns casos, pode causar diferentes sintomatologias, como dor óssea, perda auditiva (por alterações dos ossos do ouvido) e fracturas ósseas e complicações dessas mesmas fracturas (Griz, L., et al 2006).

Quando grandes ossos (tíbia e fémur) são atingidos, pode surgir dor óssea apenas por sustentação do peso do corpo. A dor da doença de Paget é contínua, não melhorando com repouso e, por vezes, piora à noite (Reid, I. R., et al 2005).

O tratamento somente está indicado em pacientes com dor óssea ou naqueles com comprometimento de regiões como a coluna vertebral. O tratamento mais comum é feito com uso de bifosfonatos, porque inibem a actividade osteoclástica, com a diminuição das dores ósseas e normalizando os níveis de fosfatase alcalina (Reid, I. R., et al 2005).

I.4.2 Bisfosfonatos orais e osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ociosos, finos e de extrema sensibilidade, estando o esqueleto mais sujeito a fracturas. Esta fragilidade óssea faz parte do processo normal de envelhecimento e é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 4:1 (Karsdal, M. A., et al 2006).

A doença progride lentamente e raramente apresenta sintomas, podendo passar despercebida, se não forem feitos exames (Karsdal, M. A., et al 2006).

O aparecimento da osteoporose está ligado aos níveis hormonais do organismo, principalmente de uma hormona feminina, o estrogénio. Esta hormona ajuda a manter o equilíbrio entre a perda e o ganho de massa óssea. Esta hormona também está presente nos homens, mas em menor quantidade (Karsdal, M. A., et al 2006).

As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa, os níveis de estrogénio caem bruscamente, conseqüentemente, os ossos passam a incorporar menos cálcio (fundamental na formação do osso), tornando-se mais frágeis (Karsdal, M. A., et al 2006).

A densidade mineral de cálcio é reduzida de 65% para 35% quando a osteoporose se instala. O canal medular central do osso torna-se mais largo. Com a progressão da osteoporose, os ossos podem ficar frágeis e quebradiços. O colagénio e os depósitos minerais degradam-se rapidamente e a formação do osso torna-se mais lenta. Com menos colagénio, surgem espaços vazios que enfraquecem o osso (Karsdal, M. A., et al 2006).

A fisiopatologia primária da osteoporose não é directamente o metabolismo dos iões cálcio, mas sim a renovação e remodelação óssea. Isto vem sublinhar o envolvimento e a importância dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose. Esta terapêutica é cada vez mais utilizada, estimando-se que, só em 2005, em todo o mundo, mais de 14 milhões de mulheres foram tratadas com bisfosfonatos orais (Karsdal, M. A., et al 2006).

I.4.3 Bisfosfonatos intra-venosos e hipercalcemia maligna

Dos vários tipos de cancro que podem provocar hipercalcemia maligna, os mais frequentes são o carcinoma do pulmão, carcinoma da mama, mieloma múltiplo, carcinoma da próstata e raramente o carcinoma espinocelular da faringe. É comum estes doentes apresentarem níveis séricos elevados de Ca^{2+} (14 - 18 mg/dL), ocasionando vários sintomas, tais como confusão mental, letargia, dores ósseas profundas, dores abdominais e paragens cardíacas (Farias, M. L. 2005).

As doenças oncológicas que produzem hipercalcemia podem fazê-lo de duas formas. Uma, através da libertação, por parte do tumor primário, de um peptídeo da hormona paratiroidea. Esta acção vai levar a um aumento da absorção de cálcio no intestino, diminuição da excreção do cálcio renal e, conseqüentemente, um aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos (Farias, M. L. 2005).

A segunda forma ocorre directamente associada às metástases ósseas ou tumores secundários, através da secreção de proteínas RANKL. O rank ligando é uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que, ao ligar-se ao receptor Rank existente nos precursores dos osteoclastos, transmite um sinal que induz a sua diferenciação, potenciando, assim, a reabsorção óssea (Farias, M. L. 2005).

Comum a estes dois tipos de produção de hipercalcemia, estão os osteoclastos. Estas drogas anti-osteoclásticas podem reverter todo este processo (Farias, M. L. 2005).

I.4.4 Bisfosfonatos intra-venosos e metástases ósseas

Apesar dos graves efeitos que provocam, muitas das doenças oncológicas, por si só, não provocam uma reabsorção óssea directa (Dunstan, C. R., et al 2007).

Alguns estudos demonstram que existem tumores secundários que recrutam células precursoras de osteoclastos na medula, estimulando-as a reabsorver o osso, onde mais tarde se irão instalar células tumorais (Dunstan, C. R., et al 2007).

A estratégia clínica que tem vindo a ser usada hoje é bastante clara. Resumidamente, o pamidronato e o zoledronato diminuem a população de osteoclastos existente, havendo menor número de células disponíveis para responder aos mecanismos de activação do tumor. A partir do momento em que não há reabsorção, o tumor fica bloqueado e o seu desenvolvimento limitado. Apesar de não serem drogas anti-cancerígenas directas, elas aumentam a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes com metástases ósseas.

Hoje em dia, nos cancros como mieloma múltiplo, mama e próstata, os bisfosfonatos são utilizados quase por rotina nas pautas terapêuticas do tratamento oncológico (Dunstan, C. R., et al 2007).

I.4.5 Bisfosfonatos intra-venosos e mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, grave e incurável, caracterizada por infiltração da medula óssea por plasmócitos e presença de proteína monoclonal (componente A, G ou M, sendo mais comuns as de componente M) no sangue ou urina.

Esta doença atinge tipicamente idosos (média de 65 anos) e caracteriza-se por dores ósseas, predominantes na região lombar. Estes doentes sofrem fracturas patológicas, anemia, insuficiência renal, hipercalemia, infecções recorrentes, dor óssea e osteopenia difusa.

O aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos é acompanhada pela diminuição da função dos osteoblastos. Para contrariar todos estes processos, os bisfosfonatos mais utilizados são o pamidronato e o zoledronato.

A osteonecrose dos maxilares ocorre de 6,8 % a 12,8 % em pacientes com mieloma múltiplo (Lacy, M. Q., et al 2006).

I.4.6 Bisfosfonatos intra-venosos e cancro da próstata

O carcinoma da próstata metastiza em cerca de 15% a 20% dos casos e cerca de 90% destes tumores avançados desenvolvem metástases ósseas. As metástases ósseas destes tumores são

usualmente osteoblásticas com uma elevada deposição de tecido ósseo. Mas há evidências de, concomitantemente, existirem metástases osteolíticas. Por este motivo, os bisfosfonatos têm lugar no tratamento da metastização óssea destes tumores (Olson, K. B et al 2005).

O zoledronato revelou-se útil no tratamento desta patologia (Olson, K. B et al 2005).

A incidência de osteonecrose dos maxilares é de 0.03% a 6,5 % (Olson, K. B et al 2005).

I.4.7 Bisfosfonatos intra-venosos e cancro da mama

O cancro da mama é um processo oncológico em que as células sãs da glândula mamária se alteram, transformando-se em células tumorais, as quais se multiplicam descontroladamente, até constituírem o tumor (Body, J. J., 2006).

É a forma mais comum de carcinoma em mulheres ocidentais, afectando uma em cada nove mulheres que atingem os noventa anos (Body, J. J., 2006).

A indicação mais importante do tratamento com bisfosfonatos no cancro da mama é a correcção da hipercalemia maligna decorrente da metastização óssea, como já foi referido. Os doentes beneficiam da terapêutica com bisfosfonatos pois em 50% dos casos há controlo da dor (Body, J. J., 2006).

A utilização do ácido zoledrónico por via endovenosa, por períodos curtos, é a forma adequada, dado que existem efeitos colaterais de osteonecrose dos ossos maxilares, em cerca de 2,5 a 12% dos doentes com cancro da mama, submetidos a este tipo de tratamento (Body, J. J., 2006).

I.5 Efeitos Adversos

Na generalidade dos casos, os bisfosfonatos são bem tolerados se forem administrados correctamente. Apesar de tudo, muitas complicações e efeitos adversos foram descritos associados ao seu uso.

No caso dos bisfosfonatos orais, os efeitos digestivos mais frequentemente relatados são úlceras gástricas, esofagites e osteomalacia (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Os efeitos adversos gerais dos bisfosfonatos intravenosos são similares aos orais, tendo sido também descritos alguns casos de flebites. Há também casos de febrículas e síndromes pseudogripais, fadiga, anemia, debilidade, edemas (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Doses terapêuticas endovenosas elevadas deste fármaco podem causar problemas renais, como falência renal e necrose tubular aguda, devido ao modo de administração directo na corrente sanguínea, atingindo-se rapidamente elevadas concentrações do fármaco num curto espaço de tempo (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Uma das complicações da administração destes fármacos é a osteonecrose dos maxilares. Os sintomas da osteonecrose são inúmeros: dores intensas nas zonas das lesões ósseas necróticas, dentes com mobilidade, exposição óssea com ou sem desagregação de pequenos fragmentos ósseos, edema, e alterações sensitivas. Em caso de intervenções cirúrgicas no maxilar, a recuperação pode ficar consideravelmente dificultada ou mesmo nunca se verificar (Fernandez, N. P., 2006).

A patogénese do processo osteonecrótico relacionada com bisfosfonatos prende-se com os dois efeitos principais dos bisfosfonatos: a inibição osteoclástica e a redução da libertação de citocinas osteoinductivas, com a consequente inibição da osteogénese.

No mecanismo de produção desta complicação está implicada a acção antiangiogénica dos bisfosfonatos na vascularização dos maxilares, induzindo um comprometimento vascular que dificulta a cicatrização. Nestas circunstâncias, uma ferida óssea exposta (como a que se produz numa extracção), além de invadida pela flora bacteriana mista da cavidade oral também possui uma irrigação sanguínea comprometida, gerando dificuldades de cicatrização, podendo evoluir para osteonecrose (Purcell. P, M., 2005).

Outra hipótese relacionada a este efeito indesejado da terapia com bisfosfonatos é o conteúdo em fosfato destes medicamentos, dada a sua similaridade com uma doença descrita em finais do século XIX, em trabalhadores de algumas minas de fosfato dos Estados Unidos da América

e Reino Unido, que desenvolviam exposições ósseas que não cicatrizavam na cavidade oral, denominadas “phossy jaw” (Hellstein, J. W., 2005) (Figura 5).

Figura. 5 – “Phossy-Jaw”, publicada em 1899.

(Em: Donoghue, A. M. (2005). Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *Med J.*, 183(3), pp. 163-4)

Muitas séries de casos têm sido relatados, descrevendo pacientes que desenvolveram osteonecrose após terapia com bisfosfonatos (Dannemann, C., 2006).

Até agora, ainda não é claro se esta associação é baseada em coincidências ou numa verdadeira relação causa/efeito; porém, apesar de não ter uma elevada prevalência, tem um potencial de impacto clínico bastante grande, com uma morbidade exarcebada nos pacientes que desenvolvem esta complicação.

Os efeitos secundários não foram detectados nos ensaios clínicos prévios à utilização destes fármacos e só em Setembro de 2004, perante as crescentes publicações, que a Novartis® (casa comercial) juntamente com a FDA (Food and Drug Administration) realizaram um comunicado, avisando e modificando as recomendações da utilização de bisfosfonatos (Zometa® e Aredia®),

incluindo a osteonecrose como possível efeito secundário depois de “experiências com a utilização do fármaco” e de “precauções”, pondo em marcha estudos para determinar esta relação (Anexo 1).

II- Osteonecrose associada ao tratamento com bisfosfonatos

II.1 Osteonecrose

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2006), a osteonecrose define-se como osso necrótico, exposto na região maxilofacial, sem resolução em oito a doze semanas, em doentes tratados, com bisfosfonatos, que não fizeram radioterapia da cabeça e pescoço.

A osteonecrose é uma condição em que o tecido ósseo necrosa e tem capacidade limitada de regeneração. É uma complicação rara, de alguns pacientes a receber quimioterapia ou outros tipos de tratamento anti-cancerígeno de tumores dos maxilares e outras patologias ósseas, e, mais recentemente, relacionada com a terapia com bisfosfonatos. (Pires, F. R., et al 2005)

Segundo Bamias e seus colaboradores (2005), a osteonecrose é referida como a necrose do osso, como resultado de um ineficaz suprimento sanguíneo das áreas afectadas, pelo que pode aparecer imediatamente após o início do tratamento com bisfosfonatos (4 meses), como só se revelar seis anos após início do mesmo.

Segundo Sambrook e seus colaboradores (2006), a osteonecrose dos maxilares é uma “área de osso exposto que persiste por mais de 6 semanas”.

Esta necrose óssea está descrita quase exclusivamente nos maxilares (excepto um ou dois casos noutros ossos do esqueleto), tanto na maxila como na mandíbula. Diferentes autores sugerem que esta predilecção se deve ao facto que na cavidade oral os tecidos são submetidos a traumas contínuos e expostos a microbiota oral através do sulco gengival. Outro factor favorecedor desta localização seria que as artérias mandibulares são artérias terminais, favorecendo assim a osteonecrose (Marx, R.E. 2005) (Esquema 1).

Esquema 1 – Predilecção da osteonecrose pelo tecido ósseo dos maxilares.

(Adapt: Migliatori, C., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P., Siegel, M. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.*, 136, pp. 1658-1668).

As primeiras revisões publicadas na literatura, sobre osteonecrose associada aos BF's foram de Marx, que relatou 36 casos, em 2003 (Marx, R.E. 2003), Migliorati 5 casos em 2003 (Migliorati, C. A., et al 2003), Ruggiero, 63 casos, em 2004 (Ruggiero, S. L., et al 2004) e Bagán, 10 casos, em 2005 (Bagan, J. V., et al 2005) (Tabela 2).

Após análises desses estudos, o uso de bisfosfonatos parece ser o elo de ligação em todos os casos apresentados (Tabela 2). Parece evidente que a osteonecrose associada aos bisfosfonatos ocorre independente do género, localizando-se mais frequente na mandíbula; muitos destes casos de osteonecrose ocorrem sempre com dor associada, ou seja, as lesões podem estar assintomáticas e quando causam dor a osteonecrose já está instalada (Tabela 2).

Outra questão é o facto de estarem quase sempre extracções associadas, o que nos leva a equacionar que as intervenções cirúrgicas na cavidade oral sejam um dos factores precipitantes da osteonecrose com bisfosfonatos (Tabela 2).

Apesar de já terem sido publicadas diversas séries de casos desta complicação associada a medicamentos, ainda não existem estratégias de tratamento uniformes que forneçam resolução e cura da osteonecrose relacionada com bisfosfonatos.

As estratégias de tratamento, como será abordado, incluem desbridamento cirúrgico local, curetagem óssea, irrigação local com antibióticos e terapia com oxigénio hiperbárico. Não obstante, nenhuma destas modalidades terapêuticas provou ser bem sucedida.

Desta forma, a incapacidade de tratar lesões de osteonecrose associada aos bisfosfonatos compromete o tratamento oral, nutricional e oncológico dos pacientes afectados.

Casos relatados na literatura de osteonecrose associada a bisfosfonatos							
Autor	Nº de Pacientes	Diagnóstico da Neoplasia	Dor	Localização da osteonecrose	Nº de Extracções (%)	Tipo de Bisfosfonato	Tt
Migliorati (2003)	5 (género desconhecido)	Desconhecido	Sim	Crista milo-hioideia(3) Local da extracção (2)	2 (40)	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Marx (2003)	36 (género desconhecido)	Mieloma (18) Cancro da mama (17) Osteoporose (1)	Sim	Mandíbula (29) Maxila (5) Ambos (2)	28 (78)	Pamidronato (24) Zoledronato (6) Ambos (6) Alendronato	Desconhecido
Wang et al. (2003)	3 (todas mulheres)	Cancro da mama (2) Diabetes e trombose venosa profunda (1)	1 em 3 tinha dor	Mandíbula (1) Maxila (2), Ambas com fistula oroantral	2 (67)	Pamidronato Muitos outros agentes	Extracção ou Desbridamento
Ruggiero et al. (2004)	63 (18 homens, 45 mulheres)	Mieloma (28) Cancro da mama (21) Cancro metastático (7) Osteoporose (7)	Sim	Mandíbula (40) Maxila (24) (um paciente tinha cancro em ambas as localizações) 25% dos pacientes tinha cancro bilateral	54 (86)	Pamidronato Zoledronato Alendronato, continuam a quimioterapia	Resecção (10) Maxilectomia (6) Terapia com oxigénio hiperbárico (2)
Bagan et al. (2005)	10 (2 homens, 8 mulheres)	Mieloma (4) Cancro da mama (6)	Sim	Mandíbula (10) Maxila (5) 2 pacientes com fístulas	7 (70)	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Purcell e Boyd (2005)	13 (7 homens, 6 mulheres)	Mieloma (3) Cancro da Mama (5) Cancro da próstata (4) Osteoporose (1)	Sim	Mandíbula Maxila	5 (38)	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Desconhecido

Tabela 2 – Casos relatados na literatura de osteonecrose associada a bisfosfonatos.(Adap: Woo, S. B., Hellstein, J. W., Kalmar, J. R. (2006). Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.*, 144(10), pp. 753-61)

II.2 Mecanismo etiopatogénico

O mecanismo etiopatogénico que induz a osteonecrose dos maxilares associada ao tratamento com bisfosfonatos é desconhecido (Odvina, S. V., 2005).

Nos últimos anos, têm sido descritas diversas hipóteses e modelos etiológicos no desenvolvimento desta patologia.

A remodelação óssea é uma função fisiológica que ocorre nos ossos normais. O osso é removido e substituído por tecido ósseo recém-formado. Esta função ocorre no interior de pequenos compartimentos denominados “Unidades Multicelulares Ósseas”. Cada unidade é composta por osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção óssea, osteoblastos, pela formação óssea, e os osteócitos (osteoblastos maduros) células que após a formação da matriz óssea pelos osteoblastos são circundados por esse osso neoformado e têm a função de manter essa estrutura óssea (Fernandes, C. et al 2005).

Os bisfosfonatos têm afinidade para se fixarem à hidroxiapatite óssea, incorporando-se na estrutura da matriz óssea. Durante a remodelação óssea, o fármaco actua sobre os osteoclastos e é incorporado no citoplasma celular, inibindo a função osteoclástica e induzindo a morte celular apoptótica dessas células. Como resultado, a regeneração óssea fica profundamente comprometida e, com o evoluir deste processo, o osso perde a capacidade de remodelação fisiológica. Deste modo, o osso torna-se frágil e incapaz de reparar as microfracturas fisiológicas que ocorrem no esqueleto humano aquando das actividades diárias. (Ott, S. M., 2005)

Na cavidade oral, o maxilar e a mandíbula estão sujeitos a uma sobrecarga constante devido às forças mastigatórias. Assim, é de esperar que ocorram diariamente microfracturas fisiológicas. (Odvina, S. V., 2005)

Segundo Hellstein, J. W., et al (2005), a necessidade de reparação e remodelação sofre um grande aumento quando existe uma infecção nos maxilares e/ou quando há uma extracção. Em alguns casos de pacientes a tomar bisfosfonatos, o osso é incapaz de responder a esse aumento de necessidades, devido não só à sua reduzida capacidade de remodelação e

regeneração, mas também devido à hipovascularidade, o que resulta numa osteonecrose. Assim sendo, a osteonecrose associada aos bisfosfonatos resulta de uma complexa interacção entre metabolismo ósseo, trauma local, necessidade acrescida de reparação óssea, infecção e hipovascularização (Esquema 2).

+

+

(Inibição osteoclástica)

Reabsorção óssea

Esquema 2 – Modelo etiopatogénico da osteonecrose associada aos bisfosfonatos
(Adapt: Migliatori, C., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P., Siegel, M. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.*, 136, pp. 1658-1668).

Outros factores podem estar igualmente implicados, mas a extensão da sua influência ainda tem de ser determinada. Podem ser factores sistémicos, tais como a saúde geral do doente, a presença de diabetes mellitus, o grau de imunossupressão, a medicação prévia com corticóides, quimioterapia e/ou radioterapia, a extensão do tumor, o estadio da doença e o grau de envolvimento ósseo (Purcell. P, M., 2005).

Além disso, os pacientes com miéloma múltiplo são tratados com outros agentes antiangiogénicos, como a talidomida e glicocorticóides, que podem influenciar de alguma forma o comportamento do tecido ósseo à habitual terapia com bisfosfontos (Purcell. P, M., 2005).

Os factores locais de comorbilidade incluem o estado de saúde oral, a presença de infecção (aguda ou crónica), história de radioterapia e a presença de mieloma múltiplo ou cancro metastático no local da osteonecrose (Purcell. P, M., 2005).

II.3 História clínica e diagnóstico

Ultimamente, os investigadores têm relatado muitos casos de osteonecrose associada com bisfosfonatos, descrevendo casos de pacientes com distintos tipos de carcinomas (mama, próstata) medicados com bisfosfonatos endovenosos para controlar e tratar as metástases ósseas desses tumores. A grande maioria dos doentes estão medicados com pamidronato e zoledronato (Mehrotra, B. et al., 2006).

Também existem alguns casos de osteonecrose em doentes que tomaram doses orais de alendronato para tratar a osteoporose ou a osteopenia (Mehrotra, B. et al., 2006).

A informação que o médico dentista deve obter do doente e do médico assistente/oncologista inclui uma revisão completa de toda a história médica, o diagnóstico para o qual o paciente irá receber ou recebe terapia com BF's, a história de tratamento de cancro, a toxicidade esperada, resultante do regime de tratamento em vigor, uma análise de sangue completa, o tipo de bisfosfonato que vai ser utilizado e o protocolo de administração (incluindo a duração prevista da terapia).

Esta informação médica vai permitir ao médico dentista estabelecer um plano de tratamento dentário baseado nas necessidades dentárias do doente (Carter, G., et al 2005).

Segundo Migliorati, C., (2005), numa primeira consulta, deve ser efectuado um exame exaustivo, extra e intra-oral. Uma série radiográfica completa e uma radiografia panorâmica das arcadas dentárias irão auxiliar no diagnóstico de cárie e de doença periodontal, na avaliação de terceiros molares e na identificação de metástases ósseas ou qualquer outro tipo de patologia oral.

A história clínica mais frequentemente associada a esta situação clínica é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos duros e moles, após uma intervenção como uma simples extracção dentária. O trauma provocado por dispositivos protéticos é igualmente implicado como iniciador deste processo patológico. (Melo, M. D., et al. 2005).

Os sinais clínicos da doença na cavidade oral são inúmeros. Geralmente apresenta osso necrótico exposto na maxila e/ou mandíbula, rodeado por mucosa inflamada, podendo existir infecção secundária (Figura 6). Outro achado frequente é um odor fétido, característico de necrose, 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) (Figura 7).

Segundo Bagan, J., et al (2007), a lesão é produzida espontaneamente ou, na maior parte das vezes, depois de uma cirurgia ou procedimento dentário, como já foi referido.

Figura 6 – Aspecto clínico de osteonecrose da maxila.

(In: Sanna, G., et al.(2006). Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol.*, 17(10), pp. 1512-6).

Normalmente, os pacientes não apresentam sintomas, mas podem desenvolver dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar – situação secundária – após ter sido exposto ao ambiente oral. A osteonecrose é muitas vezes progressiva e pode criar extensas áreas de exposição óssea e deiscências. Outro dos sintomas muitas vezes relatado é a dificuldade em engolir e, em alguns casos de maior destruição óssea, parestesias (Migliorati, C. A., 2005).

Em pacientes que desenvolveram espontaneamente osteonecrose associada a bisfosfonatos, a queixa inicial mais comum é a presença súbita de desconforto intra-oral e de rugosidades na mucosa oral que podem evoluir até perda de integridade desses tecidos moles orais que rodeiam a área do osso necrosado. (Butlletí de Farmacovigilância de Catalunya, 2005).

Histologicamente, a osteonecrose caracteriza-se pela presença de um extenso infiltrado inflamatório (de PMN's), típico de uma reacção tecidular a uma inflamação/infecção. O osso necrótico normalmente está relacionado com a contaminação com actinomyces, não mostrando sinais de malignidade. (Aspenberg, P., 2006).

Nas fases iniciais de osteonecrose, não se detectam manifestações radiográficas porém, numa fase mais avançada, a osteonecrose dos maxilares é possível ser identificada radiograficamente. Quando a osteonecrose está instalada pode observar-se uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical e perda da trabeculação esponjosa e densidade óssea (imagem típica de osteomielite). A osteonecrose menos avançada ou restrita a pequenas áreas de exposição óssea (< 1cm) podem ser indetectáveis em radiografias panorâmicas, mas em tomografias computadorizadas já se pode averiguar os sinais de destruição óssea decorrentes deste processo (Kumar, V., et al. 2007).

Em resumo, o diagnóstico da osteonecrose é baseado na história dentária e médica da cada paciente, assim como na observação de sinais e sintomas clínicos deste processo patológico (Markiewicz, M. R., et al 2005).

Quando há suspeita de osteonecrose, exames auxiliares de diagnóstico devem ser solicitados, como referido anteriormente, para exclusão de outras patologias, como quistos, tumores e metástases. Os mais utilizados são radiografias panorâmicas e periapicais, bem como tomografias computadorizadas, onde se observam as áreas osteolíticas.

Fig.7 – Cavidade oral com exposição óssea maxilar por osteonecrose associada a uma extensa comunicação oro-antral.

(In: Carter, G., et al. (2005). Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.*, 182(8), pp. 413-5).

A biópsia deve ser realizada se houver suspeita de doença metastática e parte do material pode também ser enviado para cultura de microorganismos (principalmente anaeróbios), na tentativa de identificar os patógenos secundários (bacterianos ou fúngicos) (Ficarra, G., et al 2005).

Para o estabelecimento do diagnóstico de osteonecrose associado ao bisfosfonatos, é necessário que seja afastada, na história médica, a possibilidade de osteorradição (necrose associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço) (Alves, F. A., et al 2007).

II.4-Factores de risco

O mecanismo preciso que leva à indução da osteonecrose associada com bisfosfonatos é desconhecido. Porém, os factores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose associada aos bisfosfonatos podem dividir-se em 3 grupos: factores de risco relacionados com o consumo do fármaco, factores de risco locais e factores de risco demográficos/sistémicos (Marx, R. E., et al 2005) (Tabela 3).

Extensão do factor de risco	FACTORES DE RISCO
Relacionados com consumo fármaco	Modo de administração Duração da terapia
LOCAIS	Cirurgia dentoalveolar (extracções dentárias, implantes dentários, cirurgia periapical) Manipulação óssea cirúrgica Trauma causado por próteses Presença de infecção oral Má higiene oral
SISTÉMICO	Uso intravenoso de bisfosfonatos (ex.: pamidronato e ácido zoledronato) Mieloma múltiplo Metástases ósseas de carcinomas (pulmão, mama, próstata) Diabetes Imunodeprimidos

Tabela 3 – Factores de risco relacionados com osteonecrose associada a bisfosfonatos

(Adapt: Migliatori, C., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P., Siegel, M. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.*, 136, pp. 1658-1668).

Os factores de risco relacionados com o consumo do fármaco estão intimamente ligados com o modo de administração (oral ou endovenosa) e a duração da terapia.

Quanto ao modo de administração está descrito que os bisfosfonatos endovenosos geralmente são mais potentes e actuam de uma forma mais eficaz, resultando por isso numa melhor disposição a nível ósseo que a via oral (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Assim, os pacientes recebendo bisfosfonatos endovenosos e que venham a fazer uma cirurgia dentoalveolar têm, pelo menos, 7 vezes maior risco de desenvolver osteonecrose que aqueles que não sofram qualquer intervenção (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

No entanto, segundo Capsoni e seus colaboradores (2006), ainda não está claro quais os pacientes que têm um risco aumentado de contrair osteonecrose, porém esta complicação tem

sido maioritariamente reportada em pacientes oncológicos tratados com bisfosfonatos intravenosos.

A duração da terapia também é um factor a ter em conta, uma vez que quanto mais longa a terapia maior é o efeito do fármaco sobre a fisiologia de remodelação óssea (Capsoni, F. et al 2006).

Os factores de risco locais incluem qualquer procedimento localizado na cavidade oral que precipite o desenvolvimento de osteonecrose, tais como a cirurgia dentoalveolar, extracções dentárias, colocação de implantes dentários e cirurgia periapical (Soriano, Y. J., et al 2005) (Tabela3).

O risco de osteonecrose aumenta com a manipulação dentária e a má higiene, de tal modo que, com uma exposição óssea na cavidade oral após uma extração, a infecção óssea pela microflora oral leva ao aparecimento de dor, tumefacção, supuração purulenta e necrose óssea progressiva, situação essa muito difícil de tratar (Soriano, Y. J., et al 2005).

Outro factor de risco local prende-se com a anatomia dos ossos maxilares e mandibulares, mais concretamente as saliências ósseas como torús lingual e palatino, exóstoses e crista milohioideia. Foi observado que as lesões são mais comuns na mandíbula que na maxila, numa proporção de 2:1, e mais comum em áreas com mucosa fina subjacente a proeminências ósseas (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Por último, outro factor de risco local considerado é a existência de patologia oral concomitante. Pacientes com uma história de doença dentária inflamatória, abscessos periodontais e dentários, têm 7 vezes risco aumentado de desenvolver osteonecrose (Vera, J. L. C. P., et al 2007).

Quanto aos factores de risco demográficos/sistémicos, temos, como exemplo, a idade (casos de miéloma múltiplo a receber bisfosfonatos, o risco de contrair osteonecrose aumenta 9% em cada década), etnia (mais frequente na caucasiana) e também a pré-existência de doenças sistémicas (Botella, A. B., et al 2007).

Além de todos os factores mencionados atrás, pensa-se que existem factores como a terapia com corticosteroides, diabetes, grau de imunossupressão, tabaco, álcool, higiene oral precária e drogas quimioterapêuticas, que podem ser factores de risco da osteonecrose, embora ainda não existam trabalhos de investigação que sustentem estas hipóteses (Botella, A. B., et al 2007).

Mais estudos são ainda necessários para determinar com precisão se estes factores estão associados, ou não, com o risco de osteonecrose relacionada com bisfosfonatos.

II.5-Tratamento

A osteonecrose associada com bisfosfonatos é uma complicação oral recentemente documentada, pelo que ainda não foram identificadas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes.

No tratamento de pacientes com diagnóstico ou não de osteonecrose há que ter em conta se o doente já se encontra em tratamento com bisfosfonatos ou se ainda o vai iniciar. Essas considerações são mandatárias na intervenção clínica do médico dentista que terá principalmente duas vertentes: uma mais preventiva e outra mais terapêutica (AAOMS, 2006).

Deste modo, segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2006), podemos dividir os pacientes sujeitos a tratamento com bisfosfonatos em quatro grupos, em relação à ocorrência de osteonecrose associada com bisfosfonatos: pacientes em risco (0), pacientes baixo risco (I), médio risco (II) e alto risco (III) (Tabela 4).

Esta classificação é baseada na existência de exposição óssea/necrose na cavidade oral, sintomatologia e também presença ou não de infecção, em todos os pacientes que tomaram ou se encontram a tomar bisfosfonatos (Tabela 4).

Os pacientes em risco são aqueles que não têm osso necrótico/exposto aparente e que foram tratados com bisfosfonatos orais ou intra-venosos, não revelando qualquer tipo de sintoma quer doloroso quer infeccioso (Tabela 4).

Os pacientes de baixo risco têm osso exposto/necrótico, porém estão assintomáticos e não têm evidência clínica de infecção (Tabela 4).

Os pacientes de médio risco têm osso exposto/necrótico com dor e evidência clínica de infecção (Tabela 4).

Pacientes de alto risco têm osso exposto/necrótico com dor, infecção e fratura patológica ou fístula extra-oral (Tabela 4).

Classificação					Estratégia de tratamento	
Doentes	Parâmetros					
	ON	DOR	INFECÇÃO	FRACT./ FÍSTULA		
GRAU 0	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Educação do paciente Sem tratamento indicado 	Prevenção
Em risco	(+)?					
GRAU I	+	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Soluções de bochecho anti-sépticas Educação do paciente Consultas de controlo de 3 em 3 meses 	Prevenção
Baixo risco						
GRAU II	+	+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> Soluções de bochecho anti-sépticas Antibióticos orais Controlo da dor Desbridamentos superficiais para aliviar irritação 	Tratamento
Médio risco						
GRAU III	+	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Soluções de bochecho anti-sépticas Antibióticos orais Controlo da dor Desbridamento/Ressecção cirúrgicas 	Tratamento
Alto risco						

Tabela 4 – Classificação dos doentes de acordo com o risco de desenvolverem osteonecrose e medidas terapêuticas a instituir de acordo com esse risco. (Adaptado: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2006)).

Todos os pacientes (Grau 0), sem exceção, que vão iniciar terapia intravenosa com bisfosfonatos devem ser observados previamente por um médico dentista. Pacientes a quem tenham sido administrados bisfosfonatos orais durante os últimos 3 meses devem igualmente submeter-se a uma avaliação dentária, apesar da evidência apontar para uma baixa incidência de osteonecrose associada com bisfosfonatos antes dos seis meses a contar do início da terapia com bisfosfonatos. Assim sendo, a terapia dentária necessária pode ser administrada a estes pacientes, antes que o risco de desenvolvimento de osteonecrose aumente (Carter, G., et al 2005).

O maior objectivo de tratamento para pacientes em risco de desenvolver osteonecrose (Grau 0) associada aos bisfosfonatos ou aqueles que já têm (Grau I, II, III), é dar prioridade e suporte de tratamento oncológico continuado em pacientes recebendo bisfosfonatos endovenosos. Os pacientes oncológicos podem beneficiar muito do efeito terapêutico dos bisfosfonatos por controlarem a dor óssea e reduzirem a incidência de outras complicações esqueléticas (Bamias, A., et al 2005).

A preservação da qualidade de vida através da educação do paciente, controlo da dor, controlo da infecção secundária, prevenção da extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose, deve ser também uma prioridade no tratamento de pacientes com osteonecrose (Migliorati, C., 2005).

O estado de saúde periodontal deve ser determinado e deve ser instituída a terapia adequada. É importante a eliminação de bolsas para reduzir a acumulação de placa, minimizar a inflamação periodontal crónica e as infecções periodontais agudas. A extracção de dentes deve ser efectuada logo que possível (Ficarra, G., et al 2005).

A medicina dentária restauradora deve ser usada de forma a eliminar cáries e restaurações deficientes. As coroas e os trabalhos de prótese fixa mais extensos podem não ter indicação em alguns pacientes. As próteses removíveis devem ser avaliadas no que respeita a adaptação, estabilidade e oclusão (sendo feitos os ajustes necessários) (Nase, J. B., et al 2006).

A profilaxia deve ser executada, assim como devem ser dadas instruções para a higiene oral. O paciente deve, igualmente, receber informação sobre osteonecrose e ficar consciente dos

primeiros sinais de desenvolvimento deste problema. Assim que o tratamento dentário activo termine, devem agendar-se consultas periódicas de acompanhamento (normalmente de 3 em 3 meses), a fim de reforçar a importância da manutenção da higiene oral e para proceder a um novo exame (Melo, M. D., et al 2005).

Em conclusão, a prevenção desta situação é de suma importância nestes pacientes, para que possam receber as terapias anti-cancerígenas tão necessárias na obtenção do melhor resultado possível no tratamento da sua doença neoplásica (Melo, M. D., et al 2005).

As estratégias de tratamento variam de paciente para paciente, uma vez que em primeiro lugar é necessário saber se os pacientes tomaram, tomam ou vão tomar bisfosfonatos e também se apresentam ou não, osteonecrose.

Nos pacientes que tomaram bisfosfonatos e não apresentam osteonecrose devem ser tomadas medidas preventivas, uma vez que a osteonecrose pode revelar-se até uma década após o início da terapia com bisfosfonatos; deve-se educar o paciente e consultas de rotina (3-3 meses) também devem ser efectuadas (Nase, J. B., et al 2006).

No caso de pacientes que tomaram bisfosfonatos e que apresentam osteonecrose (Grau I, II, III), o objectivo é impedir que essa osteonecrose evolua, ou seja, o paciente deve ser alertado para o problema e devem ser instauradas medidas terapêuticas, como bochechos com soluções anti-sépticas (clorhexidina 0,12 %) e controlos periódicos (3-3 meses). De notar que o paciente pode começar a ter sintomatologia e infecção, alterando consequentemente esta atitude expectante e mais preventiva pela evolução das lesões osteonecróticas (Vera. J. L. C P. et al., 2007).

Segundo Anguita, C. T., et al (2006), as recomendações para pacientes com osteonecrose estabelecida são: suspensão do bisfosfonato, higienização oral com clorhexidina 0.12% em áreas ósseas expostas, especialmente na zona de inserção mucoperióssea, que é propícia á colonização bacteriana, extracção de dentes desvitalizados comprometidos na área de necrose.

O uso de antibióticos (amóxicilina + ácido clavulâmico, 2 gramas de 12 em 12 horas durante 20 a 30 dias), e também de anti-inflamatórios (nimesulida, 100 mg, 2 vezes ao dia, durante 6 a

7 dias) deve ser considerado. Em caso de irritação lingual por contacto com áreas ósseas ou em caso de infecção secundária persistente, pode fazer-se osteotomia limitada. Excepcionalmente, deve recorrer-se a tratamentos muito invasivos (Ficarra, G., et al 2005) (Esquema 3).

Nos pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos intravenosos e que não apresentam qualquer tipo de sintomatologia (Grau 0 e I), deve manter-se uma boa higiene oral e saúde dentária para prevenir a doença dentária, que possa vir a necessitar de cirurgia dentoalveolar. Todos os procedimentos que envolvam prejuízo ósseo directo devem ser evitados. Nos dentes não restauráveis, deve ser removida a coroa e o tratamento endodôntico deve ser efectuado. A colocação de implantes deve ser evitada. (AAOMS, 2006) (Tabela 4).

De notar que no caso de pacientes que tomam bisfosfonatos intravenosos, o início de desenvolvimento de osteonecrose pode ocorrer numa questão de meses.

Os pacientes assintomáticos, recebendo terapia com bisfosfonatos orais, são também pacientes de risco para desenvolver osteonecrose, mas, contudo, esse risco é muito mais reduzido quando comparado com os pacientes a tomar bisfosfonatos intravenosos (Vera. J. L. C P. et al., 2007).

A osteonecrose associada com estes bisfosfonatos orais pode desenvolver-se espontaneamente ou após o mínimo trauma. Em geral, este tipo de pacientes parecem ter manifestações menos severas da osteonecrose e respondem mais facilmente à fase de tratamento específica. A cirurgia dentoalveolar parece não estar contra-indicada neste grupo de pacientes (Vera. J. L. C P. et al., 2007).

O risco de osteonecrose associada aos bifosfonatos orais pode estar relacionada com o tempo de duração do tratamento. Este risco aumenta quando a duração da terapia excede os 3 anos, porém, ainda têm que ser feitas mais pesquisas e análises para verificar se a duração da terapia aumenta o risco de osteonecrose (Vera. J. L. C P. et al., 2007).

Esquema 3- Protocolo de actuação em pacientes sintomáticos a tomar bisfosfonatos.

(Adaptado: Ficarra, G., Beninati, F., Rubino, I., Vannucchi, A., Longo, G., Tonelli, P., Prato, G. P. (2005). Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, pp. 1123-1128.

No caso de pacientes com diagnóstico estabelecido de osteonecrose (Grau I, II, III) a tomarem bifosfonatos, os objectivos de tratamento são evitar ou eliminar sintomatologia associada com dor, infecção dos tecidos duros e moles e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea (Ficarra, G., et al ., 2005) (Tabela 4 e Esquema 3).

O tratamento cirúrgico deve ser atrasado, se possível. As áreas de osso necrótico, que são uma fonte constante da irritação dos tecidos moles, devem ser removidas sem exposição de mais osso. As extracções devem ser consideradas, uma vez que podem vir a exacerbar o processo necrótico que possa estar estabilizado (Ficarra, G., et al ., 2005).

Como referido anteriormente, segundo Anguita e seus colaboradores (2005), em pacientes com osteonecrose deve-se proceder a uma correcta higienização oral com clorhexidina 0.12% em áreas ósseas expostas. O uso de antibióticos (amóxicilina + ácido clavulâmico) e também de anti-inflamatórios (nimesulida) deve ser considerado. (Ficarra, G., et al 2005) (Esquema 3).

No caso de estar prevista a iniciação do tratamento com bisfosfonatos intravenosos, o objectivo de tratamento para este grupo de pacientes é o de minimizar o risco de desenvolvimento de osteonecrose associada com bisfosfonatos (AAOMS, 2006).

Apesar de tudo, uma pequena percentagem de pacientes recebendo bisfosfonatos desenvolvem osteonecrose dos maxilares espontaneamente e a maioria destes pacientes foram afectados depois de uma cirurgia dentoalveolar (AAOMS, 2006).

Assim, se as condições sistémicas permitirem, a terapia com bisfosfonatos deve ser atrasada enquanto a saúde dentária não estiver estabilizada. Esta decisão tem que ser tomada com os diferentes especialistas envolvidos no tratamento do paciente, ou seja, o tratamento é sempre multidisciplinar, tendo em consideração as condições orais e a saúde do paciente (AAOMS, 2006).

Deste modo, a atitude a tomar deve ser a seguinte: dentes não restauráveis e com mau prognóstico devem ser extraídos e outras cirurgias dentoalveolares necessárias devem ser completadas neste momento. Baseado nas experiências com osteorradionecrose, parece

aconselhável que a terapia com bisfosfonatos seja atrasada, se as condições sistémicas o permitirem, até o alvéolo dentário estar completamente cicatrizado (Bagán et al., 2007).

Os pacientes com próteses parciais ou totais devem ser examinados, procurando-se áreas de trauma da mucosa. Também é importante que este tipo de pacientes sejam educados para a importância de higiene dentária e para visitas regulares ao dentista, como também instruídos para relatar qualquer dor, inchaço ou osso exposto (Woo, S. B., et al 2006).

Actualmente, não existe um tratamento definido para a osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Porém, parece razoável e prudente que a paragem de administração dos bisfosfonatos irá aumentar a resolução deste problema, na maior parte dos casos (Migliatori, C., et al 2005).

A descontinuação da terapia deve ser discutida com o oncologista que prescreveu o bisfosfonato ao paciente, pois devem ter-se em consideração os riscos e benefícios da descontinuação. A semi-vida dos bisfosfonatos intravenosos é de vários anos. Dessa forma, a interrupção da terapia com bisfosfonatos por alguns meses pode ter um efeito mínimo no bisfosfonato que já se incorporou no osso (Migliatori, C., et al 2005).

Contudo, outros efeitos dos bisfosfonatos, tal como a actividade angiogénica, podem ser reduzidos, o que pode ajudar á cicatrização da mucosa (Migliatori, C., et al 2005).

Os pacientes oncológicos beneficiam muito dos efeitos terapêuticos dos bisfosfonatos, uma vez que estes controlam a dor óssea e a incidência de fracturas patológicas, devendo por isso avaliar-se com cautela a interrupção da administração do fármaco (Woo et al., 2006).

Segundo Carter, G., (2005), a suspensão da terapia não parece em nada melhorar a evolução das lesões, contudo Gibbs, S. D. et al (2005), afirmam que uma rápida intervenção, incluindo a interrupção imediata da terapia com bisfosfonatos, será a melhor forma de controlar e tratar a osteonecrose.

Actualmente, não existem provas científicas que apoiem ou contrariem a descontinuação da terapia com bisfosfonatos, como forma de promover a cicatrização dos tecidos ósseos necrosados na cavidade oral (Anguita, C. T., et al., 2006).

Conclusão

Os BF's são fármacos, amplamente utilizados a nível mundial, com benefícios indubitáveis para a melhoria da qualidade de vida de pacientes com algumas doenças ósseas (hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose) ou doenças oncológicas com metastização óssea (cancro da mama, próstata e mieloma múltiplo).

O tratamento com bisfosfonatos endovenosos e orais parece ser um factor determinante para o aparecimento de osteonecrose dos maxilares.

Os profissionais de saúde devem estar alertados para a possibilidade de certos doentes com saúde oral comprometida poderem estar sob terapia com BF's. Para tal, os médicos dentistas devem recolher uma extensa história clínica, informar e aconselhar os pacientes acerca do risco de desenvolvimento de osteonecrose e ter atitudes intervencionistas principalmente preventivas e de estreita interdisciplinaridade com o oncologista.

A osteonecrose é uma condição de difícil tratamento, em pacientes que, por si só, já se encontram com um nível de qualidade de vida diminuída pelo seu processo oncológico. Uma correcta higiene oral, consultas periódicas e um tratamento conservador ou minimamente agressivo serão a conduta mais recomendável.

Perante tudo isto, deve-se agir segundo o esquema de actuação actualmente descrito, de modo a actuar preventivamente e de uma maneira o mais eficaz possível no tratamento desta doença.

À medida que é disponibilizada nova informação e que são conhecidos os resultados de ensaios clínicos prospectivos bem estruturados, melhores linhas de orientação preventivas e protocolos de tratamento de pacientes serão desenvolvidos, baseados em evidências científicas.

Bibliografia

Alves, F. A., Pires, F. R., Lopes, M. A. (2007). Osteonecrose dos maxilares em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos. *Revista visão médica em oncologia.*,(2), pp. 24-30.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2006). Position Paper on Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the jaws.

Anguita, C. T., Agurto, P. J., Roa, E. I., Laissle, C. G. (2006). Osteonecrosis associated with the use of biphosphonates: Case report. *Rev Med Chil.*, 134(9), pp.1161-5.

Aspenberg, P. (2006). Osteonecrosis: what does it mean? One condition partly caused by bisphosphonates--or another one, preferably treated with them?. *Acta Orthop.*, 77(5), pp. 693-4.

Bagan, J. V., Murillo, J., Jiménez, Y., Poveda, R., Milian, M. A., Sanchos, J. M., Silvestre, F. J., Scully, C. (2005). Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.*, 34(2), pp. 120-3.

Bagan, J., Blade, J., Cozar, J. M., Constela, M., Garcia Sanz, R., Gomez Veiga, F., Lahuerta, J. J., Lluch, A., Massuti, B., Morote, J., San Miguel, J. F., Solsona, E.(2007). Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12(4), pp. 336-340.

Bamias, A., Kastritis, E., Bamia, C., Mouloupoulos, L., Melakopoulos, I., Bozas, G., Koutsoukou, V., Gika, D., Anagnostopoulos, A., Papadimitriou, C., Terpos, E., Dimopoulos, M. (2005). Osteonecrosis of the jaw in Cancer after treatment with Bisphosphonates: Incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), pp.8580-8587.

Body, J. J. (2006). Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res.*, 12(20), pp. 6258-6263.

Botella, A. B., Gómez, M. M., Laliga, R. M. (2007). ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos). Guia para el tratamiento y prevención en Endodoncia. *Gaceta Dental*, 179, pp. 106-125.

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya (2005). Osteonecrosis Maxilar, 3(3), pp. 10-11.

Capsoni, F., Longhi, M., Weinstein, R. (2006). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther.*, 8(5), pp.219.

Carter, G., Goss, A. N., Doecke, C. (2005). Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.*, 182(8), pp. 413-5.

Cheng, A., Mavrokokki, A., Carter, G., Stein, B., Fazzalari, N. L., Wilson, D. F., Goss, A. N. (2005). The Dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal Medications Supplement.*, 50(4), pp.4-13.

Dannemann, C., Zwahlen, R., Gratz, K. W. (2006). Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly.*, 136(31-32), pp. 504-9.

Donoghue, A. M. (2005). Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *Med J.*, 183(3), pp. 163-4.

Dunstan, C. R., Felsenberg, D., Seibel, M. J. (2007). Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.*, 4(1), pp. 42-55.

Errante, D., Mannucci, N., Bernardi, D., Bianco, A., Salvagno, L. (2006). Comment on 'Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates'. *Ann Oncol.*, 17(2), pp. 350-2.

Farias, M. L. (2005). [Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment]. *Arquivos Brasileiros de endocrinologia e metabologia.*, 49(5), pp. 816-24.

Fernandes, C., Leite, R. S., Lanças, F. M., (2005). Bisfosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova*, 28(2), pp. 274-280.

Fernandez, N. P., Fresco, R. E., Urizar, J. M. A. (2006). Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11(5), pp. 396-400.

Ficarra, G., Beninati, F., Rubino, I., Vannucchi, A., Longo, G., Tonelli, P., Prato, G. P. (2005). Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, pp. 1123-1128.

Fleish, H. (2002). Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.*, 4(1), pp.30-4.

Fleish, H. (2007). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews.*, 19(1), pp.80-100.

Gibbs, S. D., O'Grady, J., Seymour, J. F., Prince, H. M. (2005). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust.*, 183(10), pp. 549-50.

Griz, L., Colares, V., Bandeira, F. (2006). Tratamento da Doença de Paget Óssea: Importância do Ácido Zoledrônico. *Arquivos Brasileiros Endocrinol Metab.*, 50(5), pp. 845-851

Hellstein, J. W., Marek, C.L. (2005). Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century?. *J Oral Maxillofac Surg.*, 63(5), pp. 682-9.

Karsdal, M. A., Qvist, P., Christiansen, C., Tanko, L. B. (2006). Optimising antiresorptive therapies in postmenopausal women: why do we need to give due consideration to the degree of suppression?. *Drugs*, 66(15), pp. 1909-1918.

Kumar, V., Pass, B., Guttenberg, S., Ludlow, J., Emery, R., Donald, A. (2007). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc.* 138, pp. 602-609.

Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Greipp, P. R., Gollbach, K. L., Hayman, S. R., Kumar, S., Lust, J. A., Rajkumar, S. V., Russell, S. J., Witzig, T. E., Zeldenrust, S. R., Dingli, D., Bergsagel, P. L., Fonseca, R., Reeder, C. B., Stewart, A. K., Roy, V., Dalton, R. J., Carr, A. B., Kademani, D., Keller, E. E., Viozzi, C. F., Kyle, R.A. (2006). Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.*, 81(8), pp. 1047-53.

Markiewicz, M. R., Margarone, J. E. 3rd., Campbell, J. H., Aguirre, A. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc.*, 136(12), pp. 1669-74.

Marx, R. E. (2007). Oral & intravenous Bisphosphonates- induced osteonecrosis of the jaws: *Quintessence Publishing Co, Inc.*

Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone(osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.*, 63, pp. 1567-75.

Mehrotra, B., Ruggiero, S. (2006). Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 356-60, 515.

Melo, M. D., Obeid, G. (2005). Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.*, 136(12), pp. 1675-81.

Migliatori, C., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P., Siegel, M. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.*, 136, pp. 1658-1668.

Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonates-associated osteonecrosis of mand. And max. bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.*, 104(1), pp. 83-93.

Nase, J. B., Suzuki, J. B. (2006). Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.*, 137(8), pp. 1115-9, 1169-70.

Odvina, C. V., Zerwekh, J. E., Rao, D. S., Maalouf, N., Gottschalk, F. A., Pak, C. Y. C. (2005). Severely Supressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism.*, 90(3), pp. 1294-1301.

Olson, K. B., Hellie, C. M., Pienta, K. J. (2005). Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology*, 66(3), pp.658.

Ott, S. M. (2005). Editorial: Long-Term Safety of Bisphosphonates. *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism.*, 90(3), pp.1897-1899.

Pires, F. R., Miranda, A., Cardoso, E. S., Cardoso, A. S., Fregnani, E. R., Pereira, C. M., et al. (2005). Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral diseases.*, 11(6), pp. 365-9.

Purcell, P. M., Boyd, I. W. (2005). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.*, 182(8), pp. 417-8.

Resozka, A. A., Rodan, G. A. (2003). Bisphosphonate mechanism of action. *Current rheumatology reports.*, 5(1), pp. 65-74.

Reid, I. R., Bolland, M. J., Grey, A. B. (2007). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. *Bone*, 41(3), pp. 318-320

Rodan, G. A., Fleisch, H. A. (2005). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J. Clin Invest.*, 97(12), pp. 2692-2696.

Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.*, 62, pp.527-34.

Sambrook, P., Olver, I., Goss, A. (2006). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician*. 35(10), pp. 801-803.

Sanna, G., Preda, L., Bruschini, R., Cossu Rocca, M., Ferretti, S., Adamoli, L., Verri, E., Franceschelli, L., Goldhirsch, A., Nole, F. (2006). Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol.*, 17(10), pp. 1512-6.

Soriano, Y. J., Bagan, J. V. (2005). Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 10(2), pp.88-91.

Van den Wyngaert, T., Huizing, M. T., Vermorcken, J. B. (2006). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy?. *Ann Oncol.*, 17(8), pp. 1197-204.

Vasconcellos, D. V., Duarte, M. E. L., Maia, R. C. (2003). Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista brasileira de cancerologia.*, 50(1), pp. 45-54.

Vera, J. L. C. P., Marcos, J. A. G., Rodríguez, S. A., Arenas, M. G., Polanco, J. C.(2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Rev Esp Cir Oral y maxilofac*,29(5), pp. 295-308.

Woo, S. B., Hellstein, J. W., Kalmar, J. R. (2006). Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.*, 144(10), pp. 753-61.