

Micaela Almeida Vicente

Bisfosfonatos e Tratamento Ortodôntico

Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011



Micaela Almeida Vicente

Bisfosfonatos e Tratamento Ortodôntico

Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Micaela Almeida Vicente

Bisfosfonatos e Tratamento Ortodôntico

---

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestrado em Medicina Dentária.

## Sumário

Cada vez mais os pacientes que necessitam de tratamento ortodôntico fazem terapias concomitantes. De forma a relacionar o tratamento ortodôntico com os bisfosfonatos (BFs), foi feita uma revisão bibliográfica, baseada em informação obtida por pesquisa manual e via *online*, no “Google”, “MEDLINE/PubMed”, “Science Direct ” e “B-On”. As palavras-chave foram: “*orthodontic tooth movement*”, “*bisphosphonates*”, “*orthodontics*”, “*osteonecrosis*”, “*bone resorption*”, “*rats*”, “*root resorption*”, “*rapid expansion*”, “*retention*”. Só nos últimos 40 anos, os BFs têm sido implementados no tratamento de distúrbios do metabolismo do cálcio, por inibirem a reabsorção óssea. Estes podem ser administrados em crianças e adultos, por via oral e intra-venosa. Como o movimento ortodôntico dentário (MOD) consiste na aposição e reabsorção ósseas localizadas, a sua amplitude é afectada (inibida) por este medicamento. Este efeito pode ser desejável ou indesejável. Assim, a terapia com BFs pode prevenir a reabsorção radicular, associada ao MOD; preservar os resultados dos procedimentos que requerem neoformação óssea (ex. expansão maxilar ou distracção mandibular); promover retenção mais segura, após expansão; sistemicamente diminuem as fracturas ósseas e têm propriedades anti-angiogénicas e antineoplásicas. Contudo, podem provocar cicatrização óssea comprometida e osteonecrose. São necessários mais estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados, de forma a avaliar e potenciar os efeitos benéficos da terapia com BFs no tratamento ortodôntico.

## **Abstract**

Increasingly, patients who require orthodontic treatment make concomitant therapies. In order to relate the orthodontic treatment with bisphosphonates (BFS), a literature review was made, based on information obtained through manual and online search, using "Google", "MEDLINE / PubMed", "Science Direct" and "B-On". The key words were: "orthodontic tooth movement", "bisphosphonates," "orthodontics", "osteonecrosis," "bone resorption", "rats", "root resorption", "rapid expansion," "retention". Only in the last 40 years, the BFS has been implemented in the treatment of disorders of calcium metabolism, by inhibiting bone resorption. They can be administered to children and adults, oral and intravenous. As the orthodontic tooth movement (OTM) consists in apposition and bone resorption, its amplitude is affected (inhibited) by this drug. This effect may be desirable or undesirable. Thus the BFS therapy can prevent root resorption associated with the OTM, preserve the results of procedures that require new bone formation (eg maxillary expansion and jaw distraction), promoting safer retention after expansion; systemically reduce bone fractures and have anti-angiogenic and antineoplastic properties. However, they can cause impaired bone healing and osteonecrosis. Further prospective randomized studies and clinical trials are needed, to assess and enhance the beneficial effects of therapy with BFS in orthodontic treatment.

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha Mãe, que me ensinou a lutar e a ser forte e nunca, em momento algum, me desamparou.

Para mim é a flor mais bonita de um jardim e a estrela mais brilhante do céu. É o meu modelo a seguir.

Eu amo-te mais que tudo.

Obrigada por nunca desistires de nós Mami linda!

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por ter iluminado, sempre, o meu caminho.

Agradeço à minha Mãe- Maria de Lurdes Almeida, à minha irmãzinha- Carina Vicente e ao meu namorado de sempre- Marco Filipe. São as pessoas mais queridas da minha vida. Sem a força e motivação dadas por elas não conseguiria fazer tal exaustivo trabalho.

Agradeço ao meu orientador, o Professor Carlos Silva, o qual escolhi por ser óptimo naquilo que faz e para ter o prazer de trabalhar com ele.

Agradeço também a todos os que contribuíram de forma positiva para o meu bem-estar pessoal e académico, de forma a poder desenhar e construir este trabalho. Não especifico os nomes, pois estas pessoas sabem quem são!

Obrigada a todos!



|  |    |
|--|----|
| ii. Casos Clínicos.....  | 31 |
| b. Efeitos na reabsorção radicular.....                                  | 36 |
| c. Efeitos na expansão sutura palatina média.....                        | 38 |
| d. Efeitos na distração osteogénica mandibular....                       | 39 |
| b) Efeitos adversos.....   | 40 |
| a. Cicatrização óssea comprometida.....                                  | 40 |
| b. Osteonecrose.....   | 40 |
| i. Factores de risco.....  | 43 |
| ii. Sinais clínicos.....   | 45 |
| iii. Tratamento.....   | 46 |
| iv. Prevenção.....   | 48 |
| 9. Cuidados gerais do uso de bisfosfonatos no tratamento ortodôntico.... | 51 |
| <br>   |    |
| Discussão.....   | 53 |
| <br>   |    |
| Conclusão.....   | 57 |
| <br>   |    |
| Bibliografia   |    |
| <br>   |    |
| Anexos (Tabelas, Imagens e Esquemas)                                     |    |

## Índice de Siglas

AAOMS- *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ATP- Adenosina Trifosfatase

BF- Bisfosfonato

BFs- Bisfosfonatos

BIONJ- *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*

BON- *Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis*

BONJ- *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*

BRONJ- *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*

Fig.- Figura

FNT- Factor de Necrose Tumoral

FPP- Farnesil Difosfato

FPP sintase- Farnesil Difosfato Sintase

GGPP- Geranylgeranyl Difosfato

HBO<sub>2</sub>– Oxigênio Hiperbárico

HMGCoA- 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A

IPP- Difosfato Isopentenil

LP- Ligamento Periodontal

MEC- Matriz Extracelular

MMPs- Metaloproteínases da matriz

MOD- Movimento Ortodôntico Dentário

OI- Osteogênese Imperfeita

ONM- Osteonecrose dos maxilares

OPG- Osteoprotegerina

PP- Pirofosfato

PTH – Paratormona

PTHrP- peptídeo relacionado com a hormona paratiróide

RANK

RANKL

RAR- raspagem e alisamento radicular

TGF  $\beta$ - Factor de crescimento transformador

UBM- Unidade Multicelular Básica

## Bibliografia

AAP Statement on Bisphosphonates. [Em linha]. Disponível em <<http://www.perio.org/resources-products/bisphosphonates.htm>>. [Consultado em 09/03/11].

Adachi, H. *et alii* (1994). Effects of Topical Administration of a Bisphosphonate (Risedronate) on Orthodontic Tooth Movements in Rats. *J Dent Res*, 73(8), pp. 1478-1484.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. (2006). [Em linha]. Disponível em <[http://www.aaoms.org/docs/position\\_papers/osteonecrosis.pdf](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf)>. [Consultado em 09/03/11].

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper (2007). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofacial Surgeons*, 65 (3), pp. 369-376.

Assael, L. (2006). A Time for Perspective on Bisphosphonates. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 64, pp. 877-879.

Assael, L. (2009). Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, pp. 35-43.

Barker, K. (2006). Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws: A guide for the General Dental Practitioner. *Dental Update*, 33, pp. 270-275.

Bartzela, T. *et alii* (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135 (1), pp. 16-26.

Bjarnason, N. (2003). Bisphosphonates in children with bone diseases. *New England Journal of Medicine*, 349(5), pp. 457-463.

Black, D. *et alii* (2006). Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of treatment. *Journal of American Medical Association*, 296 (24), pp. 2927-2938.

Borromeo, G. *et alii* (2011). A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, 56(1), pp. 2–9.

Braunwald *et alii* (2002). *Harrisson Medicina Interna*. Editora Mc Graw Hill.

Brown, J., Neville-Webbe, H. e Coleman, R. (2004). The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer*, 11(2), pp. 207-224.

Castillo, H. e Samson-Fang, L. (2008). Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDMD systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(1), pp. 17–29.

Castro, L. *et alii* (2004). Bisphosphonates as osteotropic carriers for designing site-directed drugs. *Quim. Nova*, 27(3), pp. 456-460.

Dodson, T. (2009). Intravenous Bisphosphonate Therapy and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5), pp. 44-52.

Edwards, B. *et alii* (2006). Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy—Expert Panel Recommendations. *Journal American Dental Association*, 137(8), pp. 1144-50.

Edwards, B. *et alii* (2008). Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal American Dental Association*, 139 (12), pp.1674-1677.

Fantasia, J. (2009). Bisphosphonates—What the Dentist Needs to Know: Practical Considerations. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5), pp. 53-60.

Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *The Endocrine Society*, 19(1), pp. 80–100.

Fleisch, H. (2002). Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res*, 4(1), pp. 30-34.

Fournier, P. *et alii* (2002). Bisphosphonates Inhibit Angiogenesis in Vitro and Testosterone-stimulated Vascular Regrowth in the Ventral Prostate In Castrated Rats. *Cancer Research*, 62(22), pp. 6538-6544.

Freiberger, J. *et alii* (2007). Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(7); pp. 1321-1327.

Fujimura, Y. *et alii* (2009). Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *European Journal Of Orthodontics*, 31(6), pp. 572-577.

Ghoneima, A. *et alii* (2010). Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 13(1), pp.1-10.

Glorieux, F. *et alii* (1998). Cyclic Administration of Pamidronate Therapy in Children With Severe Osteogenesis Imperfecta. *The New England Journal of Medicine*, 339 (14), pp. 947-952.

Glorieux, F. (2007). Experience With Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 119 (2), pp. S163 -S165.

Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas- Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. Porto, Porto Editora.

Gutta, R. *et alii* (2007). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale, 104 (2), pp. 186-193.

Hellstein, J. (2007). Osteoporosis medications and the risk of developing jaw complications. *Journal of American Dental Association*, 138(5), 692.

Igarashi, K. *et alii* (1996). Inhibitory Effect of the Topical Administration of Bisphosphonate (Risedronate) on Root Resorption Incident to Orthodontic Tooth Movement in Rats. *J Dent Res*, 75(9), pp. 1644-1649.

Jeffcoat, M. (2006). Safety of Oral Bisphosphonates: Controlled Studies on Alveolar Bone. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(3), pp. 349–353.

Karras, J. *et alii* (2009). Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), pp. 303-304.

Khosla, S. *et alii* (2007). Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(10), pp. 1479–1491.

Kyrgidis, A. *et alii* (2009). Effects of bisphosphonates on keratinocytes and fibroblasts having a role in the development of osteonecrosis of the jaw. *Bioscience Hypotheses*, 2, pp.153-159.

Lehrer, S. *et alii* (2009). Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone Markers, and a Hypothesized Candidate Gene. *J Oral Maxillofacial Surgeons*, 67(1), pp. 159-161.

Leung, F., Rabie, A. e Wong, R. (2009). Osteoporosis, Osteonecrosis, and Orthodontics. *World J Orthod*, 10(3), pp. 261–271.

Lin, J. (1996). Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. *Bone*, 18(2), pp. 75-85.

Linares, A. *et alii* (2010). Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*, 38 (8), pp. 603-611.

Liu, L. *et alii* (2004). Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *European Journal of Orthodontics*, 26(5), pp. 469–473.

Liu, L. *et alii* (2006). Clodronate Inhibits PGE<sub>2</sub> Production in Compressed Periodontal Ligament Cells. *J Dent Res*, 85(8), pp. 757-760.

Marini, JC. (2003). Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *New England Journal of Medicine*, 349 (5), pp. 423-6.

Marx, R. *et alii* (2005). Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal Oral Maxillofacial Surgeons*, 63(11), pp. 1567–1575.

Masella, R. *et alii* (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), pp. 458-467.

Mccarthy, E. *et alii* (2002). Alendronate Treatment for Infants with Osteogenesis Imperfecta: Demonstration of Efficacy in a Mouse Model. *International Pediatric Research Foundation*, 52(5), pp 660-670.

McLeod, N. *et alii* (2007). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *British Dental Journal*, 203(11), pp. 641-644.

Migliorati, C. *et alii* (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: American Academy of Oral Medicine position paper. *The journal of the American Dental Association*, 136 (12), pp. 1658-1668.

Nase, J. (2006). Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc*, 137 (8), pp. 1115-1119.

National Osteonecrosis Foudation [Em linha]. Disponível em <<http://www.nonf.org/nofbrochure/nonf-brochure.htm>>. [Consultado em 09/03/11].

Pavlakis, N., Schmidt, R. e Stockler, M. (2005). Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 3. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2).

Pazianas, M. *et alii* (2007). A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics*, 29(8), pp. 1548-1558.

Prontuário Terapêutico. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/PT9\\_completo.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/PT9_completo.pdf)>. [Consultado em 08/03/11].

Rauch, F. *et alii* (2002) The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfect. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(9), pp.1293–1299.

Rayman, S., Almas, K. e Dincer, E. (2009). Bisphosphonates-related jaw necrosis: A team approach management and prevention. *Int J Dent Hygiene*, 7(2), pp. 90-95.

Rinchuse, D. *et alii* (2007). Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), pp. 321-326.

Rogers, M., Watts, D. e Russel, R. (1997). Overview of Bisphosphonates. *Cancer Supplement*, 80(8), pp. 1652-1660.

Rogers, M. *et alii* (2000). Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Cancer Supplement*, 88(12), pp. 2961–2978.

Roldán, E., Pasqualini, T. e Plantalech, L. (1999). Bisphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta may Improve Bone Mineralization but not Bone Strength. Report of Two Patients. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 12(4), pp. 555-559.

Russel, R. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Journal Bone*, 49(1), pp. 2-19.

Sambrook, P., Olver, I. e Goss, A. (2006). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Australian Family Physician*, 35(10), pp. 801-3.

Santini, D. *et alii* (2003). The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Annals of Oncology*, 14(10), pp. 1468–1476.

Sarasquete, M. *et alii* (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*, 15(6), pp. 382-387.

Sato, Y. *et alii* (2000). Bisphosphonate Administration Alters Subcellular Localization of Vacuolar-Type H<sup>+</sup>-ATPase and Cathepsin K in Osteoclasts During Experimental Movement Of Rat Molars. *The Anatomical Record*, 260(1), pp. 72-80.

Sedghizadeh, P. *et alii* (2009). Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc.*, 140(1), pp. 61-66.

Silva, C. (2007). *O Movimento Dentário Ortodôntico*. Editora Facies.

Silverman, S. e Landesberg, R. (2009). Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates: A Critical Review. *The American Journal of Medicine*, 122(2), pp. S33-45.

Simon, J. (2010) Are All Bisphosphonates the Same? Potential Reasons for Clinical Differences: A Perspective. *Journal of Women's Health*, 19(4), pp. 719-727.

Staff, N. (2010). Study: Physicians Need to Educate Patients About Use of Bisphosphonates. [Em linha]. Disponível em <<http://www.aafp.org/online/en/home/publications/news/news-now/clinical-care-research/20100611bisphosphonates.html>>. [Consultado em 09/03/11].

The Food and Drug Administration website. Expert Panel Recommendation for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. (2005). [Em linha]. Disponível em <[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2\\_02\\_12-Novartis-Zometa-App-11.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_02_12-Novartis-Zometa-App-11.pdf)>. [Consultado em 09/03/11].

Turpin, D. (2009). Medications weigh-in on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 135(2), pp. 139-40.

Wannmacher, L., Ferreira, M. (1999). Processos Farmacocinéticos e suas Aplicações na Prescrição. In: Wannmacher, L., Ferreira, M. (2ª Edição.) *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 2ª Edição. Lugar. Guanabara Koogan, p. 36-46.

Wessel, J., Dodson, T. e Zavras, A. (2008) Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *Journal Oral Maxillofacial Surgeons*, 66 (4), p. 625-631.

Zahrowski, J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), pp. 311-320.




Zahrowski, J. (2009). Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), pp. 361-374.

Zavras, A. (2011). The impact of bisphosphonates on oral health: lessons from the past and opportunities for the future. *New York Academy of Sciences*, 1218, pp. 55-61.

## Anexos- Tabelas

| Formação óssea    | Matéria Orgânica | Matéria Inorgânica |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Condições normais | 33%              | 67%                |
| Durante MOD       | 65%              | 35%                |

**Tabela 1-** Formação óssea: comparação da mineralização óssea formada em condições normais Vs movimento ortodôntico dentário (adaptado de Silva, 2007).

| Tipos             | Uso comum |             |                         | R1   | Afinidade óssea | R2  | Potência |
|-------------------|-----------|-------------|-------------------------|------|-----------------|---|----------|
|                   | Cancro    | Osteoporose | D. Paget, Hipercalcemia |      |                 |   |          |
| Alendronato       |           | ✓           |                         | - OH | 1.5             | $-(CH_2)_3-NH_2$  | 700      |
| Risedronato       |           | ✓           |                         | - OH | 1.1             | $-CH_2-$   | 2000     |
| Ibandronato       |           | ✓           |                         | - OH | 0.8             | $-(CH_2)_2-N-CH_3$<br>$ $<br>$(CH_2)_4-CH_3$  | 4000     |
| Ácido Zoledrónico | ✓         | ✓           |                         | - OH | 1.1             | $-CH_2-$   | 10000    |
| Pamidronato       | ✓         |             |                         | - OH | 1.1             | $-(CH_2)_2-NH_2$  | 325      |
| Etidronato        |           |             | ✓                       | - OH | 1.0             | -CH <sub>3</sub>  | 1        |
| Tiludronato       |           |             | ✓                       | - H  | 0.5             | $-S-$  -Cl | 10       |
| Clodronato        |           |             | ✓                       | - Cl | 0.1             | -Cl   | 10       |

**Tabela 2-** Comparação dos diferentes tipos de Bisfosfonatos (retirado e adaptado de Zahrowski, 2009)

| Nome                               | Nome Genérico/MARCA  | Modo de admin. | Indicações  | Contra-Indicações e Precauções   | Reacções Adversas   | Interações  |
|------------------------------------|----------------------|----------------|---|--|---|---|
| Ácido Alendrónico (Alendronato)    | ADRONAT, FOSAMAX,... | Via Oral       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da osteoporose pós-menopausa</li> <li>• Tratamento da doença de Paget.</li> <li>• Redução do risco de fracturas</li> <li>• Prevenção da osteoporose em doentes que necessitam de tratamento prolongado com corticosteróides.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades funcionais a nível esofágico;</li> <li>• Hipocalcemia;</li> <li>• IR;</li> <li>• Gravidez e aleitamento.</li> <li>• Podem surgir perturbações a nível do equilíbrio do cálcio e da vitamina D (hipocalcemia e deficiência vitamínica).</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas,</li> <li>• Diarreia ou obstipação,</li> <li>• Dores abdominais;</li> <li>• Cefaleias;</li> <li>• Alterações sanguíneas.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da absorção com antiácidos, sais de cálcio e ferro.</li> <li>• Possível aumento dos efeitos gastrintestinais com os AINEs.</li> <li>• Aumento do risco de hipocalcemia com os aminoglicosídeos.</li> </ul> |
| Ácido Alendrónico + Colecalciferol | ADROVANCE, FOSAVANCE | Via Oral       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da osteoporose pós-menopausa em doentes em risco de insuficiência em vitamina D.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades funcionais a nível esofágico;</li> <li>• Hipocalcemia;</li> <li>• IR;</li> <li>• Gravidez e aleitamento.</li> <li>• Podem surgir perturbações a nível do equilíbrio do cálcio e da vitamina D (hipocalcemia e deficiência vitamínica).</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas,</li> <li>• Diarreia ou obstipação,</li> <li>• Dores abdominais;</li> <li>• Cefaleias;</li> <li>• Alterações sanguíneas.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da absorção com antiácidos, sais de cálcio e ferro.</li> <li>• Possível aumento dos efeitos gastrintestinais com os AINEs.</li> <li>• Aumento do risco de hipocalcemia com os aminoglicosídeos.</li> </ul> |
| Ácido Ibandrónico                  | BONVIVA              | Via Oral       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da osteoporose pós-menopausa.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades funcionais a nível esofágico (na administração oral);</li> <li>• Hipocalcemia;</li> <li>• IR;</li> <li>• Gravidez e aleitamento.</li> <li>• Podem surgir perturbações a nível do equilíbrio do cálcio e da vitamina D (hipocalcemia e deficiência vitamínica).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas,</li> <li>• Diarreia ou obstipação,</li> <li>• Dores abdominais;</li> <li>• Cefaleias;</li> <li>• Dores musculoesque-léticas;</li> <li>• “Síndrome gripal”;</li> <li>• Erupções cutaneas;</li> <li>• Alterações sanguíneas.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da absorção com antiácidos, sais de cálcio, ferro e alumínio.</li> <li>• Possível aumento dos efeitos gastrintestinais com os AINEs.</li> </ul>  |

**Tabela 3 (parte A)-** Quadro representativo dos BFs usados em Portugal, suas indicações, contra-indicações, precauções, reacções adversas e interações (adaptado de *Prontuário Terapêutico*).

| Nome Genérico/<br>MARCA             | Modo de admin.  | Indicações   | Contra-Indicações e Precauções  | Reacções Adversas   | Interacções  |
|-------------------------------------|-----------------|--|---|---|--|
| Risedronato de Sódio<br>ACTONEL,... | Via Oral        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa.</li> <li>• Redução do risco de fracturas e prevenção da osteoporose em mulheres que necessitam de tratamento prolongado com corticosteróides.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os alimentos, bebidas e fármacos que contenham catiões polivalentes, tais como o cálcio, o magnésio, o ferro e o alumínio, não devem ser ingeridos com o medicamento por possível interferência na absorção.</li> <li>• Situações de hipocalcemia devem ser tratadas antes da terapêutica com o risedronato de sódio.</li> <li>• Deve recomendar-se o seguimento correcto das posologias estabelecidas, particularmente em doentes com antecedentes de patologia esofágica.</li> <li>• Não pode ser usado durante a gravidez nem aleitamento.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perturbações digestivas como dispepsia, náuseas, obstipação ou diarreia e dores abdominais.</li> <li>• Nalguns casos cefaleias e dores musculoesqueléticas.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Com cálcio, magnésio, ferro e alumínio há redução da absorção.</li> </ul> |
| Ácido Zolendrónico<br>ACLASTA       | Via intravenosa | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da doença de Paget.</li> <li>• Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa e em homens com risco fracturário elevado.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocalcemia;</li> <li>• IR;</li> <li>• Gravidez e aleitamento.</li> <li>• Podem surgir perturbações a nível do equilíbrio do cálcio e da vitamina D (hipocalcemia e deficiência vitamínica).</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores ósseas,</li> <li>• Mialgias,</li> <li>• Artralgias,</li> <li>• Febre,</li> <li>• Calafrios;</li> <li>• Náuseas,</li> <li>• Diarreia ou obstipação,</li> <li>• Dores abdominais;</li> <li>• Cefaleias;</li> <li>• Alterações sanguíneas;</li> <li>• Osteonecrose da mandíbula;</li> <li>• Reacções de hipersensibilidade (angioedema);</li> <li>• Insuficiência renal.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento do risco de hipocalcemia com os aminoglicosídeos.</li> </ul>      |

**Tabela 3 (parte B)-** Quadro representativo dos BF's usados em Portugal, suas indicações, contra-indicações, preocupações, reacções adversas e interacções (adaptado de *Prontuário Terapêutico*).

### Classificação da Osteogênese Imperfeita

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Tipo I</b>   | Ausência de deformidades ósseas.  |
| <b>Tipo II</b>  | Letal no período perinatal.   |
| <b>Tipo III</b> | Forma mais grave em crianças sobreviventes do tempo neonatal, as quais têm estatura extremamente pequena e deformidades dos membros e da coluna, secundárias a múltiplas fracturas; |
| <b>Tipo IV</b>  | Deformidades ósseas leves a moderadas e estatura baixa variável.  |

**Tabela 4-** Classificação da Osteogênese Imperfeita (adaptado de Rauch et al., 2002).

| <b>Autores</b>  | <b>BF usado</b> | <b>Conclusões</b>  |
|---|-----------------|--|
| Adachi et al., 1994   | Risedronato     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição do MOD até 49,6%, dose dependente.</li> <li>• Inibição, significativa, das recidivas ortodônticas até 56,7%.</li> <li>• Sem efeitos no crescimento geral, mas efeito na densidade mineral óssea- aumento.</li> </ul> |
| Igarashi et al., 1996   | Risedronato     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução significativa de reabsorção radicular.</li> <li>• O processo de reparação da reabsorção radicular não parece ser inibido pela administração tópica de Risedronato.</li> </ul>   |
| Aladli et al., 1996<br>( <i>cit. in</i> Lineares et al. 2010) | HEBP            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existência de reabsorção radicular, havendo ausência de cimento acelular (que protege da reabsorção) e há presença de cimento hiperplásico.</li> </ul>  |
| Kim et al., 1999<br>( <i>cit. in</i> Lineares et al. 2010)    | Pamidronato     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da recidiva do MOD, por haver modificação da estrutura e funções reabsortivas dos osteoclastos.</li> </ul>  |
| Sato et al., 2000   | Pamidronato     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifica a estrutura dos osteoclastos.</li> <li>• Reduz a expressão de H<sup>+</sup>-ATPases e catepsina K, durante o MOD.</li> </ul>   |
| Lee et al., 2001  | Etidronato      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor taxa de recidiva, significativa, em ratos submetidos a expansão rápida de sutura palatina, após administração tópica de Etidronato.</li> </ul>  |

|  |                            |  |
|--|----------------------------|--|
| Liu et al., 2004 e 2006                                    | Clodronato                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibe fortemente o MOD (dose-dependente), por diminuição no stresse mecânico sobre o ligamento periodontal.</li> <li>• Inibe a reabsorção radicular.</li> <li>• Os BF's, como o Clodronato que têm propriedades anti-inflamatórias, podem ser úteis no tratamento de reabsorção óssea aumentada, associada a doenças inflamatórias (ex. artrite reumatóide, periodontite).</li> <li>• O uso local de Clodronato pode ser uma terapêutica adjunta benéfica para o tratamento ortodôntico.</li> </ul> |
| Pampu et al., 2006<br><i>cit. in Lineares et al., 2010</i> | Ácido Zoledrónico          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceleração do processo de remodelação óssea em distrações osteogénicas da região craniofacial.</li> <li>• Diminuição de osteoporose à volta da região do pino.</li> <li>• Diminuição do período de consolidação.</li> <li>• Diminuição do risco de infecção.</li> </ul>   |
| Pampu et al., 2008<br><i>cit. in Lineares et al. 2010</i>  | Ácido Zoledrónico          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhorias significativas na remodelação óssea durante a distração osteogénica.</li> </ul>   |
| Tekin et al. 2008<br><i>cit. in Lineares et al. 2010</i>   | Alendronato                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceleração da reparação e formação óssea, na lacuna da distração.</li> <li>• Aumento da densidade mineral óssea.</li> </ul>   |
| Fujimura et al., 2009                                      | Solução de BF (2 µg/20 µL) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução, significativa no MOD e na formação de osteoclastos (local).</li> <li>• Podem ser úteis no controlo do movimento ortodôntico.</li> <li>• Previne a reabsorção radicular, associada ao MOD.</li> </ul>   |
| Karras et al. 2009   | Alendronato                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição do MOD.</li> </ul>   |

**Tabela 5**– Quadro-resumo dos estudos dos efeitos no tratamento ortodôntico, da administração local de diferentes BF's.

## Factores de risco para o desenvolvimento de BON

### Max et al., (2005)

- Estrutura da cadeia lateral de Nitrogénio;
- Dose cumulativa de BFs;
- Duração da terapia;
- Presença de desordens dentárias e médicas;
- Presença de doença dentária pré-existente;
- Procedimentos dentários invasivos.

### Chiandussi et al. (2006) (cit. in Rayman, 2009)

#### Na cavidade oral:

- infecção dentária;
- doença periodontal;
- tratamentos dentários invasivos.

### American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007)

#### Relacionados com os BFs:

- Administração intra-venosa
- Longa duração do tratamento

#### São necessários mais estudos para verificar se o risco de BON está aumentado perante os seguintes factores:

- Corticoterapia,
- Diabetes,
- Hábitos tabágicos,
- Álcool,
- Má higiene oral,
- Quimioterápicos.

#### Locais:

-Cirurgia dentoalveolar, inclui (não sendo limitado): extracções, colocação de implantes dentários, cirurgia periapical e periodontal envolvendo lesão óssea.

Os pacientes que recebem BFs (intravenosos) e são submetidos à cirurgia dentoalveolar têm, pelo menos, 7 vezes mais probabilidade de desenvolver BON que os pacientes que não são submetidos a cirurgia dentoalveolar.

#### -Anatomia Local

1. Mandíbula: tórus lingual e linha milo-hióidea.

2. Maxila: tórus palatino.

As lesões são mais frequentes na mandíbula que na maxila (2:1) e, mais comuns em áreas com mucosa fina, sobrejacente a proeminências ósseas (ex. tórus, exostoses ósseas, e linha milo-hióidea).

#### -Doença oral concomitante:

Pacientes com história de doenças inflamatórias dentárias (ex. abscessos periodontais e dentários) apresentam 7 vezes mais risco de desenvolvimento BON.

#### Sistémicos e demográficos:

-Idade: A cada década que passa há 9% de risco aumentado para BON, em pacientes com mieloma múltiplo tratados com BFs intravenosos.

-Raça: Caucasiana.

-Diagnóstico de cancro: O risco é maior para os pacientes com mieloma múltiplo que para os pacientes com cancro de mama. Os pacientes com cancro de mama têm um maior risco do que aqueles com outros cancros.

-Diagnóstico de Osteopenia /osteoporose em simultâneo com diagnóstico de cancro

#### FDA

- Sexo feminino,
- Idade avançada,
- Regiões edêntulas,
- Terapia de cancro combinada,
- Discrasias de sangue / doença metastática,
- Coagulopatia anemia (anemia coagulopathy),
- Procedimentos dentários cirúrgicos e
- Infecção prévia.

**Tabela 6-** Quadro-resumo dos factores de risco sugeridos por vários autores (Max et al., 2005; Chiandussi et al., 2006 (cit. in Rayman 2009); AAOMS, 2007; FDA).

| Estágios de BON                              |  | Estratégias de tratamento  |
|--|--|--|
| <b>Paciente com risco de desenvolver BON</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sem osso exposto/necrótico aparente, em pacientes que são tratados com BFs (orais ou intravenosos).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sem tratamento indicado,</li> <li>■ Educar o paciente.</li> </ul>   |
| <b>Estágio 1</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Osso exposto/necrótico,</li> <li>● Paciente assintomático,</li> <li>● Sem evidência de infecção.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bochechar com antibacteriano oral,</li> <li>■ <i>Follow-up</i> clínico trimestralmente,</li> <li>■ Educar o paciente e rever as indicações para a terapia continuada com BFs.</li> </ul>  |
| <b>Estágio 2</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Osso exposto/necrótico,</li> <li>● Com infecção associada, com dor e eritema, na região do osso exposto,</li> <li>● Com ou sem drenagem purulenta.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tratamento sintomático com antibióticos orais, de amplo espectro,</li> <li>■ Bochechar com antibacteriano oral,</li> <li>■ Controlo da dor,</li> <li>■ Apenas desbridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole.</li> </ul> |
| <b>Estágio 3</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Osso exposto/necrótico,</li> <li>● Paciente com dor,</li> <li>● Infecção,</li> <li>● Um ou mais dos seguintes acontecimentos: fractura patológica, fistula extraoral ou osteólise extendida para a borda inferior.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bochechar com antibacteriano oral,</li> <li>■ Terapia antibiótica,</li> <li>■ Controlo da dor,</li> <li>■ Desbridamento/ressecção cirúrgica.</li> </ul>   |

**Tabela 7-** Resumo dos estágios clínicos da ONM e suas respectivas estratégias de tratamento (adaptado de AAOMS, 2007).

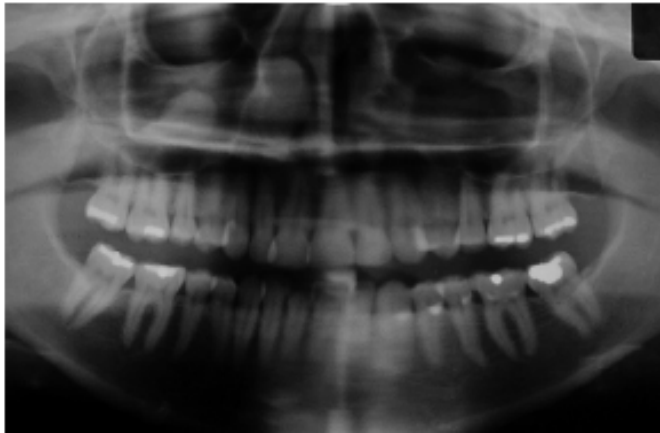
| Guidelines                                | Exposição dos BFs- Via de administração:  |   |
|---|---|---|
|   | Oral  | Intra-venosa  |
| <b>ASBMR</b><br>(Khosla et al. 2007)      | Sem <i>Guidelines</i> específicas   | Sem <i>Guidelines</i> específicas   |
| <b>AAOMS</b><br>(Ruggiero et al., 2009)   | <u>Duração menor que 3 anos:</u><br>sem alterações na dosagem<br><br><u>Duração menor que 3 anos e terapia concomitante com corticosteróides:</u><br>-Cessar : 3 meses previamente<br>-Recomeçar: quando a cicatrização óssea completa (e condições sistémicas permitirem)<br><br><u>Duração mais de 3 anos:</u><br>-Cessar : 3 meses previamente<br>-Recomeçar: quando a cicatrização óssea completa (e condições sistémicas permitirem) | Sem <i>Guidelines</i> específicas   |
| <b>CCPG</b><br>(Khan et al., 2008)        | Sem <i>Guidelines</i> específicas   | -Cessar: 3-6 meses previamente<br>-Recomeçar: quando cicatrização completa (e condições sistémicas permitirem)                    |
| <b>Mayo Clinic</b><br>(Lacy et al., 2006) | Sem <i>Guidelines</i> dadas   | -Cessar: 1 mês previamente<br>-Recomeçar: quando cicatrização completa (e condições sistémicas permitirem)                        |
| <b>MFA</b><br>(Dickinson et al., 2009)    | Sem <i>Guidelines</i> dadas   | Risco baixo ou intermédio de SER:<br>- Cessar 2-3 meses previamente<br>- Recomeçar 2-3 meses após ou quando cicatrização completa |

**Tabela 8**– *Guidelines* para a cessação de BFs orais e I-V, previamente a procedimentos dentários invasivos (adaptado de Borromeo et al., 2011).

|  | Prévio à prescrição de BFs  | Após a prescrição de BFs  |
|--|---|---|
| <b>Clínico geral</b><br>(aquando a prescrição) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Considerar e informar o paciente do risco de BON;</li> <li>■ Aconselhar o paciente da necessidade de efectuar uma avaliação dentária e respectivos tratamentos.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aconselhar visitas regulares ao medico dentista.</li> <li>■ Referir para avaliação odontológica, se sintomas consistentes com BON</li> </ul>   |
| <b>Médico dentista</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exame dentário completo;</li> <li>■ Acabar todos os tratamentos dentários necessários;</li> <li>■ Conselhos preventivos.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Quando possível, tratamento não cirúrgico;</li> <li>■ Bochechos com Clorhexidina 0,12% pré-operativamente, e até todas as feridas cicatrizarem;</li> <li>■ Considerar antibióticos profiláticos, pré e pós-operativo.</li> </ul> |

**Tabela 9**– Sumário dos *guidelines*, da conduta que devem seguir os médicos e médicos dentistas, relativamente aos tratamentos dentários, dos pacientes que tomam BFs (Rayman et al., 2009).

## Anexos- Imagens

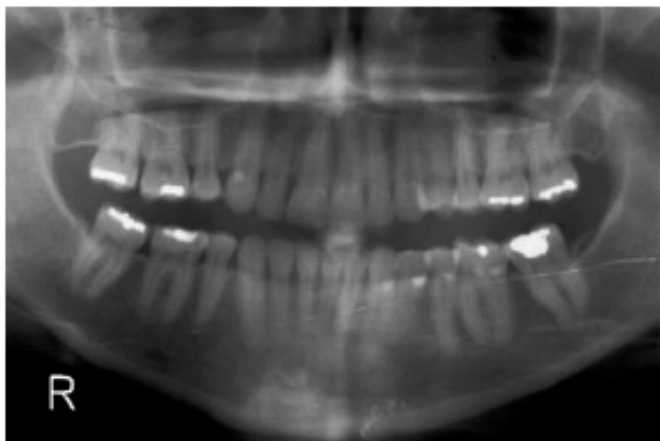


**Fig.1-** Ortopantomografia pré-tratamento (Rinchuse et al., 2007)



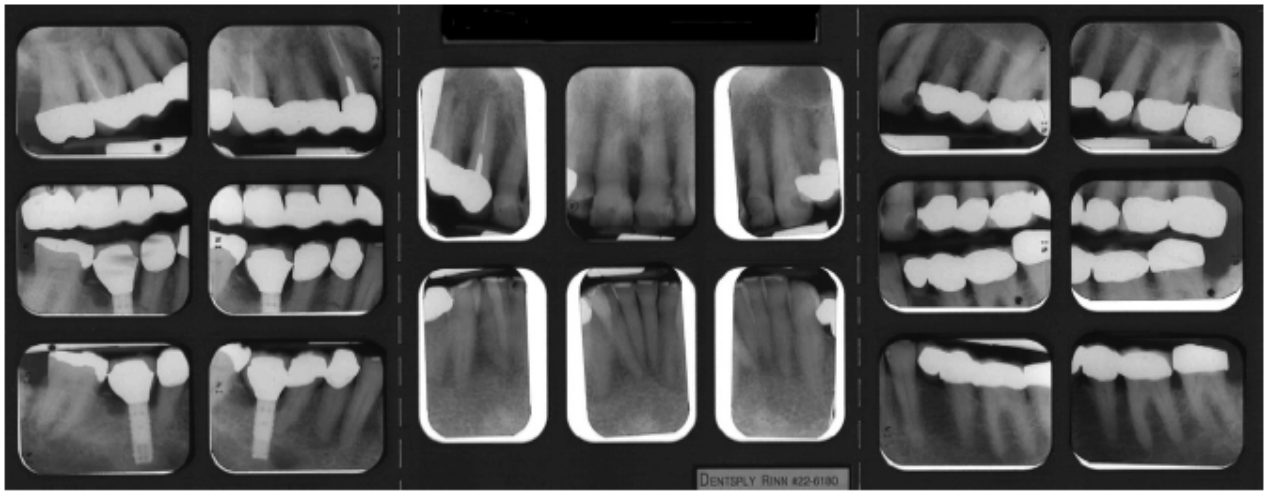
**Fig.2-** Progresso da ortopantomografia.

Observar: aumento da densidade óssea e radiopacidade rodeando os dentes mandibulares, no 4º quadrante (Rinchuse et al., 2007)

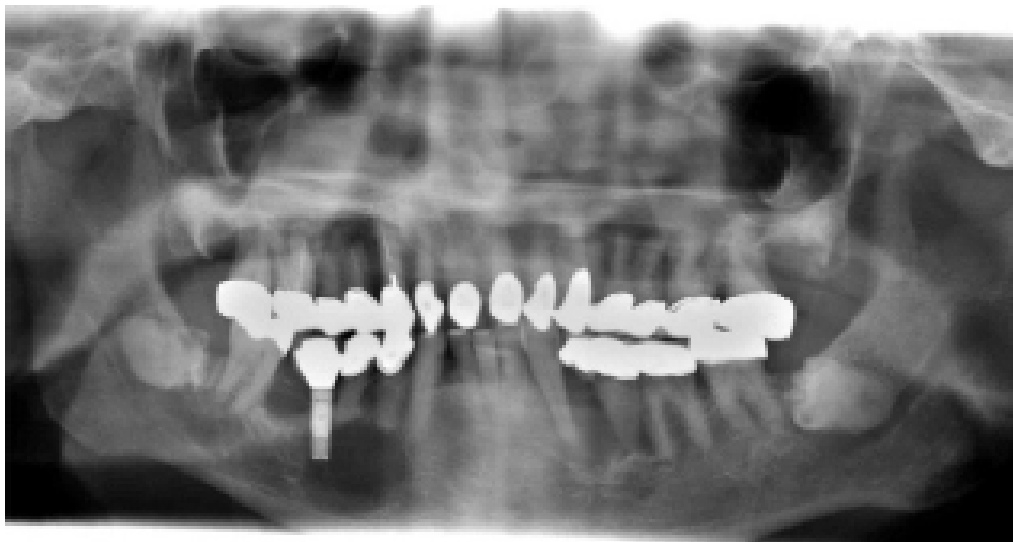


**Fig.3-** Ortopantomografia realizada 20 meses pós-tratamento.

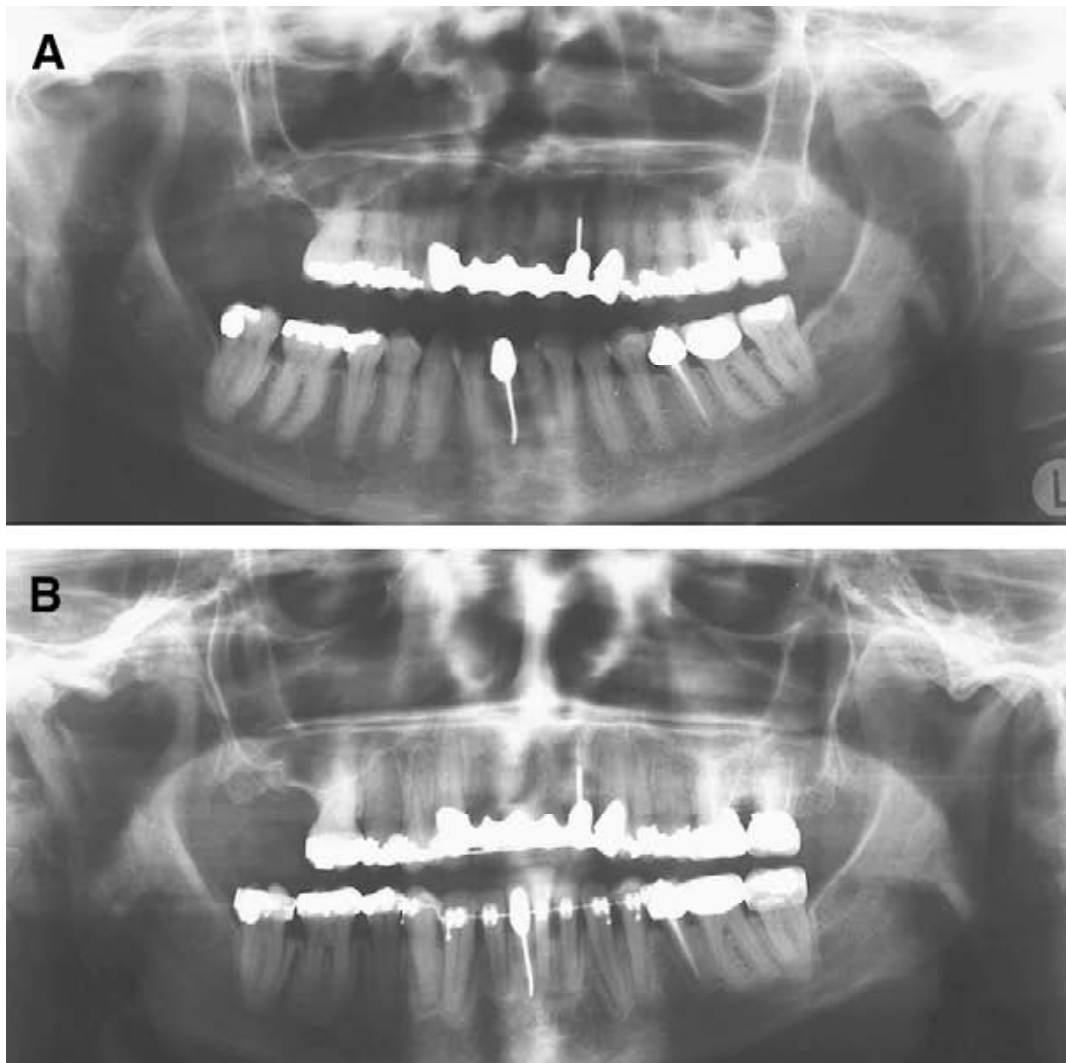
Observar desaparecimento da área esclerótica no 4º quadrante. (Rinchuse et al., 2007)



**Fig. 4-** Série radiográfica pré-tratamento (Rinchuse et al., 2007).



**Fig. 5-** Ortopantomografia pós-tratamento (Rinchuse et al., 2007).



**Fig. 6 (A)**- Ortopantomografia pré-tratamento. Observar: esclerose moderada, dentro dos limites normais, na região do 4.7; cêndilo pequeno, do lado esquerdo; e defeito periodontal entre o 1.6 e 1.7 (Zahrowski, 2009).

**Fig. 6 (B)**- Após 2 anos do tratamento ordodôntico observou-se esclerose óssea pronunciada, à volta os dentes e espessamento do LP, especialmente na mandíbula (Zahrowski, 2009).



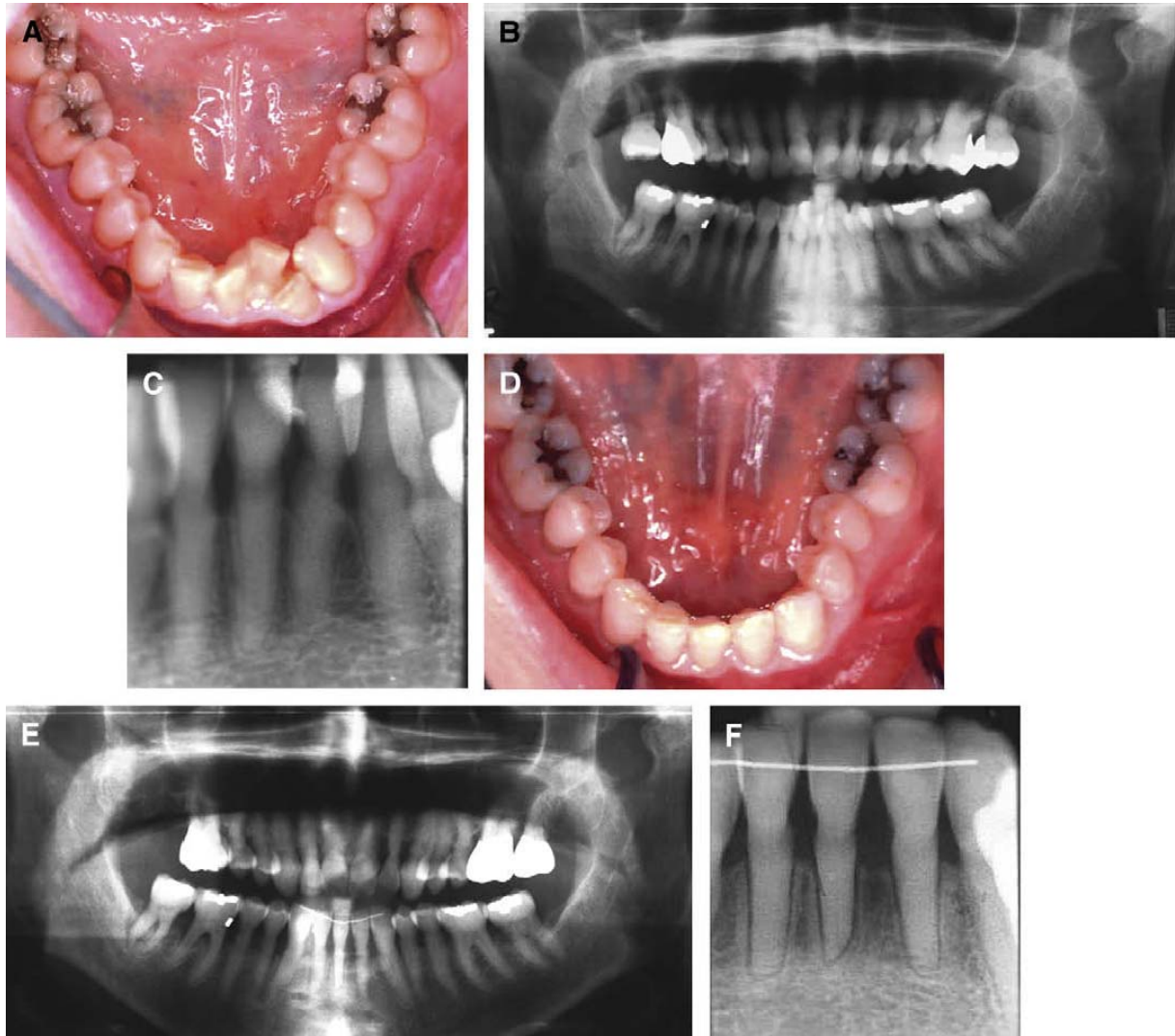
**Fig. 6 (C)**- Após 3,5anos de tratamento ortodôntico observou-se espessamento do LP e áreas escleróticas difusas (Zahrowski, 2009).

**Fig. 6 (D)**- Após 4,5 anos de tratamento ortodôntico, observou-se espessamento do LP e áreas escleróticas (Zahrowski, 2009).



**Fig. 7(A)**- Ortodontomografia inicial (Zahrowski, 2009).

**Fig. 7(D)**- 19 meses de tratamento. Observar área esclerótica no local de extracção (Zahrowski, 2009).



**Fig. 8(A)**- Fotografia inicial, oclusal, mandibular. Observa-se uma fratura do 4.1, clinicamente não restaurável (Zahrowski, 2009).

**Fig. 8(B)**- Ortopantomografia inicial. Observa-se: esclerose moderada, perda óssea periodontal severa, radiolucência na zona da furca do 4.6 (Zahrowski, 2009).

**Fig. 8(C)**- Radiografia periapical inicial mandibular anterior. Observa-se espessamento do LP. (Zahrowski, 2009).

**Fig. 8(D)**- Fotografia final. Observa-se alinhamento e fechamento de espaço com sucesso (Zahrowski, 2009).

**Fig. 8(E)**- Ortopantomografia final. Sem modificações escleróticas; espessamento do LP dentro dos limites normais; reabsorção radicular moderada, nos incisivos inferiores (Zahrowski, 2009).

**Fig. 8(F)**- Radiografias finais periapicais dos incisivos mandibulares. Observa-se: esclerose moderada e espessamento do LP moderado (Zahrowski, 2009).



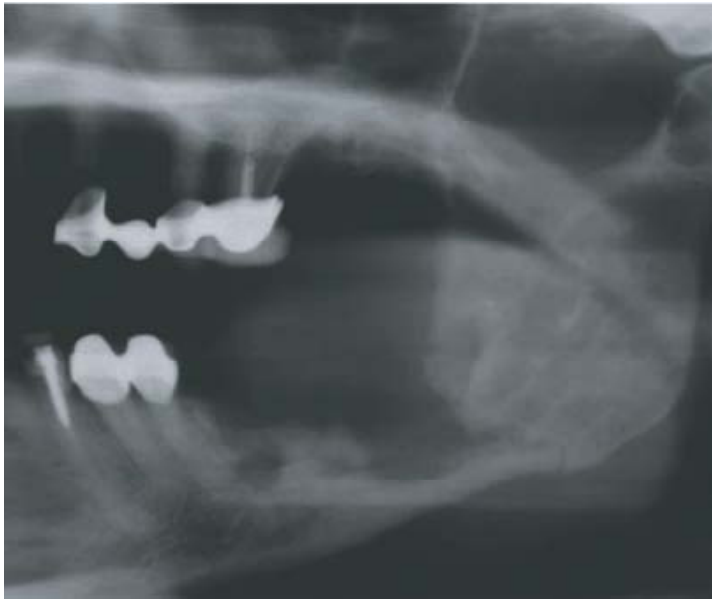
**Fig. 9-A** (Estágio 1) – Caracterizada por osso exposto, assintomático, sem evidência, significativa, de infecção de tecido mole (Rayman et al., 2009).



**Fig. 9-B** (Estágio 2) – Caracterizada por osso exposto, associado a dor, infecção óssea e/ou do tecido mole (Rayman et al., 2009).



**Fig.9-C** (Estágio 3) Fractura patológica- osso exposto associado a infecção de tecido mole ou dor que não é controlada com os antibióticos, devido a amplo volume de osso necrótico (Rayman et al., 2009).

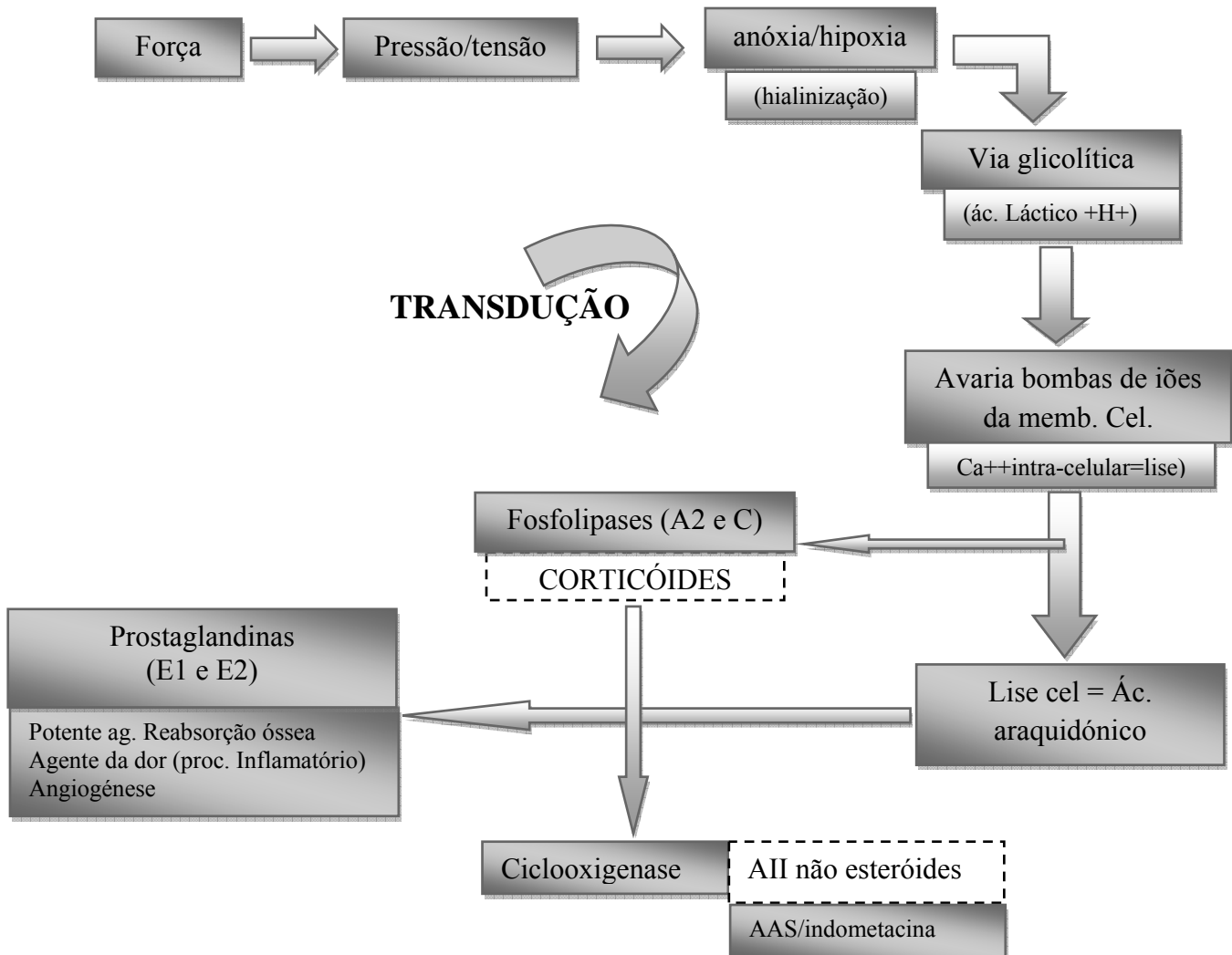


**Fig. 9- D** (Estágio 3)  
Ortopantomografia  
de uma fractura  
patológica (Rayman  
et al., 2009).

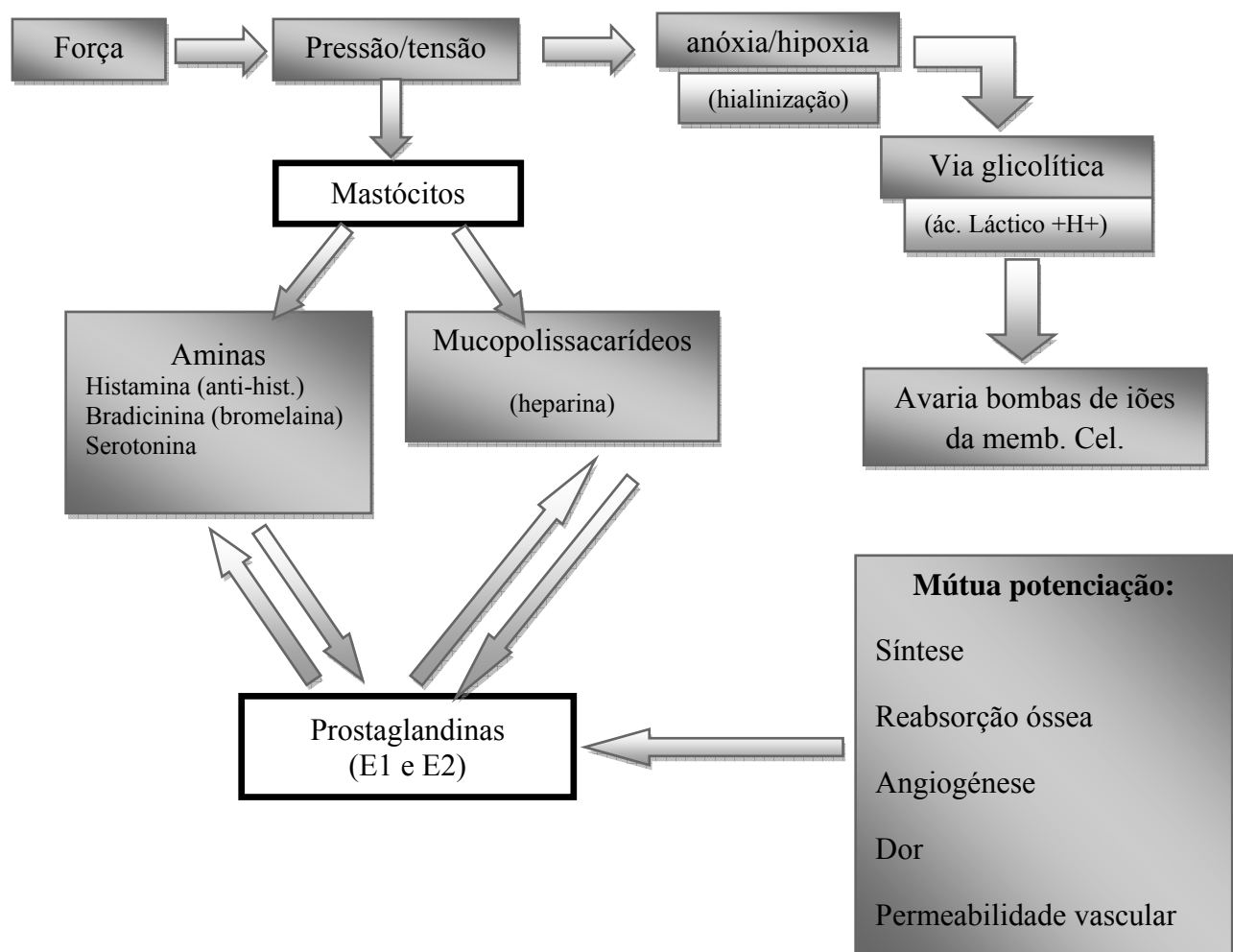


**Fig. 9- E-** Mulher, de  
40 anos, com cancro  
da mama e terapia  
com Zometa (6  
meses). após Após  
extracções apresentou  
osso maxilar exposto,  
infectado e presença  
de dor (Rayman et al.,  
2009).

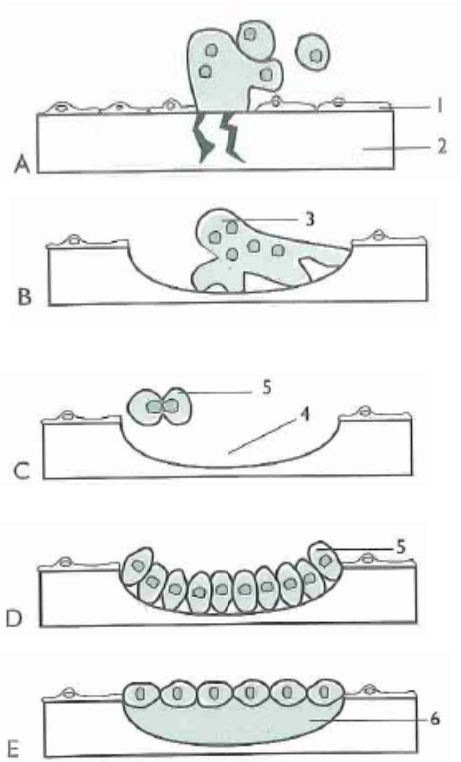
## Anexos- Esquemas



**Esquema 1-** Esquema-resumo da transdução, desde a aplicação da força até à reabsorção óssea feita pelo osteoclasto. (adaptado de Silva, 2007).



**Esquema 2-** Esquema-resumo da resposta inflamatória imediata mediada pelos mastócitos a partir da compressão tecidual, e da mútua potenciação de efeitos dos seus sub-produtos inflamatórios com as prostaglandinas (adaptado de Silva, 2007).

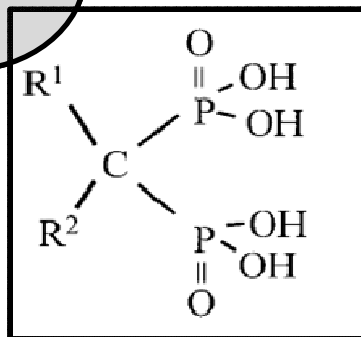


**Legenda:**

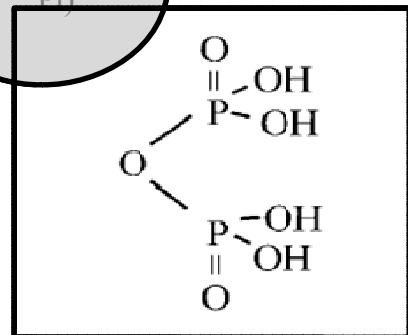
- 1- Células de revestimento
- 2- Osso
- 3- Osteoclasto
- 4- Lacuna de *Howship*
- 5- Osteoblastos
- 6- Osteóide

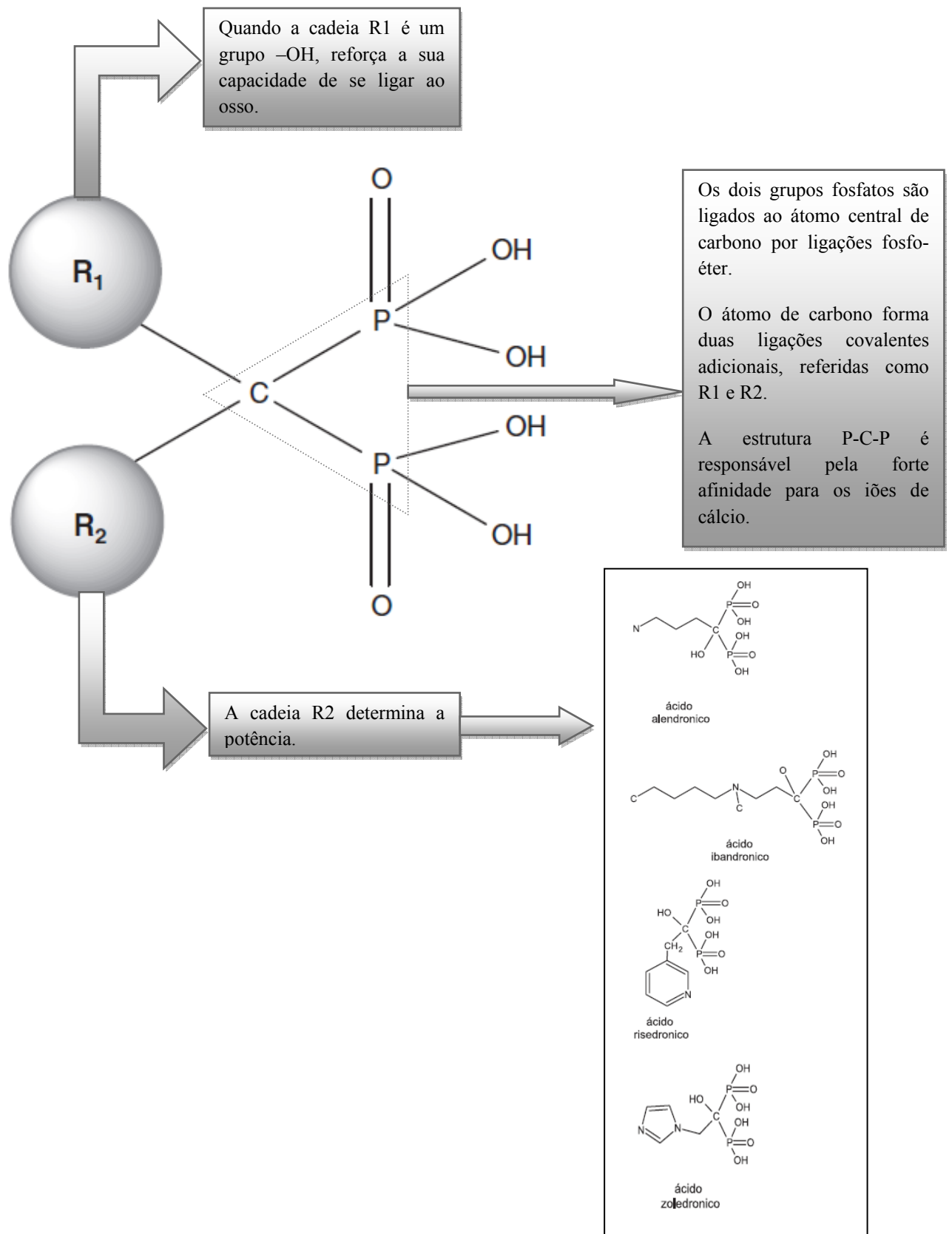
ima

onato

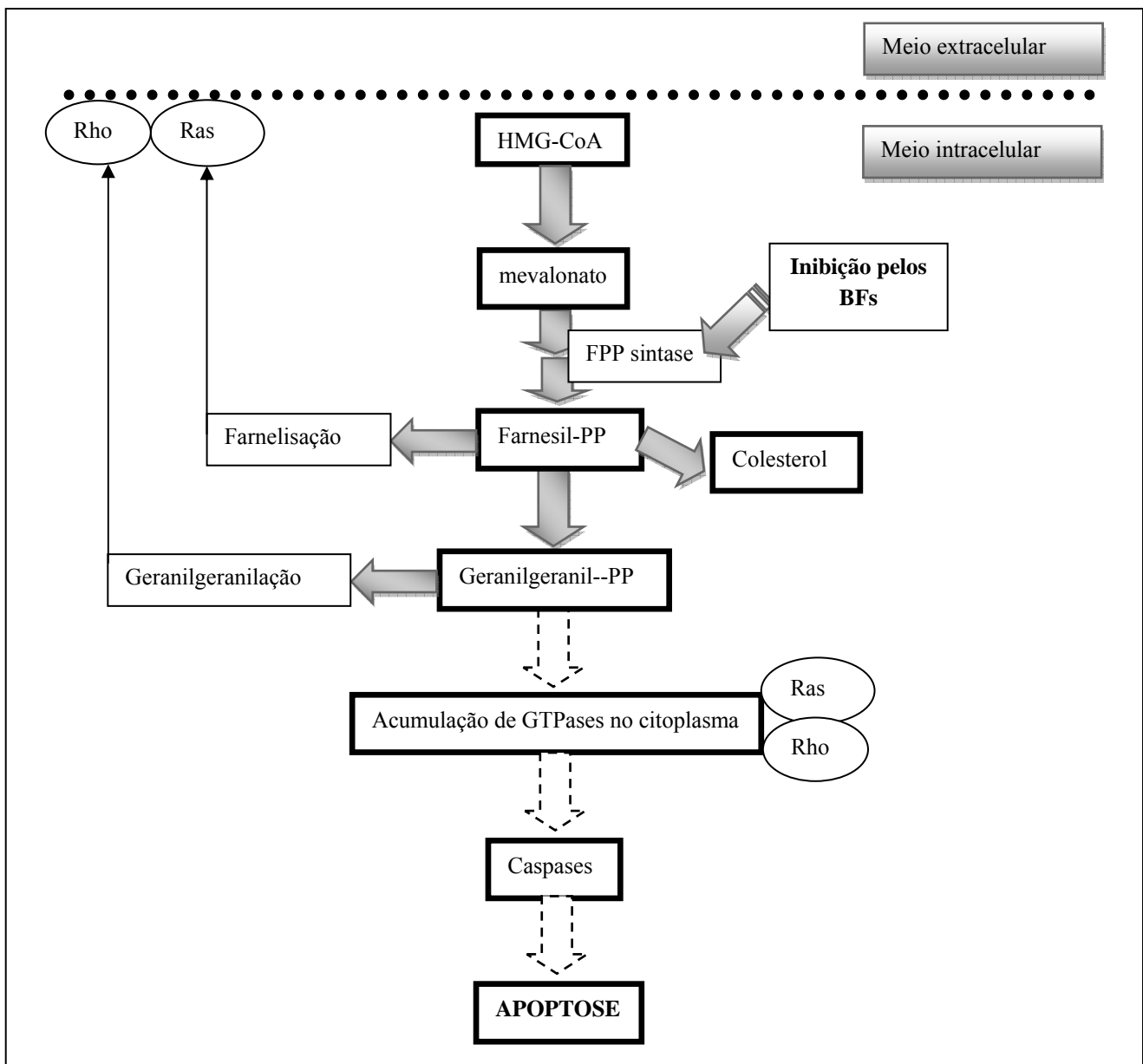


fosfato (Pi)





**Esquema 5-** Estrutura química básica dos BFs (adaptado de Santini et al., 2003; Castro et al., 2004; e Simon, 2011).



**Esquema 6-** Mecanismo de ação dos bisfosfonatos (adaptado de Fleish 2002, Santini, 2003 e Ghoneima et al., 2009).

Explicação: Os BFs aminados induzem a apoptose inibindo a farnesil pirofosfato sintase (FPP sintase) e prevenindo a prenilação de pequenas GTPases, que são essenciais para integridade do citosqueleto e pela sinalização intracelular. A prenilação é necessária para ancorar essas proteínas na membrana plasmática ou em membranas intracelulares. A ausência desse processo resulta num bloqueio ou mudança em eventos sinalizadores que em última instância levam à indução das caspases e à apoptose.

## **Introdução**

Cada vez mais os ortodontistas se deparam com o aumento de pacientes, de todas as idades, que necessitam de tratamento ortodôntico e, simultaneamente, consomem medicamentos regularmente (Turpin, 2009).

Deste modo o ortodontista deve presumir que muitos dos seus pacientes tomam vários tipos de medicamentos e, assim, deve identificá-los cuidadosamente (Turpin, 2009). Deve, também, conhecer os efeitos de inibição ou estimulação, que determinados medicamentos têm sobre o movimento ortodôntico. Por exemplo, sabe-se que a administração de análogos de eicosanóides, como os corticosteróides (dependendo da actividade inflamatória e do protocolo de administração), a PTH, a tiroxina exógena, suplementos de estrogénio, contraceptivos orais e vitamina D3 aumentam o movimento ortodôntico, dependendo da dose (Bartzela et al., 2009). Em diversos estudos, tem-se observado que a osteoporose muda a velocidade do movimento do dente, normalmente aumentando-a. Assim, a relação entre a osteoporose e a perda do osso alveolar tem um impacto directo sobre os princípios básicos das forças ortodônticas aplicadas (Leung et al., 2009).

Pelo contrário, os bisfosfonatos diminuem a taxa de movimento ortodôntico, dependendo da dose aplicada, assim como os anti-inflamatórios não esteróides. Porém, nestes últimos, a fiabilidade dos estudos é questionável, devido ao curto período de tempo dos estudos (Bartzela et al., 2009).

Em teoria, o uso controlado de medicamentos que inibem a reabsorção óssea poderia beneficiar: a osteointegração dos implantes, a estabilidade do movimento ortodôntico em adultos e a regeneração óssea após cirurgia periodontal ou extração dentária (Zavras, 2011). Numa revisão bibliográfica feita por Zavras (2011) o autor concluiu que, relativamente aos resultados da colocação de implantes, foram realizados vários estudos em animais, com efeitos gerais positivos. Os resultados variaram na redução do tempo necessário para suficiente osteointegração (Eberhardt *cit. in* Zavras 2011), a maior estabilidade (Aspenberg *cit. in* Zavras 2011) e formação óssea peri-implantar precoce reforçada (Ferguson *cit. in* Zavras 2011). Deste modo, o prognóstico dos implantes

dentários em pacientes humanos, usando bisfosfonatos orais, permanece uma questão em aberto (Zavras, 2011).

No passado a relação entre farmacologia e ortodontia tinha pouco interesse. Hoje em dia, contudo, o assunto do tratamento com bisfosfonatos e o impacto na Medicina Dentária, especialmente na ortodontia, tem ganho importância (Rinchuse, 2007).

Os bisfosfonatos são únicos por terem uma meia-vida extremamente longa (10 anos ou mais), tendo efeitos na remodelação óssea e reparação, possivelmente, por um período de tempo estendido. Assim, estes medicamentos podem afectar os seus consumidores, anos após terem sido descontinuados. Uma pequena quantidade de bisfosfonatos altamente potentes, ao permanecerem na superfície dentária ou serem libertados do osso, pode ser suficiente para interferir com o tratamento ortodôntico (Zahrowski, 2009). Devido a este facto, os ortodontistas e profissionais de saúde devem perguntar aos pacientes, não apenas se a medicação actual inclui bisfosfonatos, mas também se já os tomou no passado (Rinchuse et al., 2007).

Os ortodontistas devem estar cientes dos riscos, benefícios e efeitos dos bisfosfonatos na saúde geral do paciente, bem como, nos resultados no tratamento ortodôntico em si. Também devem ser capazes de identificar os factores de risco e os meios para prevenir complicações (Ghoneima et al., 2010). Na verdade, por vezes, o próprio tratamento ortodôntico deve ser posto em questão nos pacientes que tomam bisfosfonatos (Graham *cit. in* Ghoneima et al., 2010).

Cada vez mais os profissionais de saúde oral se deparam com o aumento de pacientes de diferentes idades que necessitam de tratamento ortodôntico. Este tem-se tornado mais aceite em adultos. Alguns consomem medicamentos com prescrição médica, os bisfosfonatos, que têm tido uma utilização crescente tanto na população adulta, como em crianças com doenças ósseas interferindo em várias áreas da Medicina Dentária. A obrigatória mudança de atitude por parte dos médicos dentistas, devido a este facto suscitou interesse na autora, para o desenvolvimento de um trabalho que incidisse sobre a relação entre bisfosfonatos e os efeitos que provocam no planeamento bem como no decorrer do tratamento ortodôntico.

Assim, de forma a aprofundar conhecimentos no âmbito da influência dos bisfosfonatos no tratamento ortodôntico, seleccionou-se o tema “Bisfosfonatos e Tratamento Ortodôntico”, como objecto de estudo desta revisão bibliográfica.

A presente revisão bibliográfica tem como objectivos: verificar quais os efeitos, benéficos e nocivos, dos bisfosfonatos no tratamento ortodôntico e conhecer os cuidados que os ortodontistas devem ter quando estão perante um paciente que faz ou fez terapia com bisfosfonatos.

Desta forma, no final desta revisão bibliográfica, a autora propõe-se responder às seguintes questões:

- Quais os efeitos dos bisfosfonatos no tratamento ortodôntico?
- Os bisfosfonatos provocam efeitos negativos no tratamento ortodôntico?
- Os bisfosfonatos podem-se tornar potenciais auxiliares no tratamento ortodôntico?
- Quais os cuidados a ter quando o paciente faz, simultaneamente, tratamento ortodôntico e bisfosfonatos?
- Quais os sinais clínicos e radiográficos a ter em atenção quando se está a fazer tratamento ortodôntico e se tomam bisfosfonatos?
- Quais as precauções a ter, quando se sabe que se vai iniciar uma terapêutica com bisfosfonatos?
- Será apropriado fazer tratamento ortodôntico em pacientes com risco de inibição de movimento ortodôntico dentário e risco de osteonecrose?

## Materiais e métodos

A presente revisão bibliográfica foi baseada em informação científica devidamente publicada. Não se definiram limites temporais específicos, no entanto, foram favorecidos estudos e artigos actuais.

A pesquisa foi realizada manualmente na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. Na pesquisa manual foram seleccionados livros e artigos nas áreas de Medicina Geral, Farmacologia, Medicina Dentária e Ortodontia.

Para além da pesquisa manual, realizou-se uma pesquisa via *online*, através do motor de busca “Google”, assim como das bases de dados primárias “MEDLINE/PubMed”, “Science Direct ” e “B-On”. As palavras-chave seleccionadas foram: “*orthodontic tooth movement*”, “*bisphosphonates*”, “*orthodontics*”, “*osteonecrosis*”, “*bone resorption*”, “*rats*”, “*root resorption*”, “*rapid expansion*”; “*retention*”.

Ao longo do trabalho irão-se falar de vários temas, de forma a aprofundar conhecimentos relativos ao movimento ortodôntico, perceber o mecanismo da remodelação óssea e o processo de reabsorção e formação óssea. Seguidamente, desenvolver-se-á o tema bisfosfonatos, descrevendo o que são, a sua estrutura, biodisponibilidade, tempo de meia vida, eliminação e mecanismo de acção dos bisfosfonatos com nitrogénio e sem nitrogénio, assim como orais e intra-venosos. Descrever-se-á o seu uso clínico, tanto em crianças, como em adultos, e os seus efeitos e propriedades sistémicas: diminuição das fracturas ósseas e propriedades anti-angiogénicas. Os efeitos na cavidade oral, relacionados com o tratamento ortodôntico que se irão estudar são: inibição/ancoragem no movimento ortodôntico dentário, efeitos na reabsorção radicular, na expansão rápida da sutura palatina média e na distracção osteogénica mandibular. Os efeitos adversos que se irão citar são: cicatrização óssea comprometida e osteonecrose. De forma resumida, no final do presente trabalho, falar-se-ão dos cuidados gerais do uso de bisfosfonatos no tratamento ortodôntico. Também se fará uma discussão dos resultados, de forma a se comparar e analisar os resultados obtidos.

## **I- Movimento ortodôntico**

Os Ortodontistas têm observado, ao longo dos tempos, que os dentes se movem a velocidades diferentes e que existe uma grande diversidade na resposta individual de cada paciente ao tratamento ortodôntico (Ghoneima et al., 2010). Este facto deve-se a diferenças no ligamento periodontal (LP), no número de células do osso alveolar e no genoma, incluindo genes para a sinalização de proteínas; número de glóbulos brancos, factores de crescimento, e citocinas por medida volumétrica de tecido sanguíneo; densidade mineral do osso alveolar e vascularização do LP e do osso alveolar, por medida volumétrica do tecido. O LP e as células de osso alveolar fornecem centenas de genes e milhares de proteínas, para o movimento ortodôntico dentário (MOD) (Harada, Rodan, *cit. in* Masella 2006).

O metabolismo ósseo, quer saudável, quer patológico, envolve muitas interações entre a genética e os factores ambientais (Harada, Rodan *cit. in* Masella 2006).

As diferenças na resposta individual ao tratamento ortodôntico também podem ser ocasionadas por alterações na remodelação óssea, induzidas por drogas e/ou factores sistémicos (Ghoneima et al., 2010). Por isso, os clínicos devem prestar atenção à medicação que os pacientes realizam, de forma a escolher a melhor oportunidade para implementar o tratamento, ou a adoptar a melhor estratégia, tendo em conta as características das forças aplicadas, ou o estabelecimento de intervalos temporais mais adequados, entre controlos (Silva, 2007).

Segundo Silva (2007):

Quando uma força ortodôntica é aplicada à coroa de um dente, esta é transmitida para a raiz e em seguida para o osso alveolar através do ligamento periodontal, determinando alterações adaptativas em todo o complexo dento-alveolar envolvido.

Estas alterações incluem distorção física do LP, das células do osso alveolar e da matriz extracelular (MEC), desencadeando-se, assim, uma série de reacções bioquímicas em cascata, dentro e à volta do LP e das células do osso alveolar. Estas reacções afectam 5 micro-ambientes: MEC, membrana celular, citoesqueleto, matriz das proteínas nucleares, e genoma (Masella, 2006).

Segundo Silva (2007) transdução é a “(...) ‘interpretação biológica’ que os tecidos fazem das forças aplicadas aos dentes”. Para que a transdução ocorra são necessários mediadores como oxigênio, prostaglandinas, paratormona (PTH) e a corrente piezoelétrica (Sotovia, Yamasaki, Tuncay e Shapiro, Melchor *cit. in* Silva 2007) (Esq. 1 e 2). Estes factores regionais e sistémicos são reciprocamente permissivos, potenciam-se mutuamente e controlam o processo, de tipo inflamatório, que existe quando ocorre MOD (Silva, 2007).

O MOD é alcançado pelo processo repetitivo de reabsorção do osso alveolar pelos osteoclastos, no lado de pressão; e osteogénese (formação óssea) pelos osteoblastos, no lado de tensão (Silva, 2007; Storey *cit. in* Fujimura et al., 2009). A interrupção deste ciclo, pelos bisfosfonatos (BFs), através da destruição dos osteoclastos e da reduzida vascularização do osso, pode afectar o tratamento ortodôntico, por impedimento do MOD (Rinchuse et al., 2007).

No MOD ocorre aposição e reabsorção ósseas localizadas. Estes representam o processo natural da remodelação óssea, em que o osso é continuamente substituído, mas de forma localizada e exacerbada (Silva, 2007). Sendo assim, o MOD provoca um aumento da remodelação do osso alveolar e pode aumentar, ainda mais, a absorção dos BFs, localmente nos maxilares (Ghoneima et al., 2010).

## **1- Remodelação óssea**

O esqueleto de um indivíduo aumenta de tamanho devido ao crescimento linear e aposição de tecido ósseo novo sobre as superfícies externas do córtex. Na idade adulta atingem-se os maiores níveis de massa e densidade, que dependem da produção aumentada das hormonas sexuais na puberdade, assim como da nutrição (principalmente cálcio) e do estilo de vida (nível de actividade física). Porém são os factores genéticos que têm grande influência no tamanho corporal, na massa e densidade esqueléticas máximas. Além disto, a remodelação óssea também é regulada por várias hormonas circulantes: estrogénios, androgénios, vitamina D e PTH; assim como por factores de crescimento produzidos localmente (Gbraunwald et al., 2002, p.2368).

Na idade adulta o processo de remodelação torna-se a principal actividade metabólica do esqueleto, que tem como funções: reparar microlesões que ocorrem no interior do esqueleto, preservar a resistência esquelética e usar cálcio do esqueleto para manter a concentração sérica de cálcio (Gbraunwald et al., 2002, p.2368).

A finalidade da remodelação é substituir o osso reabsorvido por uma quantidade igual de tecido ósseo novo (Gbraunwald et al., 2002, p.2368). Apesar de ser um processo de equilíbrio entre a reabsorção e a osteogénese, requer um desequilíbrio celular para que esta situação se mantenha (Silva, 2007). Segundo Silva (2007): “(...) -1 osteoclasto para cerca de 100 osteoblastos”, resultando no facto “(...) da actividade osteoclástica ser muito mais rápida e intensa do que a actividade osteogénica” (Silva, 2007).

Após os 30-45 anos de idade, há um desequilíbrio nos processos de reabsorção e formação óssea: a reabsorção está aumentada, devendo-se a um aumento da actividade osteoclástica; e/ou a uma diminuição da actividade osteoblástica; e a remodelação pode ser activa mais frequentemente. Este desequilíbrio é mais acentuado nas mulheres pós-menopausa, podendo variar na idade e local do esqueleto (Gbraunwald et al., 2002, p.2368).

O osso trabecular possui uma área de superfície maior (80% do total) que o osso cortical, logo é mais afectado. No osso trabecular pode ocorrer perda óssea rápida, quando os osteoclastos são suficientemente agressivos para penetrar nas trabéculas, e não deixam matriz para se formar novo osso. No osso cortical o aumento da actividade de remodelação forma osso mais poroso (Gbraunwald et al., 2002, p.2369).

## **2- Células do tecido ósseo**

Para ocorrer a remodelação óssea, são necessárias células do tecido ósseo: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (Gbraunwald et al., 2002, p. 2328).

Os osteoblastos originam-se das células mesenquimatosas e formam o osso pela síntese e secreção de matriz orgânica (Gbraunwald et al., 2002, p. 2328).

À medida que os osteoblastos vão secretando a matriz, que seguidamente é mineralizada, ficam aprisionados na matriz calcificada, assumindo a denominação de

osteócitos. Estes parecem funcionar como mecanossensores ósseos (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330). Embora o papel dos osteócitos ainda seja mal compreendido, estes estão envolvidos na homeostase do cálcio plasmático (Lin, 1996).

Segundo Gbraunwald et al., (2002, p. 2330), a reabsorção óssea é realizada, principalmente, pelos osteoclastos. Estes secretam dois tipos de produtos, que levam à destruição óssea: iões de hidrogénio e várias enzimas proteolíticas (Lin, 1996). Morfologicamente os osteoclastos caracterizam-se pelo seu elevado tamanho e por serem multinucleados (Silva, 2007).

Segundo Silva (2007) o osteoclasto é “(...) em última análise, a célula que realmente converte as forças mecânicas ortodônticas em movimento dentário; ou seja, é a célula alvo do ortodontista.”.

### **3- Processo de reabsorção e formação óssea**

A unidade multicelular básica (UBM), composta por um grupo de osteoclastos e osteoblastos, realiza a reabsorção e formação óssea (Gbraunwald et al., 2002, p. 2331) (Esq. 3).

A reabsorção óssea mediada por osteoclastos ocorre nas lacunas de *Howship*, nas quais essas células estão ligadas por uma integrina  $\alpha_v\beta_3$  específica aos componentes da matriz óssea (ex. osteopontina) (Gbraunwald et al., 2002, p. 2331). A zona de contacto com a matriz óssea é altamente especializada (Silva, 2007), uma vez que a extremidade reabsortiva da célula forma uma borda enrugada, que fica em contacto com o osso. Essa zona clara contém proteínas contrácteis. Proteínas, incluindo uma bomba de protões ATPase especializada, estão presentes na membrana da borda enrugada e contribuem para formar o ambiente ácido, que solubiliza a fase mineral. Também é necessária anidrase carbónica para a manutenção do pH ácido (Gbraunwald et al., 2002, p. 2331).

Gbraunwald et al., (2002, p. 2331) descreveram, de forma sintetizada:

A matriz óssea é reabsorvida no ambiente ácido, adjacente à borda enrugada, pelas proteinases. Estas actuam num ambiente com pH baixo (ex. catepsina K), após solubilização da fase mineral.

Funcionalmente, o osteoclasto é comandado por mensagens locais, regionais e sistêmicas; sendo a reabsorção da célula consequência da interação destas mensagens. As forças mecânicas constituem-se no factor local e regional, que induz a diferenciação e actividade dos osteoclastos. Contudo, têm que encontrar um ambiente sistémico adequado (níveis de PTH circulante) para poder produzir resultado. Os factores sistémicos, também induzem a diferenciação e actividade dos osteoclastos. Podem anular ou amplificar os processos de regulação local e regional (Silva, 2007).

Os osteoblastos formam o osso pela síntese e secreção de matriz orgânica. Após a secreção da matriz orgânica, ocorre mineralização- mineralização primária; esta só termina após várias semanas- mineralização secundária (Gbraunwald et al., 2002, p. 2328). Quando os osteoblastos estão activos caracterizam-se pela sua localização e morfologia; e pela presença de uma forma óssea específica da fosfatase alcalina, receptores para a PTH e a 1,25-diidroxivitamina D. Também têm a capacidade de sintetizar proteínas específicas da matriz, como: colagénio do tipo I, osteocalcina e osteopontina (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330).

Para haver osteogénese, os osteoblastos produzem matriz orgânica (osteóide)- 1ª fase; na 2ª fase ocorre: maturação da matriz orgânica (fosforilação), que é levada a cabo pela fosfatase alcalina (também secretada pelos osteoblastos, mas num segundo tempo); por último, na 3ª fase ocorre: mineralização (precipitação) que consiste na atracção, por parte da fosforilação, do cálcio para a região, iniciando-se a mineralização e obtendo-se hidroxiapatite. Este processo ocorre durante 7-10 dias (Silva, 2007).

O osso formado em condições de normalidade não é igual ao formado durante o MOD, sendo que neste último, devido à falta de tempo, não ocorre fosforilação apropriada originando-se um osso pouco mineralizado (Silva, 2007) (Tab. 1).

À medida que os osteoblastos vão secretando a matriz, que seguidamente é mineralizada, ficam aprisionados na matriz calcificada- osteócitos. O seu aporte de nutrientes é conseguido através da sua disposição “(...) ao longo dos vasos e emitem prolongamentos citoplasmáticos em todas as direcções para outros osteócitos, sem contudo se fundirem” (Silva, 2007). Deste modo, parecem funcionar como mecanossensores ósseos, que, através da rede canalicular, transmitem sinais aos osteoblastos da superfície e aos seus percussores (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330). Embora o papel dos osteócitos ainda seja mal compreendido, estes estão envolvidos na

homeostase do cálcio plasmático (Lin, 1996), sendo responsáveis pela regulação do teor de Cálcio no sangue (calcemia), por possuírem a capacidade de remover osso (capacidade não exclusiva dos osteoclastos). Contudo, enquanto a acção dos osteócitos na mobilização do cálcio do osso é reversível (pois não destrói a matéria orgânica proteica, onde o Cálcio está fixado- osteocalcina), podendo recolocá-lo novamente, se precisar (Sotovia *cit. in* Silva 2007); a acção dos osteoclastos é irreversível, uma vez que destroem tanto a matéria orgânica como inorgânica (Silva, 2007).

Os mecanismos que relacionam o desenvolvimento dos osteoblastos e osteoclastos são compreendidos pela via de sinalização do RANK. Esta pode descrever-se resumidamente: o ligante de RANK é expresso na superfície dos precursores dos osteoblastos e nos fibroblastos do estroma; o receptor de RANK é expresso nos precursores osteoclásticos. Este, envolvendo interacções celulares, estimula uma cascata de transdução de sinais, tendo como resultado a diferenciação e activação dos osteoclastos (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330). Pelo contrário, para ocorrer inibição da diferenciação dos osteoclastos, a osteoprotegerina (OPG), que é um receptor charmariz solúvel, adere-se ao ligante RANK (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330).

A diferenciação e a função dos osteoclastos pode ser modulada por: vários factores de crescimento, citocinas, factor de necrose tumoral (FNT), interferon- $\gamma$  e factor estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF). A diferenciação e a função dos osteoclastos também pode ser regulada, indirectamente, pelos osteoblastos e fibroblastos do estroma medular adjacente (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330).

Conforme Gbraunwald et al. (2002, p. 2330), “(...) o osso é um tecido em metabolismo activo que depende da integridade do suprimento sanguíneo.” Quando existe uma fractura, infecção e interrupção do suprimento sanguíneo, que leva a lesões expansivas, a resposta óssea é relativamente limitada. Na região comprometida ocorre: reabsorção do osso morto, formação de osso novo e crescimento de novos vasos sanguíneos. A remodelação óssea ocorre ao longo das linhas de força moduladas, pelos stresses mecânicos aos quais está sujeito. Estes stresses mecânicos originam sinais que são captados pelos osteócitos que, em seguida, transmitem outros sinais aos osteoclastos (ou seus precursores) ou aos osteoblastos (ou seus precursores) (Gbraunwald et al., 2002, p. 2330).

## II- Bisfosfonatos

### 1- O que são?

Os químicos conhecem os BFs desde meados do século XIX, através dos estudos de Herbert Fleisch. Contudo, só nos últimos 40 anos é que têm sido implementados no tratamento de distúrbios do metabolismo do cálcio (Menschutkin *cit. in* Russel 2011). Inicialmente eram usados na indústria, principalmente na indústria têxtil, nos fertilizantes e na indústria de petróleo (Fleisch, 2002; Blumen *cit. in* Russel 2011). Como sua acção principal constituía a inibição da corrosão. Assim, eram aplicados na prevenção, em grande escala, nas instalações de água industriais e domésticas (Blumen *cit. in* Russel 2011)

Segundo o Prontuário Terapêutico, os BFs são “compostos obtidos por síntese, depositam-se sobre os cristais celulares de hidroxiapatite, sendo potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica.” São uma classe única de drogas, caracterizada farmacologicamente pela sua capacidade de inibir a reabsorção óssea (Ghoneima et al., 2010). A inibição de reabsorção óssea ocorre, *in vivo*, por diversas vias, dependendo da estrutura química e concentração dos BFs, que é alcançada no micro-ambiente ósseo (Rogers et al., 2000).

Por inibirem a reabsorção óssea, são usados no tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo (Linares et al., 2010), podendo ser administrados por via oral ou via intra-venosa (Ghoneima et al., 2010).

A decisão do Médico sobre qual o tipo de BF a ser utilizado, depende do tipo de patologia a ser tratada e da potência da droga necessária. Por exemplo, são administrados via oral em pacientes com osteoporose, e são administrados via intra-venosa em pacientes com cancro que desenvolveram lesões ósseas primárias, ou metástases ósseas (Migliorati et al., 2005).

## 2- Estrutura

Os Bisfosfonatos são análogos sintéticos de Pirofosfato inorgânico (PPi), que é um regulador endógeno da mineralização óssea. Assim, a capacidade do BF se ligar ao osso, está subjacente à similaridade destas duas estruturas moleculares (Ghoneima et al., 2010).

O Pirofosfato é composto por dois grupos fosfato ligados por fosfoanidrido (uma estrutura P-O-P). Os BFs são compostos caracterizados por duas ligações C-P. Assim, o átomo de carbono central dos BFs está ligado a dois grupos fosfonatos (estrutura P-C-P) e a dois outros grupos ou cadeias laterais, denominados R1 e R2 (Rogers et al., 2000). Se as duas ligações estão localizadas no mesmo átomo de carbono, os compostos são denominados BFs geminais, embora geralmente apenas sejam chamados BFs (Fleisch, 2002).

Ao contrário da natureza instável das ligações P-O-P, a estrutura P-C-P é altamente resistente à hidrólise, sob condições ácidas, ou por pirofosfatases (Rogers et al., 2000). Igualmente ao Pirofosfato, os BFs formam uma estrutura tridimensional capaz de estabelecer ligações com os íons metálicos divalentes, tais como Cálcio, Magnésio, e Ferro (Rogers et al. 2000). Tanto o Pirofosfato, como os BFs se ligam fortemente à hidroxiapatite e, como resultado, são apreendidos pelo osso (Jung et al. *cit. in* Lin 1996) (Esq. 4).

A estrutura de P-C-P permite a formação de uma grande variedade de estruturas. Esta grande variedade é devida, principalmente, à alteração das duas cadeias laterais no carbono (Fleisch, 2002). Há, formação de ligações covalentes com Carbono, Oxigénio, Halogénio, Enxofre, ou átomos de Nitrogénio, dando origem a uma enorme variedade de estruturas possíveis (Rogers et al., 2000). Pequenas mudanças na estrutura dos BFs podem levar a grandes alterações nas suas características físico-químicas, biológicas, terapêuticas e toxicológicas (Fleisch, 2002).

Os BFs, no uso clínico, contêm um grupo Hidroxilo (OH) na posição de R1, que reforça a sua capacidade de se ligar ao osso. Os dois grupos fosfonato, juntamente com este como grupo hidroxilo, actuam como "bone hook", que é essencial para a ligação com a Hidroxiapatite e para o mecanismo de acção bioquímico. O lado R2 da cadeia parece desempenhar um papel importante na interacção entre BFs e o seu alvo farmacológico

(Dunford et al., *cit. in* Simon 2010), onde pequenas modificações na estrutura da cadeia lateral R2 podem levar a mudanças substanciais nas propriedades de anti-reabsorção desses compostos, pois afectam o modo como se ligam ao mineral ósseo, e o modo como inibem as enzimas-chave (Simon, 2010) (Esq. 5).

Portanto, apesar dos BFs, no uso clínico, partilharem uma estrutura base comum (Simon, 2010), e terem propriedades físico-químicas similares (Lin, 1996), cada BF tem uma estrutura molecular única, estabelecendo diferentes ligações com a Hidroxiapatite (Simon, 2010). Alguns estabelecem ligações muito fortes com a superfície óssea, enquanto outros estabelecem ligações mais fracas (Simon, 2010).

As diferenças na estrutura podem ser responsáveis pelas diferenças na: rapidez do início de acção, potência, eficácia relativa e afinidade para distribuição por todo o esqueleto (Simon, 2010). Por exemplo, o Alendronato, que contém um átomo de Nitrogénio primário dentro do lado R2 da cadeia, é 1-100 vezes mais potente que o Etidronato, que tem um grupo de metil (CH<sub>3</sub>) na posição R2. Além disso, a orientação do átomo de Nitrogénio na cadeia de carbono R2 desempenha um papel na potência relativa de cada BF. Por exemplo, Risedronato e Zoledronato, no qual o Nitrogénio é localizado dentro de um anel heterocíclico, tem sido demonstrado experimentalmente que são até 10.000 vezes mais potentes que Etidronato (Russell *cit. in* Simon, 2010) (Tab. 2).

### **3- Biodisponibilidade**

Biodisponibilidade é definida por Wannmacher e Ferreira (1999, p. 39) como:

Proporção (expressa em percentagem) da quantidade administrada do fármaco (dose) que chega ao sítio de acção ou aos fluidos orgânicos. Quando 100% de uma certa dose atingem a corrente circulatória, diz-se que a biodisponibilidade equivale a 1. Proporções menores são expressas por números entre 1 e zero.

Cineticamente, os BFs representam uma classe única de drogas, por serem pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal. A sua má absorção é, provavelmente, atribuída à sua pobre lipofilia, o que impede o transporte intercelular entre as barreiras epiteliais. Consequentemente, têm pobre biodisponibilidade oral. Apenas, aproximadamente, 0,06% da dose oral alcança a circulação sanguínea, em oposição aos 100%, quando administrada por via intra-venosa (Licata *cit. in* Zahrowski 2009; Lin, 1996).

Têm alta solubilidade em água, o que os torna não susceptíveis ao metabolismo enzimático e, portanto, não são metabolizados no organismo (Licata *cit. in* Zahrowski 2009; Lin, 1996). Segundo Lin (1996) “(...) esta é, provavelmente, a única classe de drogas que estão a ser desenvolvidos medicamentos orais, apesar da sua fraca disponibilidade”.

#### **4- Tempo de Meia-Vida**

A duração do efeito de alguns fármacos relaciona-se com a sua meia-vida ( $t_{1/2}$ ), que é o tempo necessário para que a sua quantidade inicial no organismo se reduza a metade. A cada intervalo de tempo correspondente a uma meia-vida, a concentração diminui em 50% do valor que tinha no início do período (Wannmacher, Ferreira, 1999, p.41).

Quando os BFs estão disponíveis sistemicamente, desaparecem rapidamente da circulação sanguínea (Lin, 1996). Cerca de 50% são excretados nas horas subsequentes pelos rins. A outra metade liga-se à matriz óssea mineral, preferencialmente, e concentram-se selectivamente nos locais que têm alta taxa de remodelação óssea (Rogers, 2000), particularmente nas áreas submetidas a reabsorção osteoclástica. Este facto ocorre devido aos BFs serem altamente selectivos para os osteoclastos. Assim, são potentes inibidores da actividade osteoclástica. Como resultado, a sua distribuição não é homogénea (Licata *cit in* Migliorati et al., (2005); Lin, 1996). Assim, são armazenados na matriz óssea mineral até serem localmente libertados, quando ocorre reabsorção óssea, no osso onde se localizam (Lin, 1996).

De seguida, podem ser reincorporados no osso recém-formado ou, por outro lado, fagocitadas pelos osteoclastos. Quando são fagocitadas pelos osteoclastos, estes perdem a habilidade de reabsorção óssea, sofrendo apoptose (Licata *cit. in* Migliorati et al. 2005), por competição com o ATP, ou interferência com a via 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A reductase (HMG-CoA reductase) (Russell et al., *cit in* Lineares et al, 2010).

Os BFs são, assim, incorporados dentro da matriz óssea (Zahrowski, 2007). O tempo que aí permanecem depende de: duração do tratamento, dose, tipo específico (potência) do BF prescrito e, em grande parte, da taxa de remodelação óssea (Lin, 1996).

## 5- Eliminação

Após os BFs estarem incorporados no osso, a eliminação da droga ocorre lentamente e é regulada pela taxa fisiológica da remodelação óssea. A excreção renal é a única via de eliminação (Lin, 1996), maioritariamente por via de filtração glomerular, mas também, possivelmente, por secreção tubular. Consequentemente, os BFs são potencialmente tóxicos para os rins (Russel, 2011).

Enquanto na espécie humana, num dado local da superfície do osso trabecular, a remodelação ocorre uma vez em cada 2 anos; nos ratos é 1 vez por mês. Estas diferenças ajudam a explicar a variável terminal óssea da meia-vida do Alendronato: 200 dias em ratos, 3 anos em cães e 12 anos em humanos (Fleisch *cit. in* Ghoneima et al., 2010). No geral, presume-se que este tipo de drogas permanecem no osso, durante muito tempo, até ser libertado pela remodelação óssea normal (Licata *cit. in* Ghoneima et al., 2010).

No organismo, em diferentes localizações, existem diferentes taxas de remodelação óssea. Foi reportado que o osso alveolar tem até 10 vezes maior taxa de remodelação óssea que o osso esquelético, devido às forças de mastigação constantes (Dixon et al. *cit. in* Zahrowski 2009). Os BFs podem, assim, ter uma meia-vida de mais de 10 anos, o que implica que o metabolismo ósseo dos pacientes pode ser afectado por vários anos, após a terapia farmacológica ter cessado (Zahrowski, 2007).

Segundo Black et al. (2006) continuam a diminuir as fracturas do esqueleto por cinco anos, após o fim da toma da droga. Por outro lado, o tratamento ortodôntico pode ser adversamente afectado, anos após a toma da droga ter cessado. Como ocorre uma alta remodelação óssea, durante o tratamento ortodôntico, mais BFs podem ser vinculados e incorporados à volta dos dentes, do que noutras áreas ósseas do corpo (Zahrowski, 2009).

Foi reportado por Lin, Russell e Gertz, (1999) que o osso trabecular é a ligação preferencial do Alendronato. A sua concentração é três vezes superior neste osso, devido à maior taxa de remodelação óssea (3 vezes superior), que o osso cortical (Lin, Russell e Gertz *cit. in* Zahrowski 2009).

## 6- Mecanismo de acção e Potência

A compreensão do mecanismo de acção dos BFs tem promovido grandes progressos, nos últimos anos (Fleisch, 2002).

Setenta por cento do osso é composto por Hidroxiapatite, formada por matriz óssea mineralizada acelular. O mineral ósseo tem uma capacidade selectiva, *in vivo*, de adsorver os BFs, colocando-os nos locais de remodelação óssea activa (Rogers et al. 2000). Como os BFs, ligados ao mineral ósseo, têm uma estreita proximidade com os osteoclastos (Simon, 2010), induzem a sua apoptose. Este é considerado o principal mecanismo de acção pelo qual os BFs inibem a reabsorção óssea (Halasy-Nagy et al., *cit. in* Lineares et al. 2010).

Os BFs são tão potentes, ou mesmo mais eficazes, quando ligados ao mineral ósseo. Este concentra a droga e permite a sua libertação durante a reabsorção (Flanagan e Chambers; Carano et al., *cit. in* Rogers et al. 2000).

A via mais provável de actuação dos BFs é através dos efeitos directos sobre os osteoclastos. Contudo, não se exclui a possibilidade de pequenas quantidades desta droga serem internalizadas por células vizinhas (osteoblastos, células da medula óssea ou células tumorais), particularmente devido a administrações repetidas e durante largos períodos de tempo (Boivin, Meunier, *cit. in* Ghoneima et al., 2010).

Assim, a acção farmacológica dos BFs, nos osteoclastos, envolve vários processos: inibição do recrutamento de osteoclastos (Fleisch, 2002); remoção da borda enrugada externa; inactivação da sua função; e diminuição da sua vida útil por apoptose (Rogers et al., 2000, Fleisch, 2002).

O efeito sobre os osteoclastos promove diminuição da remodelação óssea, que é secundária à inibição da reabsorção óssea (Fleisch, 2002). Porém, os mecanismos celulares e moleculares, pelos quais os BFs inibem a reabsorção óssea, ainda não são totalmente claros (Rogers et al. 2000). Os BFs parecem afectar os osteoclastos, tanto em termos de número, como em relação à função. Os efeitos sobre os osteoblastos e os osteócitos ainda não são bem compreendidos. Estão a decorrer vários estudos para descrever melhor o seu modo de acção (Fournier *cit. in* Rayman, 2009).

Há evidências que os BFs também podem inibir os precursores dos osteoclastos e a comunicação entre os osteoblastos e os osteoclastos (Rogers; Van Beek, Lowik, Papapoulos, *cit. in* Zahrowski 2009). A reabsorção osteoclástica mediada pelos osteoblastos é descrita como igualmente inibida (Zahrowski, 2007).

Portanto, tanto a deposição óssea fisiológica, como a remodelação óssea, são severamente comprometidas nos pacientes que recebem BFs (Ensrud et al., Odvina et al., *cit. in* Migliorati et al. 2005).

A capacidade dos osteoclastos para internalizar os BFs sugere que o mecanismo de acção possa ser intracelular. No entanto, compostos altamente carregados negativamente, como os BFs, não são membrana-permeáveis. Assim, a maneira pela qual os BFs atravessam a membrana vacuolar, para entrar no citoplasma, ainda não foi estabelecida (Rogers et al., 2000).

A melhor compreensão da relação estrutura-função dos diferentes BFs deve permitir o melhor conhecimento dos seus mecanismos de acção. Assim, as diferenças observadas na sua eficácia relativa, poderão ser explicadas (Simon, 2010).

Os BFs podem ser classificados em dois grupos *majores*: BFs com Nitrogénio e sem Nitrogénio (Fleisch, 2002). Ambos inibem a reabsorção óssea; contudo têm diferentes modos de acção e a sua eficácia varia consideravelmente (Lineares et al., 2010).

#### **i. Bisfosfonatos sem Nitrogénio**

Os BFs não nitrogenados são metabolicamente incorporados em análogos não hidrolizáveis de adenosina trifosfatase (ATP). Podem agir inibindo a síntese proteica e induzindo a apoptose dos osteoclastos (Rogers et al., 2000; Dunford et al., *cit. in* Lineares et al. 2010, Simon, 2010). São, deste modo, tóxicos para as células (Boivin, Meunier, *cit. in* Ghoneima et al. 2010).

O Clodronato é um BFs que não contém nitrogénio, conhecido por inibir a função osteoclástica, por ser incorporado metabolicamente no análogo não hidrolisável de ATP (Rogers et al., 2000). Em adição a esta actividade de inibição da reabsorção, tem sido

sugerido que estes compostos têm actividades anti-inflamatórias (Elomaa et al., Österman et al., Richards et al. *cit. in* Liu 2006).

Um estudo de Frith et al. (2001), demonstrou uma acção de inibição directa do Clodronato na reabsorção óssea pelos osteoclastos. Isto é, o Clodronato induz a apoptose dos osteoclastos através da incorporação nas células (Frith et al., *cit. in* Liu et al., 2006).

## **ii. Bisfosfonatos com Nitrogénio**

A inclusão do átomo de nitrogénio permite uma maior eficácia, quando comparado com a versão anterior da geração de BF's (Rogers et al., 2000). A sua afinidade de ligação ao mineral ósseo é reforçada pela presença do nitrogénio na estrutura molecular (Simon, 2010).

Os BF's com nitrogénio têm um modo de acção mais complexo (Fleisch, 2002). Actuam tanto por interferirem com as vias de sinalização intracelulares específicas dentro dos osteoclastos, como por serem tóxicos para os osteoclastos (Rogers et al., 2000).

A via de mevalonato é uma via biossintética, responsável pela produção de colesterol e lípidos isoprenóides, tais como: difosfato isopentenil (IPP), difosfato farnesil (FPP), e difosfato geranilgeranil (GGPP) (Rogers et al., 2000).

Os BF's que contêm nitrogénio (p.ex. Pamidronato, Alendronato, Risedronato) são apreendidos pelos osteoclastos maduros e inibem o farnesil pirofosfato sintase (FPP), enzima da via do mevalonato (Ghoneima et al. 2010). Isso resulta na inibição da síntese do isoprenóide geranilgeranil pirofosfato e, assim, da prenilação de pequenas GTPases (Ras e Rho), que são responsáveis pela integridade do citoesqueleto e pela sinalização intracelular. A consequência destes eventos inicia uma série de consequências, incluindo a supressão da actividade dos osteoclastos, perda da sua borda enrugada, perda da integridade do citoesqueleto e por fim, apoptose (Fleisch 2002; Boivin, Meunier, *cit. in* Ghoneima et al. 2010) (Esq. 6).

Os BF's também inibem a actividade dos osteoclastos indirectamente, agindo sobre a medula óssea, células estromais e osteoblastos. Normalmente, os osteoblastos melhoram

o recrutamento e activação dos osteoclastos, pela interacção dos receptores activadores da superfície celular dos osteoblastos do RANKL com RANK nas células hematopoéticas precursoras de osteoclastos. Para manter essa interacção sob controlo, os osteoblastos também secretam osteoprotegerina (OPG), um receptor chamariz solúvel que compete com o RANKL pelo RANK, para inibir o recrutamento dos osteoclastos e controlar os osteoclastos do equilíbrio dos osteoblastos. Os BFs inibem a expressão de RANKL e aumentam a produção de OPG pela medula óssea, células estromais e osteoblastos, de forma que a interacção entre RANK-RANKL seja interrompida. Estas acções sinérgicas levam à supressão do recrutamento dos osteoclastos e reduzem a reabsorção óssea (Sarin et al., *cit. in* Ghoneima et al., 2010).

## **8. Uso clínico**

Por inibirem a reabsorção óssea (Fleisch, 2002) os BFs têm-se tornado a mais importante classe de drogas usadas para tratar doenças que envolvem actividade osteoclástica excessiva (Rogers et al. 2000). As principais indicações para o seu uso são: o tratamento da osteoporose, doença de Paget, reabsorção óssea relacionada com tumores com metástases ósseas, lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e hipercalcemia. Algumas destas drogas podem, também, inibir a angiogénese e ter efeitos antitumorais directos. Devido a este facto, verificou-se o aumento do uso dessas drogas no tratamento de um grupo seleccionado de pacientes com cancro (Fantasia, 2009) (Tab. 3). Os BFs são usados, clinicamente, como marcadores esqueléticos, sob a forma de derivativos  $^{99m}\text{Tc}$ , agentes antiosteolíticos em pacientes com destruição óssea aumentada, e inibidores de calcificação em pacientes com calcificação e ossificação ectópica (Fleisch, 2002).

Os BFs diminuem a remodelação óssea, muitas vezes para valores normais, melhorando a morfologia óssea, assim como a dor óssea. Para além de inibirem a perda óssea, podem também aumentar a densidade mineral óssea (Fleisch, 2002) e reduzem o risco de fracturas em pacientes com osteopenia ou osteoporose (Ghoneima et al., 2010). O efeito perdura por um longo período de tempo, após a interrupção do tratamento (Fleisch, 2002).

### **i. Bisfosfonatos Orais**

A toma de BFs sob a forma oral, Alendronato, Risedronato e Ibandronato (Rinchuse et al., 2007) tem níveis sistémicos muito mais baixos que os intravenosos (1:12). São usados no tratamento de osteoporose e osteopenia em mulheres em pré ou pós menopausa (Zahrowski, 2007).

Os BFs orais usados em Portugal são: Ácido Etidrónico (Etidronato de Sódio), Ácido Clodrónico (Clodronato de Sódio), Ácido Pamidrónico (Pamidronato), Ácido Alendrónico (Alendronato) e Ácido Ibandrónico. Têm de ser tomados de modo especial pois possuem uma baixa absorção oral. É aconselhado tomar o medicamento em jejum (duas horas antes da toma e trinta minutos depois), com água abundante, sem medicação concomitante e o paciente deve estar de pé (ou sentado mas com o tronco na vertical, nunca deitado) até trinta minutos após ter tomado o medicamento e só a partir daí é que pode ingerir alimentos (Prontuário Terapêutico).

### **ii. Bisfosfonatos Intra-venosos**

Os BFs intravenosos, Pamidronato e Ácido Zoledrónico (Rinchuse et al., 2007), são usados em doses mais potentes, para períodos de tempo mais longos, provocando, assim, a diminuição acentuada da actividade dos osteoclastos (Zahrowski, 2007; Marx et al., 2005; Ghoneima et al., 2010).

Como tal, são usados para tratar condições médicas severas: depósitos no osso, defeitos da reabsorção óssea provocados pelo mieloma múltiplo, corrigir a hipercalcemia severa, estabilizar metástases ósseas de vários cancros (Ex. Cancro da Mama e da Próstata) e doença de Paget. Assim, limitam a destruição óssea, fracturas, dores provocadas pelo mieloma múltiplo e podem diminuir a formação óssea e diminuir, assim, a velocidade de metastização do osso (Marx et al., 2005; Zahrowski, 2007; Rinchuse et al., 2007; Ghoneima et al., 2009).

O BF usado por via intra-venosa, em Portugal, é o Ácido Zoledrónico. É utilizado para o tratamento da doença de Paget e da hipercalcemia e complicações metabólicas ósseas

de neoplasias. O uso deste tipo de BF deve ser restringido a profissionais com experiência na sua utilização (Prontuário Terapêutico).

Enquanto os BFs sob a forma oral são absorvidos menos de 1% no tracto gastrointestinal, na forma intravenosa mais de 50% é biodisponível para a incorporação na matriz óssea (Edwards, 2006).

### **iii. Bisfosfonatos nas crianças**

O uso de BFs, em especial o Pamidronato intra-venoso, foi estendido para as crianças com condições de osso osteoporótico ou lítico, incluindo a Osteogénese Imperfeita (OI), Displasia Fibrosa, Osteoporose Juvenil, Doença de Gaucher, e Osteoporose induzida por glucocorticóides (Marini, 2003).

A OI é uma doença hereditária, e é caracterizada por fragilidade óssea, massa óssea reduzida, osteopenia, com consequentes fracturas frequentes, deformidade progressiva, perda de mobilidade e dor óssea crónica (Glorieux et al., 1998). A gravidade desta doença varia amplamente, desde uma forma letal com fracturas intra-uterinas, a uma forma muito suave com poucas, ou mesmo nenhuma fracturas e com crescimento normal (Glorieux et al., 2007) (Tab. 4).

A OI é uma doença devastadora que precisa ser tratada o mais cedo possível para melhorar a qualidade de vida e prognóstico das crianças. Têm sido ineficazes vários tipos de tratamentos. Porém, os BFs têm sido a droga mais promissora, até ao momento. Vários investigadores têm relatado efeitos benéficos do seu uso no tratamento de formas graves de OI (Mccarthy et al., 2002). O tratamento com BFs nas crianças deve ter como objectivo combater os processos líticos destrutivos e restaurar a força e flexibilidade normais do osso, evitando-se quaisquer efeitos prejudiciais a longo prazo na função do esqueleto. No entanto, os BFs têm uma semi-vida prolongada no osso, e a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas em ensaios clínicos em crianças. Sendo que doses prolongadas de BFs intravenosos em crianças causam ossos frágeis, mais susceptíveis a fracturas (Marini, 2003).

→ Glorieux et al., (1998) fizeram um estudo em que administraram ciclicamente Pamidronato (intra-venoso) para o tratamento de OI moderada a grave. Após 7 anos de tratamento obtiveram como resultados positivos: segurança a curto prazo (especialmente no que respeita à função renal); supressão ou redução significativa da dor óssea crónica; ganho da força muscular; aumento na densidade e tamanho dos corpos vertebrais; espessamento da cortical óssea; e ganho na taxa de crescimento. Tais resultados são directamente influenciados pela idade, gravidade da doença, grau de locomoção e ambiente social. Porém, também se observaram alguns efeitos negativos: redução da taxa de remodelação óssea; redução no crescimento da reabsorção da cartilagem da placa; e atraso na cicatrização nos locais de osteotomia (Glorieux et al., 2007). Devido aos osteoclastos desempenharem um papel importante no processo de formação óssea endocondral, temia-se que a administração a longo prazo dos BFs, nos indivíduos em crescimento, tivesse um impacto negativo sobre crescimento longitudinal. Contudo, este facto não se verificou (Glorieux et al., 2007).

→ Mccarthy et al. (2002) fizeram um estudo em que administraram Alendronato em ratos jovens afectados com OI. Obtiveram, como resultados, uma melhoria significativa da densidade óssea e diminuição da taxa de fracturas, sem afectar negativamente o crescimento. Tanto o crescimento ósseo, como o ganho de peso geral foram mantidos. Porém, nos Humanos o Alendronato oral é conhecido por causar efeitos adversos gastrointestinais, incluindo úlceras gástricas e duodenais (Lanza *cit. in* Mccarthy et al. 2002). Assim, apesar de nos ratos se ter observado ganho de peso, a droga poderá não ser tolerada pelas crianças (Mccarthy et al., 2002).

→ Num estudo de Rauch et al. (2002) em crianças e adolescentes com OI, a terapia com Pamidronato levou a uma redução acentuada da actividade de remodelação do osso trabecular. Esta diminuição pode contribuir para que os ossos se tornem mais fortes, devido a cada evento de remodelação criar uma debilidade transitória estrutural no tecido. Porém, a longo prazo, a diminuição da actividade de remodelação não é necessariamente benéfica, devido às microlesões que se podem acumular no tecido ósseo (Burr *cit. in* Rauch et al 2002). Não se sabe se a diminuição da remodelação e o aumento da quantidade de cartilagem calcificada pode causar problemas clínicos. No entanto, essa possibilidade deve ser rigorosamente monitorizada, especialmente em pacientes que recebem Pamidronato a longo prazo, visto que a remodelação óssea foi

mais reprimida nos pacientes que tiveram um período mais longo de tratamento (Rauch et al., 2002).

Marini (2003) refere, que a administração a curto prazo de BFs beneficia, claramente, as crianças com áreas localizadas de elevada remodelação óssea, tais como crises ósseas osteonecróticas, devido a doença de Gaucher e com hipercalcemia aguda. Refere, também, que as crianças tratadas têm uma diminuição de dor óssea, redução das lesões líticas e melhoria da mobilidade. Porém a autora afirma que, embora a literatura médica sobre os BFs seja quase uniformemente positiva, ao reunir experiências pessoais e relatos informais, existe a indicação que, nas crianças com administração prolongada de BFs, mesmo em doses subtóxicas, existe um risco aumentado do osso se tornar frágil em vez de melhorar (Marini, 2003).

Rauch et al. (2002) e Marini (2003) sugeriram que se tivesse especial atenção ao potencial impacto, a longo prazo, da diminuição da remodelação óssea e aumento da cartilagem calcificada. Também foram levantadas dúvidas de como afecta o desenvolvimento fetal de mulheres grávidas, tratadas previamente com BFs, devido à sua acumulação prolongada no osso. Quanto a este facto, Ornoy et al. (2006), num estudo de mulheres tratadas com Alendronato previamente à gravidez ou no seu início, não obteve maior teratogénese. Contudo, o acompanhamento dos casos foi limitado (Ornoy et al. *cit. in* Castillo et al. 2008). Marini (2003) diz que não têm sido relatadas, até agora, anomalias congénitas no número limitado de crianças nascidas, das pacientes que receberam Alendronato. No entanto, estudos em ratos demonstraram que altas doses de BFs, antes da gestação, resultam na diminuição de peso e ossificação incompleta do esqueleto fetal (Marini, 2003).

Numa revisão bibliográfica sistemática, Castillo et al. (2008), concluíram que os efeitos colaterais sérios, a curto prazo, têm sido pouco observados. Os observados são, geralmente, reversíveis e ligeiros, sendo, os mais comuns febre e dores musculares. Estes efeitos foram relatados com a primeira infusão do tratamento. A hipocalcemia foi relatada em numerosos estudos, mas em apenas um foi considerada uma complicação grave. Em relação aos efeitos a longo prazo, estes não foram estabelecidos.

Marini (2003) afirma que o uso de doses menores, em intervalos mais longos, pode fornecer benefícios, sem prejuízo da qualidade óssea, a longo prazo. Glorieux et al. (2007) aconselha que o uso de BFs se deve restringir aos casos moderados a severos de

OI, em que os benefícios superam amplamente os riscos. Adicionado a isto, Marini (2003) aconselha que os BFs devem ser usados com precaução, em crianças, e devem ser mais reservados para os ensaios clínicos ou crianças com lesões líticas agudas.

Questões como: qual o BF ótimo a implementar, qual a sua posologia ótima, qual a duração do tratamento, ainda não são claras. Portanto são necessárias pesquisas adicionais para o tratamento de crianças, assim como estudos, avaliando as opções de medicação, a dosagem ideal, a duração do tratamento, os impactos após o tratamento e efeitos colaterais a longo prazo (Castillo et al., 2008).

## **9. Efeitos/ Propriedades**

### **i. Sistêmicos**

Os BFs podem ter efeitos adversos sistêmicos, que podem incluir perturbações gastrintestinais (sintomatologia de doença esofágica, duodenite ou úlceras), diarreia e febre após administração intra-venosa (Prontuário Terapêutico).

#### **a) Diminuição das fracturas ósseas**

Segundo Gbraunwald et al., (2002, p. 2367):

A Osteoporose é definida como uma redução da massa (ou densidade) óssea ou pela presença de uma fractura por fragilidade. Dessa redução do tecido ósseo é acompanhada por deterioração na arquitectura do esqueleto, levando a um risco bastante aumentado de fractura. A osteoporose é definida operacionalmente como uma densidade óssea que cai 2,5 desvios padrão (DP) abaixo da média – também referida como um *escore T de -2,5*.

A incidência de osteoporose aumenta á medida que a idade aumenta, pois o tecido ósseo perde-se progressivamente. Consequentemente, a incidência das fracturas também aumenta: “Pelo menos 1,5 milhão de fracturas ocorrem a cada ano nos EUA em consequência da osteoporose”. Estas fracturas estão associadas com morbidade de

longo termo e, por vezes, mortalidade (Gbraunwald et al., 2002, p. 2367). O uso dos BPs reduziu o risco de fracturas devido a osteoporose, até 50% (Raisz, 1997, *cit. in* Ghoneima et al. 2010). Para além disso, também está relacionado com a diminuição de 50% de fracturas ósseas nos quadris e vértebras (Lindsay, Cosman *cit. in* Zahrowski 2009; Fleisch, 2002).

Os BFs, sob a forma oral, são um dos 15 medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos da América. São usados para o tratamento, a longo prazo, da Osteoporose primária. Reduzem a morbilidade e mortalidade, com poucos efeitos adversos médicos (Khosla, Melton, *cit. in* Zahrowski, 2009).

### **b) Propriedades anti-angiogénicas**

Têm sido atribuídas aos BFs propriedades anti-angiogénicas e antineoplásicas (Sadhizadeh et al., 2009).

O processo que leva à metastização óssea envolve a migração de células cancerígenas, adesão à cortical óssea e invasão da matriz óssea extracelular (Yoneda *cit. in* Santini et al., 2003).

Os BFs inibem numerosas metaloproteínases da matriz (MMPs) que estão envolvidas no crescimento do cancro e metástases (Brown et al., 2004). Têm, também, a habilidade, *in vitro*, de inibir a adesão das células do tumor na matriz óssea (Lin, 1996), assim como podem induzir a apoptose das células tumorais, ao afectarem a via do mevalonato (Mackie et al., *cit. in* Ghoneima et al. 2010).

Recentemente, foi demonstrado que os BFs têm propriedades anti-angiogénicas, que inibem a proliferação endotelial e diminuem a formação capilar (Fournier et al., 2002). As propriedades anti-angiogénicas, podem explicar, em parte, o desenvolvimento de osteonecrose, no sentido de que o osso tem uma capacidade de cicatrização limitada, devido à vascularização reduzida. No osso alveolar, a acumulação exagerada de BFs pode ser a causa da falta de formação capilar e diminuição do fluxo sanguíneo (Fournier et al., 2002). São necessárias mais investigações dos efeitos antiangiogénicos dos BFs, tanto *in vitro*, como *in vivo* (Santini et al., 2003).

## **ii. Na cavidade oral**

Segundo o Prontuário Terapêutico, “(...) deve considerar-se a prevenção e o possível tratamento dentário antes, durante e depois do tratamento com qualquer dos bifosfonatos.”.

### **a) Efeitos no tratamento ortodôntico**

#### **a. Inibição/Ancoragem no movimento ortodôntico dentário**

Por os BFs inibirem a reabsorção óssea, podem ter efeitos adversos no tratamento dentário, podendo: ocorrer cicatrização óssea dificultada, induzir osteonecrose da mandíbula (ONM) e inibir o MOD (Zahrowski, 2007).

Segundo Silva (2007), a força ortodôntica ideal define-se por: “a força que produz o movimento dentário pretendido nas condições existentes, com o mínimo de esforço celular e de efeitos secundários”.

É razoável concluir que os pacientes que tomam BFs são um verdadeiro desafio para o planeamento do tratamento ortodôntico, devido à possível inibição farmacológica do movimento dentário, além de seu potencial para o desenvolver ONM (Ghoneima et al., 2010). Uma pequena quantidade de um BF muito potente, ao permanecer na superfície óssea, ou ao ser libertado a partir do osso, pode ser suficiente para interferir com o tratamento ortodôntico (Zahrowski, 2009).

Porém, segundo outro ponto de vista, e outro objectivo de tratamento, a inibição do MOD pode ser considerada benéfica pois, segundo Gameiro et al. (2007), a inibição do MOD, pela aplicação tópica de BFs “(...) levou à sugestão de que poderiam ter potencial clínico no controlo da ancoragem e nos procedimentos de contenção.” (Gameiro et al., *cit. in* Silva 2007).

Ancoragem é definida por Moyers como “(...) termo usado em ortodontia para designar a resistência de um dente ao deslocamento.” (Moyers *cit. in* Silva 2007).

Perda de ancoragem é definida por Silva (2007) como:

Termo usado em ortodontia para descrever o movimento reactivo de um ou mais dentes, que servem de apoio a uma força, cuja acção é intencionalmente dirigida a mover os outros.

Em ortodontia, os resultados sem sucesso são habitualmente causados pela perda de ancoragem e/ou recidiva da posição dos dentes movidos, para a sua posição original, após o tratamento (Adachi et al., 1994).

Se estes movimentos dentários, que são usualmente acompanhados por reabsorção do osso alveolar, pudessem ser prevenidos com, por exemplo, bloqueadores da reabsorção óssea (ex. BFs), já não seria necessário um sistema de forças ortodônticas complexas tão longo e uma retenção tão extensa, para se obter o resultado desejado (Adachi et al., 1994).

Um número limitado de estudos em animais (ratos) analisou a influência dos BFs no MOD (Adachi et al., 1994; Sato et al., 2000; Liu et al., 2004 e 2006; Fujimura et al., 2009; Karras et al., 2009) (Tab. 5).

O uso de ratos em experiências de MOD pode ser vantajoso para explorar os mecanismos moleculares que estão na sua base e as alterações ósseas induzidas por cargas mecânicas (Fujimura et al., 2009).

## **i. Estudos**

→ No estudo de Adachi et al., (1994) observaram, no local onde se injectou Risedronato, uma redução de cerca de 50% da reabsorção óssea activa, comparando com o lado do controlo. Assim, concluíram que tanto o MOD indesejável, como as recidivas, podem ser prevenidos com a administração tópica de Risedronato, dose-dependente. Também confirmaram que a administração tópica de BFs exerce o seu efeito no local da injeção (Adachi et al., 1994).

Quanto aos efeitos adversos provocados pela administração tópica de Risedronato, o crescimento geral dos animais, assim como o crescimento longitudinal da tibia não

foram afectados. Contudo, a densidade mineral óssea aumentou, indicando, assim, os efeitos sistémicos significativos de injecções tópicas do Risedronato (Adachi et al., 1994). Os autores demonstraram o seu desejo de ser considerado o uso de BFs em aplicações clínicas, em locais específicos, na ortodontia, e sem efeitos sistémicos. Porém, concluíram que devem ser realizados mais estudos para se perceber qual o método de aplicação da droga ideal, incluindo o seu regime e sistema de entrega, para obter uma concentração com efeito local mais prolongado e sem efeitos sistémicos (Adachi et al., 1994).

→ Sato et al. (2000) realizaram um estudo em molares de ratos. Tiveram como objectivo: clarificar os efeitos da administração de Pamidronato na estrutura e função dos osteoclastos, na reabsorção do osso alveolar, durante o MOD. Concluíram que a administração dos BFs afecta a estrutura dos osteoclastos e reduz a expressão de  $H^+$  - ATPases e catepsina K, durante o MOD.

→ No estudo de Liu et al., (2004), cujo objectivo foi examinar o efeito da administração local de Clodronato no movimento ortodôntico, concluíram que esta droga, dose-dependente, inibe fortemente o MOD. Verificou-se, também, que o número de osteoclastos, no local da injecção de Clodronato, diminuiu significativamente, comparativamente com o lado do controlo (Liu et al., 2004). Também concluíram que o Clodronato local inibe a reabsorção radicular. Porém são necessários mais estudos para determinar se esta droga também é útil na prevenção de reacções inflamatórias do tratamento ortodôntico (Liu et al., 2004).

Como as citocinas inflamatórias e mediadores (Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$ , óxido nítrico e prostaglandina E2) têm um papel importante na resposta biológica da estimulação do MOD, incluindo reacções adversas como a dor e reabsorção radicular, o Clodronato pode ser uma droga mais desejável, para o controlo do movimento ortodôntico que outro BF que contenha Nitrogénio (Liu et al., 2004).

Concluindo, os resultados deste estudo sugeriram, assim, que o uso local de Clodronato pode ser uma terapêutica adjunta benéfica para o tratamento ortodôntico. Os BFs, como o Clodronato que têm propriedades anti-inflamatórias, podem ser úteis no tratamento de

reabsorção óssea aumentada, associada a doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e periodontite (Liu et al., 2004).

→ Após dois anos, Liu et al., (2006) fizeram um estudo, *in vitro*, com células humanas do ligamento periodontal, para clarificar o modo como o Clodronato afecta as respostas das células do LP às forças ortodônticas.

Já tinha sido demonstrado que o Clodronato inibe a produção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 (Pennanen *et al.*, 1995; Makkönen *et al.*, 1999), óxido nítrico (Makkönen *et al.*, 1996; 1999), e PGE<sub>2</sub> (Felix *et al.*, 1981; Igarashi *et al.*, 1997), em macrófagos e/ou células osteoblásticas.

Neste estudo também se demonstrou, claramente, que esta droga pode prevenir, de maneira dose-dependente, o stress mecânico induzido pela produção de PGE<sub>2</sub>, pelas células do LP, o qual é uma das mais importantes moléculas de sinalização na resposta do LP à força ortodôntica (Yamasaki *et al.*, 1980; Saito *et al.*, 1991; Kanzaki *et al.*, 2002).

Este estudo sugere que o Clodronato pode comprometer a habilidade das células do LP de suportarem a formação dos osteoclastos, pela diminuição da expressão RANKL. Por outro lado, é também possível que esta diminuição de expressão RANKL promova a apoptose dos osteoclastos, diminuindo, assim, o seu número (Liu et al., 2006).

Finalizando, estes resultados sugerem que os efeitos inibitórios do Clodronato no MOD e nos osteoclastos podem ser resultado, em parte, da inibição da produção de PGE<sub>2</sub> que leva a uma diminuição da expressão de RANKL nas células do LP sujeitas ao stress mecânico ortodôntico (Liu et al., 2006).

→ No estudo de Fujimura et al., (2009), cujo objectivo foi investigar o efeito dos BFs no MOD e na reabsorção radicular, em ratos, obtiveram-se como resultados que a administração local dos BFs provoca uma significativa redução do MOD e da formação de osteoclastos. Também concluíram que previne a reabsorção radicular, associada ao MOD (Fujimura et al., 2009).

Os resultados do estudo sugerem que os BFs, administrados localmente, podem ser úteis no controlo do movimento ortodôntico e candidatos na prevenção da reabsorção

radicular, durante o MOD. Por outro lado, como inibem o MOD, pode haver uma alteração no resultado do tratamento ortodôntico (Fujimura et al., 2009).

→ Karras et al. (2009) fizeram um estudo, em ratos, cujos resultados mostraram, claramente, que o Alendronato tem um efeito inibitório da magnitude do MOD. Houve uma inibição de 75% de MOD em duas semanas e de 58% em quatro semanas. Este efeito inibidor é mais provável devido á interrupção da função e sobrevivência dos osteoclastos, nos locais de compressão do LP, onde a reabsorção óssea é necessária para que ocorra MOD. Como tal, esta redução significativa da actividade de reabsorção óssea dos osteoclastos pode provocar um MOD mais ou menos lento (Karras et al., 2009).

Embora o efeito inibitório do Alendronato tenha sido significativo na dose utilizada neste estudo, esta dose é um pouco além do limite necessário para produzir um efeito biológico observável (Azuma et al., Guy et al., *cit. in* Karras et al., 2009). É uma dose que, baseada nos factores de conversão de massa corporal, se aproxima das dosagens comuns tomadas pelos pacientes para prevenir a osteoporose. Além disso, embora os ratos tenham recebido doses regulares de Alendronato durante um tempo relativamente curto, os pacientes que tomam BFs para o tratamento de condições crónicas, tais como osteoporose, geralmente exige um período de tratamento muito maior. Portanto, nestas situações, pode ser observado um efeito ainda mais acentuado (Lin, Russell, Gertz; Lin *cit. in* Karras et al., 2009).

Com a meia-vida extremamente longa dos BPs, particularmente em seres humanos, os seus efeitos biológicos podem continuar por muito tempo após o paciente ter parado de tomar a droga. Como tal, os autores chamaram à atenção que os ortodontistas devem informar os seus pacientes que tomam BFs no momento do tratamento, ou que tenham tomado recentemente, que o tempo de tratamento pode ser prolongado e os resultados do tratamento podem ser comprometidos (Karras et al., 2009).

Embora sejam necessários mais estudos sobre o potencial de interacção de BFs com o tratamento ortodôntico, estes dados sugerem os efeitos potencialmente negativos com que o ortodontista deve estar familiarizado (Karras et al. 2009).

## ii. Casos Clínicos

→ Em 2005, Schwartz relatou um caso de uma paciente ortodôntica que estava a ser medicada com BFs para controlar metástases ósseas relacionadas com cancro de mama. Quando a paciente iniciou a terapia com BFs, os espaços dos pré-molares tinham fechado cerca de 1/3 do espaço. No entanto, após o início da medicação com BFs não ocorreu mais nenhum fechamento do espaço (Schwartz, 2005 *cit. in* Ghoneima et al. 2010).

→ Rinchuse et al. (2007) relataram que em pacientes submetidos à administração de BFs, tanto para a osteoporose como para o cancro, o MOD foi mais demorado e os movimentos em corpo limitados. Descreveram o tratamento ortodôntico e o seu resultado em dois pacientes que estavam sob o efeito de BFs: ambos tiveram impedimento do MOD e, um deles, teve osteonecrose da mandíbula (Rinchuse et al., 2007).

■ No caso clínico 1, o paciente tomava, para a doença de Addison, entre outros medicamentos, Alendronato de Sódio (Fosamax, 70 mg, via oral, 1 vez por semana). Começou a toma cerca de um ano previamente ao início do tratamento ortodôntico, até ser interrompido pelo médico, oito meses após acabar o tratamento. Fizeram-se extracções conservadoras unilaterais, dos primeiros pré-molares da maxila e mandíbula direitas (Rinchuse et al., 2007) (Fig. 1).

Verificou-se, que há medida que o tratamento ortodôntico avançava, o encerramento dos espaços das extracções e a paralelização das raízes se tornou muito difícil. Radiograficamente (Fig. 2) observou-se algo incomum, num tratamento ortodôntico típico: áreas radiopacas e linhas escleróticas (osso denso e espessamento do LP), localizadas nas zonas de furca dos dentes posteriores da mandíbula, no local de extracção (Rinchuse et al., 2007). Casos semelhantes foram observados por outros autores (Markiewicz et al. *cit. in* Rinchuse et al., 2007) e explicados: uma área radiográfica hiper-mineralizada pode significar que a actividade osteoclástica foi dramaticamente diminuída, pelo uso de BFs (Marx *cit. in* Zahrowski, 2009). As áreas escleróticas podem não ter actividade osteoclástica suficiente para remover o osso

patológico e formar estruturas vasculares próprias. Os BFs diminuem a velocidade da formação óssea, mas a mineralização não é afectada (Rodan et al., Meunier et al. *cit. in* Zahrowski, 2009). A esclerose foi reportada como sendo o início da toxicidade dos BFs no osso alveolar, antes da ONM (Marx; Markewicz *cit. in* Zahrowski, 2009), e pode ter uma duração variável entre pacientes (Zahrowski, 2009). Este sinal radiográfico pode manifestar-se à volta dos dentes ou escurecer o espaço do LP (Marx et al., 2005). Um espessamento do LP pode ser um sinal de formação óssea diminuída, prévia a ONM (Marx *cit. in* Zahrowski, 2009).

Vinte meses após o tratamento verificou-se, perante novos exames radiográficos (Fig. 3), que na área mandibular direita já não existiam áreas de esclerose. Segundo os autores, este facto pode ser atribuído à eliminação das forças ortodônticas e ao abandono do Alendronato de Sódio (Fosamax), quase um ano antes (Rinchuse et al., 2007).

Existem várias explicações para, inicialmente, apenas se observarem áreas radiopacas na mandíbula e não na maxila, onde foi igualmente extraído um pré-molar. Podem ser: a diferença de composição da mandíbula e maxila, pois enquanto a mandíbula tem maior concentração de osso cortical, a maxila tem maior composição de osso medular; existe, também uma diferença da microcirculação entre os dois ossos e as forças oclusais que estimulam a circulação, afectam a remodelação óssea e densidades, podem ser diferentes entre a maxila e a mandíbula (Rinchuse et al., 2007). O osso que rodeia os molares mandibulares pode ser mais susceptível aos efeitos adversos dos BFs, devido: forças oclusais posteriores causam elevada remodelação óssea; e menor vascularização na mandíbula, comparativamente à maxila (Marx, Ruggiero et al., *cit. in* Zahrowski, 2009).

■ O caso clínico 2 trata-se de uma paciente de 77 anos, que estava a fazer tratamento de cancro plasmocitoma sacral, tendo efectuado tratamentos de radiação, quimioterapia e, entre outra medicação, recebeu Ácido Zolendrónico intravenoso, 11 meses prévio ao tratamento ortodôntico. Este consistia em fechar 2 mm de espaço residual, após a extracção de um incisivo lateral ectópico na mandíbula. Após vários meses do início do tratamento ortodôntico, foi diagnosticado um mieloma múltiplo.

Uma série de películas radiográficas (Fig. 4), efectuadas pré-tratamento, evidenciou uma lesão radiolucida, na região pré-molar do 4º quadrante. Isso poderia representar

destruição óssea secundária às células plasmáticas tumorais (Regzi et al., *cit. in* Rinchuse et al 2007).

O MOD foi extremamente difícil; tendo também surgido ulceração, sangramento da mucosa oral, adjacente à região do pré-molar e molares mandibulares do 4º quadrante. Esta lesão correspondia a uma pequena área de osteonecrose da mandíbula.

Como não se verificou MOD, optou-se por se interromper o tratamento, após 13 meses do seu início. A paciente ficou com um pequeno espaço, correspondente ao espaço da extração (Rinchuse et al., 2007) (Fig. 5).

→ Zahrowski, em 2009, apresentou 3 casos clínicos de pacientes que fizeram tratamento ortodôntico concomitante com BFs (Zahrowski, 2009).

■ A paciente 1 trata-se de uma mulher, de 60 anos, que tomou Alendronato, para a osteoporose, durante 18 meses. Não fez nenhuma extração dentária, nem nenhuma cirurgia para o tratamento ortodôntico. A ortopantomografia inicial (Fig. 6-A) evidenciou: esclerose moderada, dentro dos limites normais, na região do 4.7; côndilo pequeno, do lado esquerdo; e defeito periodontal entre o 1.6 e 1.7 (Zahrowski, 2009).

Após 2 anos do começo do tratamento ortodôntico concomitante com a toma de Alendronato, foi observada (Fig. 6-B) esclerose óssea pronunciada, à volta os dentes e espessamento do LP, especialmente na mandíbula. O clínico parou o tratamento com Alendronato e começou uma terapia para aumentar a densidade óssea, para o tratamento ortodôntico (Zahrowski, 2009).

Após 3,5 anos de tratamento ortodôntico, estavam presentes espessamento do LP e áreas escleróticas difusas (Fig. 6-C) (Zahrowski, 2009).

Após 4,5 anos de tratamento ortodôntico, continuava presente espessamento do LP e áreas escleróticas difusas (Fig. 6-D), após a cessação da toma de Alendronato à 2,5anos. O tratamento ortodôntico foi descontinuado pelo ortodontista, pela diminuição do MOD e receio de se instalar ONM. Comparando as radiografias periapicais iniciais e finais não foi observada reabsorção radicular (Zahrowski, 2009) (Fig. 18).

Segundo o autor, o tratamento ortodôntico poderia ter sido parado após os 2 anos iniciais, pois foram observadas áreas escleróticas excessivas e reduzido MOD. Para além disso, o autor defende que, idealmente, o tratamento ortodôntico deveria ter sido adiado até três meses após o clínico descontinuar o Alendronato e substituir por um tratamento alternativo (Zahrowski, 2009).

Após o cessamento da toma de Alendronato, durante 3-6 meses, o risco de osteonecrose deve ter diminuir para próximo do valor normal. Após este tempo, deve ser posta em causa a continuação do tratamento ortodôntico. Se os sinais clínicos e radiográficos diminuíem, o tratamento pode ser continuado (Zahrowski, 2009).

■ A paciente 2, de 50 anos propôs-se a um tratamento ortodôntico, com necessidade de extracção do 4.4. Implementou-se a medicação Alendronato 6 meses antes da extracção e cessou 12 meses após, devido a esofagite, um efeito adverso comum. A paciente não reportou o uso desta medicação na história clínica (Fig. 7-A) (Zahrowski, 2009).

O fechamento do espaço foi difícil e extremamente lento, e foram observadas raízes divergentes no local de extracção. Após o Alendronato ter sido descontinuado por 6 meses, foi observado menos inibição do MOD. As aplicações ortodônticas foram reposicionadas para obter raízes paralelas.

Após 7 meses, ocorreu movimento radicular limitado e foi observada uma área hipermineralizada no local de extracção. O uso de Alendronato foi cessado durante 13 meses. Foram observados: mobilidade excessiva e espessamento do LP. Não ocorreu oclusão traumática ou mudança no status periodontal.

Durante o tratamento ortodôntico foram observados: MOD lento, mobilidade do incisivo mandibular e a paralelização radicular comprometida (Zahrowski, 2009) (Fig. 7-D).

O autor afirma que a detecção precoce de sinais alarmantes, pode ser benéfica para promover um tratamento ortodôntico adequado e prevenir possíveis efeitos adversos (Zahrowski, 2009).

■ A paciente 3, mulher de 74 anos, tomou Alendronato oral continuamente, durante 3 anos. Intra-oralmente verificou-se um fractura recente do 4.1, não restaurável (Fig. 8-A).

A ortopantomografia inicial (Fig. 8-B) evidenciou esclerose moderada à volta dos molares mandibulares. Observou-se radiolucência na zona da furca do 4.6, já presente antes do início da toma de Alendronato, e sob observação periodontal. A radiografia periapical inicial mandibular anterior (Fig. 8-C) exibiu espessamento do LP. Este facto, em conjunto com o uso contínuo de Alendronato, foram interpretados como resultado da diminuição da função óssea. O clínico cessou o Alendronato, durante 3 meses, antes da extracção do 4.1, de acordo com as *guidelines* de prevenção oral dos AAOMS. Após a avaliação dos registos ortodônticos e se considerar a oclusão funcional posterior, perda óssea periodontal severa, idade e o pedido da paciente de não tratar os incisivos maxilares, foi implementado o seguinte plano de tratamento: colocação de *brackets* apenas nos primeiros molares mandibulares. Após 14 meses, o tratamento teve sucesso, observando-se: cicatrização normal no local da extracção; fechamento do espaço, que segundo o autor deveu-se às concentrações mínimas de BFs na superfície óssea e no sangue; e paralelização aceitável, mas não ideal, das raízes (Zahrowski, 2009).

A fotografia final (Fig. 8-D) revelou alinhamento e fechamento de espaço, com sucesso. A ortopantomografia final (Fig. 8-E) não evidenciou modificações escleróticas; o espessamento do LP estava entre os limites normais e verificou-se reabsorção radicular moderada, nos incisivos inferiores (Zahrowski, 2009). Apesar de já ter sido demonstrado que os BFs diminuem a reabsorção radicular (Sahni et al., *cit. in* Zahrowski, 2009), segundo o autor, a reabsorção radicular observada na paciente pode ter sido resultado da *drug holiday*. Esta provocou uma diminuição da droga activa na superfície óssea e, conseqüentemente, a protecção farmacológica contra a reabsorção radicular pode, também, ter diminuído (Zahrowski, 2009).

As radiografias finais periapicais do incisivo mandibular (Fig. 8-F) evidenciaram esclerose moderada e espessamento do LP moderado (Zahrowski, 2009).

Foi planeado que recomeçaria a toma de Alendronato, após o tratamento ortodôntico, sem expectativa de efeitos dentários adversos. Foi colocado um retentor, apesar de ter sido reportado que os BFs diminuem recidivas (Zahrowski, 2009).

## **b. Efeitos na reabsorção radicular**

A reabsorção radicular externa é um efeito adverso frequente do MOD, sendo uma condição que parece imprevisível, inevitável (Fujimura et al., 2009) e indesejável. É um problema sério para a maior parte dos clínicos e, ainda, sem solução (Fujimura et al., 2009). É causada pelos odontoclastos, sendo dependente da sua actividade, similarmemente à reabsorção óssea. Por vezes, o excessivo stress mecânico resulta na reabsorção radicular, durante o MOD (Fujimura et al., 2009).

Se a reabsorção radicular puder ser prevenida, este problema pode ser ultrapassado (Igarashi, 1996), ocorrendo redução dos factores de risco no tratamento ortodôntico. Os BFs podem desempenhar um papel importante na superação desse problema. No entanto, poucos estudos têm sido conduzidos para testar essa possibilidade (Igarashi, 1996) e o seu efeito na reabsorção radicular, após uma força aplicada pelo MOD, é contraditório entre os vários autores (Linares et al., 2010). Os diferentes efeitos dos BFs na reabsorção da raiz devem depender dos tipos e doses dos BFs usados (Pluijm et al., *cit. in* Igarashi, 1996).

Os estudos de Igarashi et al., (1996), de Liu et al., (2004) e Fujimura et al., (2009) demonstraram redução na reabsorção radicular, após administração de BFs, ao contrário de Alatli et al., (1996) (Tab. 5).

→ Igarashi et al. (1996) foram os primeiros a relatar que o incidente de reabsorção radicular, no MOD, poderia ser prevenido com uma injeção tópica de Risedronato. Os autores relataram este facto após realizarem um estudo, com os objectivos de examinar os efeitos da administração tópica do Risedronato: na reabsorção radicular, durante o MOD; e na reparação da superfície radicular reabsorvida, após o MOD, em ratos.

Na primeira experiência, os dentes foram movimentados durante a administração de Risedronato, o que causou uma inibição significativa, dose-dependente, da reabsorção radicular. Numa segunda experiência, os dentes foram, primeiro, movidos durante 3 semanas e só após ter sido retirado o dispositivo ortodôntico é que se começou o tratamento com Risedronato. Observou-se que a superfície radicular reabsorvida, em ambos os grupos (controlo e tratados com Risedronato), foi, gradualmente, restaurada por aposição de cimento de reparação (Igarashi et al., 1996).

Concluiu-se, assim, que a administração tópica de Risedronato não parece inibir o processo de reparação da reabsorção radicular. Estes resultados sugerem que a administração tópica de Risedronato pode ser útil na prevenção da reabsorção radicular, dos dentes, durante o tratamento ortodôntico (Igarashi et al., 1996).

Os autores sugeriram que talvez seja possível alcançar uma concentração significativa de BFs na superfície radicular, através da elaboração de um sistema especial de distribuição do fármaco, e da determinação do momento ideal de administração da droga. Assim, pode-se tornar possível a inibição da reabsorção da raiz, sem afectar significativamente o MOD (Igarashi et al., 1996).

Porém são necessários mais estudos, de forma a determinar a distribuição dos BFs na superfície radicular, qual a concentração necessária para inibir a função odontoclástica, como inibir a reabsorção radicular sem afectar, significativamente, o MOD, e quanto tempo permanecem os BFs na superfície radicular, após a sua administração (Igarashi et al., 1996).

→ Pelo contrário, num estudo feito em ratos, por Alatli et al., (1996), observou-se que a injeção prévia à colocação e activação do dispositivo ortodôntico gerou a formação de cemento hiperplásico atípico, em vez do cemento acelular, que protege contra a reabsorção radicular. Consequentemente, observou-se reabsorção radicular tanto no lado da pressão, como no lado da tensão. Nos animais controlo, só houve reabsorção no lado da pressão (Alatli et al., 1996). Contudo, os resultados deste estudo devem ser interpretados com precaução, devido ao reduzido tamanho da amostra (Lineares, 2010).

→ Liu et al., (2004) também concluíram que o Clodronato local inibe a reabsorção radicular (estudo já descrito no ponto “Inibição/Ancoragem no movimento ortodôntico dentário”).

→ Fujimura et al., (2009), também concluíram que os BFs podem ser candidatos na prevenção da reabsorção radicular, durante o MOD (estudo já descrito no ponto “Inibição/Ancoragem no movimento ortodôntico dentário”).

### **c. Efeitos na expansão da sutura palatina média**

A expansão rápida da maxila é uma técnica amplamente utilizada em ortodontia, que produz a separação das duas metades da maxila e a remodelação da sutura com um aparelho ortopédico. A expansão da sutura palatina mediana, por forças mecânicas, é acompanhada pelo alongamento das fibras de colagénio e pela formação de osso novo. Quando o período de expansão activa termina, a sutura sofre remodelação, incluindo reabsorção óssea, formação óssea e mudança de fibras (Lineares et al., 2010).

Sabe-se que os BFs podem prevenir a recidiva esquelética, após a expansão palatina (Lineares et al., 2010) (Tab. 5).

→ Kim et al. (1999) concluíram que a administração de BFs reduziu a recidiva do MOD, por modificar a estrutura e as funções reabsortivas dos osteoclastos (Kim et al. 1999 *cit. in* Lineares et al. 2010).

→ Lee et al. (2001) fizeram um estudo em que 44 ratos foram submetidos à expansão rápida da sutura palatina, exposta cirurgicamente. No grupo em que se injectou Etidronato ocorreu menor taxa de recidiva, significativa. Também encontraram uma diferença significativa do número dos osteoclastos, sendo muito menores no grupo dos tratados farmacologicamente com BFs (Lee et al., 2001).

Estes resultados demonstraram que a injeção local de BFs, após expansão mecânica da sutura, pode produzir uma retenção mais segura, se combinada com retenção mecânica. Este facto sugere uma possibilidade de retenção assistida farmacologicamente, para manter o resultado de terapia mecânica da sutura, na clínica ortodôntica (Lee et al., 2001).

#### **d. Efeitos na distração osteogénica mandibular**

Os estudos de Pampu et al., (2006 e 2008) abordaram os efeitos do Ácido Zoledrónico na distração osteogénica mandibular. Relataram que uma única aplicação intra-operatória (administração sistémica) diminuiu o período de consolidação e favoreceu a formação óssea à volta das lacunas da mandíbula (Tab. 5).

→ Em 2006, Pampu et al. concluíram que os resultados demonstram que o uso do Ácido Zoledrónico acelera o processo de remodelação óssea nas distrações osteogénicas da região craniofacial; diminui a osteoporose à volta da região do pino; diminui o período de consolidação, reduzindo também o risco de infecção (Pampu et al., 2006 *cit. in* Lineares et al., 2010).

→ Em 2008 Pampu et al., mostraram um aumento significativo do número de osteoblastos e uma significativa diminuição do número de osteoclastos em ambos - no pino e nas regiões de regeneração. Estes resultados mostraram melhorias significativas na remodelação óssea durante a distração osteogénica, o que provoca um aumento do comprimento do calo ósseo (*callus length*), na fase inicial, e permite a melhoria funcional da mandíbula, por diminuição do período de fixação (Pampu et al., 2008 *cit. in* Lineares et al. 2010).

→ Tekin et al. (2008) usaram Alendronato, pós-operação, após a activação do distractor. Não foi especificado o tipo de administração (tópica ou sistémica). Os resultados demonstraram que quando os BFs foram administrados, houve uma aceleração da reparação e formação óssea, na lacuna da distração (Tekin et al. 2008 *cit. in* Lineares et al. 2010).

## **b) Efeitos adversos**

### **a. Cicatrização óssea comprometida**

Em pacientes tratados com BFs, durante longos períodos, os clínicos devem estar cientes da cicatrização óssea dificultada, devido à diminuição da formação óssea e capilar reportada (Zahrowski, 2007).

Num estudo observou-se que, após muitos anos de uso contínuo de BFs orais, ocorreram fracturas esqueléticas não cicatrizadas (Odvina et al., *cit. in* Zahrowski, 2009). As biópsias dos locais da fractura mostraram uma redução de 95% da formação do osso, enquanto os marcadores sistêmicos de formação óssea diminuíram apenas 50%. Portanto, os testes de função óssea sistêmica podem não descrever, com precisão, a diminuição local da função óssea, à volta dos dentes, causada pelos BFs (Zahrowski, 2009).

### **b. Osteonecrose**

No Dorland's Medical Dictionary, osteonecrose dos maxilares (ONM) é definida como necrose do osso devido ao impedimento do fornecimento de sangue. Pode resultar de: radioterapia da cabeça e pescoço, terapia crónica com corticosteróides, infecção pelo vírus Herpes Zóster em pacientes imunocomprometidos, infecções incontroladas ou trauma. As diferentes etiologias determinam a nomenclatura, por exemplo: osteonecrose por radiação, osteonecrose por esteróides e osteonecrose por vírus (Edwards et al., 2005).

Antes dos BFs se usarem como meios farmacológicos, ONM era incomum. Porém, mais de 190 milhões de prescrições de BFs orais têm sido dispensados por todo o mundo (IMS HEALTH *cit. in* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

Foram usadas diferentes nomenclaturas para denominar a associação entre a toma de BFs e ONM, como BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw), BIONJ (Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw), e BONJ (Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw). Porém, para haver uma uniformidade internacional foi proposta a nomenclatura BON (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis) (Edwards et al., 2005).

A acção dos BFs relacionada com a ONM é: apoptose dos osteoclastos, inibição capilar óssea, e diminuição da microcirculação na mandíbula e maxila. BON é apenas observada na maxila e mandíbula, não tendo sido reportada em ossos longos. Sendo este facto explicado pelo extensivo suprimento sanguíneo e maior remodelação óssea existente na maxila e mandíbula, comparada com outros ossos; o que resulta em concentrações maiores de BFs. Adicionalmente, também podem contribuir para BON dentes com perfurações através do osso e mucosa, associados a doenças dentárias (como doença periodontal ou cáries), ou mucosa fina subjacente, que pode facilmente ser traumatizada (Marx et al., 2005).

As repercussões clínicas de BON são inevitáveis (Rayman et al., 2009): prejudica a qualidade de vida e produz morbidade significativa nos pacientes afectados (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

Foi Marx et al., em 2003, que referiu, pela primeira vez, ONM associado com a toma de BFs (Pamidronato e Zoledronato), baseado num estudo, no qual reportou 36 pacientes. Após 2 anos, esse número aumentou para 76 casos. Depois dele, foram feitas outras publicações com mais casos: Migliorati, que reportou 5 casos; Ruggerio et al., reportaram 63 casos; Carter and Gross que reportaram 4 casos, e Estilo et al., que reportaram 13 casos (Marx et al., 2005).

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, (2007) considera-se que o paciente tem BON quando tem as três características seguintes: tratamento actual ou prévio com BFs; exposição de osso necrótico na região maxilofacial, persistente por mais de 8 semanas; história ausente de terapia de radiação na maxila ou na mandíbula.

Os pacientes em risco de ter, ou já com BON estabelecido podem apresentar, também, outras condições clínicas comuns. Estas não se devem confundir com BON. Podem

incluir: alveolite, sinusite, gengivite, periodontite, cáries, patologia periapical e distúrbios temporomandibulares, entre outras (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

Não existem estudos que relatem, com precisão, a incidência de BON, tornando-se difícil prever quais são os pacientes de risco (Edwards et al., 2005). Para além do mais, os dados disponíveis publicados sobre a incidência de BON são limitados a estudos com tamanhos de amostra reduzida (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007). Também não existe evidência científica adequada, com base em estudos epidemiológicos bem controlados, que explore a associação entre a exposição e a doença (Wessel et al., 2008).

De acordo com National Osteonecrosis Foundation, o risco de uma pessoa saudável adquirir BON é muito baixo (presumivelmente menos que 1:100.000). Assim, a maior parte dos pacientes que apresentam ONM têm um problema de saúde associado e têm entre os 20 e 50 anos (média 38 anos) (National Osteonecrosis Foundation).

Segundo American Dental Association (ADA) o risco do paciente desenvolver BON, quando toma medicação oral é mínimo, quando comparado com a medicação intravenosa. No segundo caso, a dose é muito mais elevada (10 vezes maior) e, normalmente, está associada a casos mais severos resultando, talvez, da junção de doses maiores e biodisponibilidade aumentada (Marx et al., 2005). Edwards et al. (2008) concluíram que nos pacientes que recebem BF's sob a forma intravenosa existe 20% de probabilidade de ocorrer BON, enquanto nos pacientes que tomam sob a forma oral apenas existe risco entre 0 e 0.04% (Edwards et al., 2008).

Assim, deve-se ter em conta que a terapia com BF oral apresenta pequeno risco de BON. Deste modo, deve-se ponderar os benefícios, provados, da terapia com BF's na osteoporose, e os riscos associados a esta patologia. Portanto, o clínico e o paciente devem avaliar a situação em conjunto (Edwards et al., 2008).

Goss (2006) relatou, baseando-se nos dados de prescrição na Austrália, que a incidência estimada de BON em pacientes tratados com Alendronato semanal é 0,01%-0,04%. Esta taxa aumenta, após extracções, para 0,09%-0,34%, (Goss, *cit. in* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

Apenas os BFs mais potentes, com nitrogénio (Ácido Zoledrónico, Pamidronato, Alendronato, Risedronato e Ibandronato) têm sido relacionados com ONM (Zahrowski *cit. in* Rinchuse et al. 2007). Muitos destes BFs, com nitrogénio, estão no mercado por um período de tempo menor que uma década. Como tal, quando for realizada a toma deste tipo de BF por um período de tempo mais longo (ex. mais de 10-15 anos), a prevalência de ONM poderá aumentar para proporções significativas, uma vez que grande percentagem da população toma esta medicação (Sedhizadeh et al., 2009).

### **i. Factores de risco**

A ligação fisiopatológica entre BFs e o desenvolvimento de BON permanece desconhecida. Tem sido sugerido que o efeito pode ser parcialmente mediado pela inibição da angiogénese e formação óssea, após uma extracção dentária (Edwards et al, 2005).

De acordo com a *National Osteonecrosis Foundation*, as causas da osteonecrose dividem-se em dois grupos:

- Pós-traumáticas: fracturas deslocadas e luxações (quando os vasos sanguíneos são fisicamente danificados, não incluindo traumas menores);
- Não traumáticas: quando não existe história de trauma e estão associadas a factores de risco.

A maior parte dos casos de ONM foram verificados em pacientes que tomaram continuamente BFs orais, durante mais de 3 anos, e fizeram extracções dentárias (Marx et al., 2005). BFs intravenosos são um factor de risco para o desenvolvimento de ONM, especialmente o Ácido Zoledrónico (Zervas et al., Badros et al., Bamias et al., *cit. in* Wessel et al 2008).

Apesar de nenhum estudo ter associado, directamente, o tratamento ortodôntico ao aumento do risco de ONM, estudos sugerem que o tratamento ortodôntico prolongado pode aumentar o potencial para a ONM. Este facto é devido ao MOD retardado, observado em pacientes que recebem terapia de BFs (Ghoneima et al., 2010).

Outros factores que podem aumentar o risco de ONM são: diabetes, doença periodontal, glucocorticóides, álcool e hábitos tabágicos (Zahrowski, 2009; Wessel, Dodson e Zavras, 2008). Num estudo de Wessel, Dodson e Zavras (2008), foi estudada a associação entre o uso de Ácido Zoledrónico e ONM, em pacientes com cancro. Os autores concluíram que nestes pacientes há associação entre obesidade e o risco de ONM (Wessel, Dodson e Zavras, 2008).

Estes e outros factores de risco para ONM, estão resumidos na tabela 6.

→ No seu estudo Marx et al. (2005), concluíram que 25,2% de ONJ ocorreu espontaneamente (sem doenças dentárias, tratamentos ou traumas aparentes). Contudo, 37,8% estavam relacionados com a extracção de um ou mais dentes; 28,6% com doença periodontal; 11,2% com cirurgia periodontal; 3,4% com colocação de implante; e 0,8% com apicectomia (Marx et al., 2005).

Os autores também concluíram que 84% dos pacientes tinham periodontite; 28,6% apresentavam cáries dentárias, em dentes localizados na área de ONM em que: 13,4% das quais tinham abscessos associados; 10,9% tinham tratamento endodôntico mal efectuado (com radiolucência apical ou obturação inadequada) (Marx et al., 2005).

Quanto á localização, Marx et al., (2005) observaram: 68,1% exclusivamente na mandíbula; 27,7% exclusivamente na maxila; e apenas 4,2% simultaneamente na maxila e mandíbula (Marx et al., 2005).

→ Sedghizadeh et al. (2009) avaliaram a taxa de extracções dentárias, numa população de pacientes que receberam Alendronato, comparada com a população controlo, que não recebeu Alendronato. Reportaram que, no seu estudo, todos os casos de ONM ocorreram após uma extracção dentária simples ou um trauma, resultando em exposição óssea. Quase metade dos pacientes que tomavam Alendronato e manifestaram ONM, desenvolveram esta lesão no local da extracção. Não se observou ONM em pacientes que não tomavam Alendronato. Os pacientes afectados tinham entre 63-80 anos (média 73 anos), e todas eram mulheres, que recebiam Alendronato, para a osteoporose, duante 12 meses ou mais. Além disso, entre as pacientes era comum: diabetes tipo 2, hipertensão, hipercolesterolemia, terapia com esteróides e quimioterapia (Sedghizadeh et al., 2009).

### iii. Sinais clínicos

Inicialmente enquanto a mucosa que rodeia a lesão estiver intacta, e a infecção não incluir o osso, a ONM pode não provocar sinais de patologia óssea subjacente e ser assintomática (McLeod *cit. in* Rayman, 2008). Tal pode durar semanas, ou meses até se revelar clinicamente (Edwards et al., 2005). Pode ainda, num estado precoce, não ter nenhuma evidência radiográfica (Chiandussi *cit. in* Rayman, 2008).

Porém, quando está avançada tem como sinais clínicos: úlceras que não cicatrizam, dor, perda de dentes, infecção (presente ou ausente) e exposição óssea (Chiandussi *cit. in* Rayman, 2008; Edwards et al., 2005).

Na Fig. 20 os estágios clínicos da ONM estão representados fotograficamente. Na tabela 7 estão resumidos os estágios clínicos da ONM e seus respectivos tratamentos.

Marx et al., (2005), concluíram que a duração média entre a primeira toma de BFs e o primeiro reconhecimento de ONM (pelo paciente ou pelo seu Médico/Médico Dentista) foi: Zoledronato- 9.4 meses; Pamidronato com posterior substituição para Zoledronato- 12.1 meses; Pamidronato- 14.3 meses; Alendronato- 3 anos (Marx et al., 2005).

Os sinais clínicos podem mimetizar lesões dentárias ou periodontais. Podem ocorrer espontaneamente ou, mais frequentemente, associadas a uma condição médica e dentária específica, que inclui procedimentos dentários (p.ex. após uma extracção dentária) ou condições que aumentem o risco do trauma ósseo (Edwards et al., 2006).

Não deve ser confundido com outras causas conhecidas de ONM, ou com outras formas, variadas, encontradas em ossos longos (Marx et al, 2005).

O tipo mais comum de ONM é induzido por radiação (Marx *cit. in* Marx et al., 2005) e é clinicamente similar à BON (Epstein et al., *cit. in* Migliorati et al., 2005).

#### iv. Tratamento

Os efeitos adversos produzidos por BON prejudicam a qualidade de vida e promovem morbidade nos pacientes afectados. Os cirurgiões orais e maxilofaciais são responsáveis pelo aconselhamento e tratamento destes pacientes (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

De acordo com a *National Osteonecrosis Foundation*, não estão estabelecidos produtos farmacêuticos para a prevenção ou tratamento da Osteonecrose. Assim, é necessário perceber como se causa e desenvolve a doença. Foram identificados vários factores de risco, mas não se sabe qual o efeito ao se eliminar ou tratar o factor de risco, na doença, uma vez começada (*National Osteonecrosis Foundation*).

A presença destas lesões complica a gestão oncológica, nutricional e do meio oral dos pacientes afectados. Estas lesões são persistentes e não respondem a modalidades de tratamento convencionais, tais como: desbridamento, terapêutica com antibióticos ou com oxigénio hiperbárico (Migliorati, *et al*, 2005).

Quando é identificada ONM pelo médico oncologista ou médico dentista, o paciente deve ser imediatamente referenciado a um médico cirurgião maxilofacial (Marx et al., 2005).

→Marx et al (2005) referiu a terapêutica com retalhos (para cobrir o osso exposto) e procedimentos de contorno ósseo. Porém, verificou que estes procedimentos, assim como o desbridamento, são, quase sempre, contraproducentes levando ao agravamento dos sintomas e ao aumento do risco de fracturas patológicas da mandíbula (Marx et al., 2005).

A menos que a integridade estrutural da mandíbula tenha sido reduzida pelas cirurgias de desbridamento, as fracturas mandibulares, geralmente, não ocorrem. Portanto, a não ser que seja necessário para arredondar saliências ósseas acentuadas (que produzem inflamação dos tecidos moles e dor), a cirurgia de desbridamento não é recomendada (Marx et al., 2005).

Como tal, no seu estudo, os autores, em vez de fazerem cirurgia de desbridamento, prescreveram a longo prazo (e por vezes de forma permanente), antibióticos

(Penicilina isolada ou adicionada a Metronidazol ou a Ampicilina) e irrigação da ferida com Cloroexidina a 0,12% ou Peróxido de Hidrogénio. Nos casos de celulite severa prescreveram antibióticos intra-venosos (Marx et al., 2005).

Com este tratamento verificou-se, em 90.1% dos casos, ausência de dor, não tendo havido necessidade de alterar a terapia e não ocorreram fracturas mandibulares. Em 3.3% dos pacientes houve necessidade de um curto período de hospitalização, para o tratamento de celulite e dor. Estes, foram controlados com antibióticos (intravenosos) e irrigação da ferida. Nove pacientes (9.9%) experimentaram episódios intermitentes de dor. Nestes casos foi necessário ajuste da terapêutica, ou adição farmacológica ao seu regime antibiótico e irrigação diária da lesão, com peróxido de hidrogénio ou clorohexidina a 0,12% (Marx et al., 2005).

Na BON, todo o osso é afectado. Assim, não pode ser desbridado até uma margem óssea viável. Foi provado que a utilização do oxigénio hiperbárico ( $\text{HBO}_2$ ) é eficaz no tratamento de osteorradionecrose, por estabilizar o gradiente de oxigénio (Rayman et al., 2009).

Marx et al. (2005) afirmaram que a terapia com  $\text{HBO}_2$  não beneficia os pacientes com BON. Declararam que este facto é devido ao mecanismo das duas doenças (BON e osteorradionecrose) ser diferente. Devido aos BFs terem um tempo de vida muito longo e, como apresentam grande eficácia em estabilizar metástases de cancro, não se deve fazer a descontinuação da terapia. Contudo, pode-se considerar fazer a descontinuação da terapia se esta não estiver relacionada com terapia de cancro, ou a indicação original já tiver sido resolvida (Marx et al., 2005).

→Freiberger et al., (2007) fizeram um estudo piloto, para investigar o possível papel da terapia com  $\text{HBO}_2$  em pacientes com BON. Obtiveram como resultados diminuição do número e tamanho das lesões de ONM: 44% dos pacientes recidivaram e 50% estabilizaram. Contudo, só se observaram 2 pacientes que estabilizaram sem recidiva. Além deste facto, nos pacientes que continuaram a terapia de BFs concomitante com  $\text{HBO}_2$ , o tratamento falhou. Nos pacientes que descontinuaram a medicação, a recidiva ocorreu depois do que os que fizeram a terapia concomitante (BFs +  $\text{HBO}_2$ ). Os autores concluíram que, embora a terapia adjuvante com  $\text{HBO}_2$  possa beneficiar os pacientes com BON, o resultado é melhorado após a cessação da administração de BFs (Freiberger et al., 2007).

Assim, se a cirurgia é contraproducente e a terapia com HBO<sub>2</sub> e descontinuação dos BFs têm pouco ou nenhum benefício, os pacientes têm e podem viver com algum osso exposto (Rayman et al., 2009). O osso exposto, por si só, não é doloroso e pode permanecer estruturalmente seguro para suportar a função normal da mandíbula/maxila. Só se ocorrer uma infecção secundária, é que a condição passa a ser sintomática, podendo formar celulite e fistula (AAOMS, 2007).

O tratamento actual para BON inclui: controlo da dor, antibióticos orais de largo espectro (longo termo e, por vezes, permanente), desbridamento superficial de projecções ósseas que produzam inflamação e dor de tecido mole, bem como bochechos de Clorhexidina 0,12% (AAOMS, 2007) (Tab. 7).

Segundo AAOMS, 2007, a ONM tem sido tratada com sucesso com a remoção de osso necrótico e enxerto ósseo, após uma *drug holiday* oral de 6 meses, e com a droga recomeçada 3 meses após a cirurgia (AAOMS, 2007).

## **v. Prevenção**

O clínico que prescreve a terapêutica com BFs deve avisar os pacientes dos seus riscos. Também deve aconselhar o paciente a informar o seu médico dentista da: medicação que toma, duração e que a medicação não deve ser descontinuada sem o consentimento do médico que a prescreveu. Se se seguirem estas recomendações, podem-se evitar e prevenir sérias complicações (Staff, 2010).

O médico dentista deve fazer uma história clínica aprofundada, na qual se devem incluir perguntas específicas sobre o uso de BFs. Tal deve-se fazer tanto numa primeira consulta, como em consultas de rotina, de forma a actualizar os dados do paciente (Rayman et al., 2009).

Deve-se, assim, averiguar se o paciente toma BFs e qual a forma de administração. Se for via intravenosa, todos os procedimentos dentários invasivos devem ser evitados, a não ser por necessidade absoluta. Quando os procedimentos dentários invasivos são de necessidade absoluta, devem-se seguir *guidelines*, descritas no quadro resumo (Tab. 8). Quando se sabe que o paciente toma BFs, e existem sinais clínicos indicativos de BON,

deve-se fazer o diagnóstico diferencial, mesmo não havendo exposição óssea (Edwards, 2005). Como tal, os médicos dentistas devem ser capazes de identificar ONM e outras complicações orais de cancro e de terapia de cancro (*AAP Statement on Bisphosphonates*).

Se o paciente afirmar que vai começar o tratamento com BFs, via intravenosa, devem-se realizar todos os tratamentos invasivos necessários, previamente ao início da medicação (*AAP Statement on Bisphosphonates*).

Em 2005 a *American Dental Association*, convocou um grupo de especialistas para desenvolver recomendações clínicas, dirigidas aos médicos dentistas, relativamente aos pacientes que fazem tratamento com BFs, via oral. Recomendaram que os pacientes que tomam BFs devem beneficiar de consultas de rotina o mais cedo possível; o médico dentista deve tratar, imediatamente, as lesões agudas que possam exacerbar a ONM (ex. abscessos activos que envolvem o osso medular, periodontite severa); em certos casos o médico dentista deve proceder de forma conservadora (Edwards, et al., 2005).

Também recomendaram que os pacientes devem ser informados que:

- Existe um risco muito baixo de desenvolvimento de BON, na toma de BFs sob a forma oral. Esse baixo risco pode ser minimizado (se tiver boas práticas de higiene oral e consultar o médico dentista regularmente), mas não eliminado;
- Não existe, actualmente, uma técnica de diagnóstico válida para determinar se os pacientes estão em risco aumentado para desenvolver BON;
- A interrupção do tratamento com BFs pode não eliminar qualquer risco para o desenvolvimento de BON;
- Sobre todos os tratamentos que necessita, assim como das alternativas de tratamento;
- Sobre como os tratamentos se relacionam com o risco de BON;
- Sobre os outros riscos associados a várias opções de tratamento;
- Sobre o risco da descontinuação do tratamento, mesmo quando é temporário;
- Todas as decisões relacionadas com a toma dos BFs devem ser discutidas com o clínico que os prescreveu;

- BON pode ocorrer espontaneamente, devido a uma doença dentária, ou pode ser secundário a uma terapia dentária;
- O paciente deve contactar o seu médico dentista se detectar algum problema na cavidade oral.

Após dar estas informações, o médico dentista deve obter o consentimento informado, assinado pelo paciente, de como lhe foram explicados os factores de risco, os benefícios e todas as opções de tratamento (Edwards, et al., 2006).

Em 2008, *American Dental Association* actualizou as recomendações e acrescentaram a seguinte informação:

- De forma geral, os tratamentos dentários de rotina não devem ser alterados apenas porque o paciente faz terapia com um BF oral.
- Todos os pacientes devem fazer consultas de rotina. Os pacientes que fazem terapia com BFs orais e que não fazem estas consultas de rotina apropriadas, devem beneficiar de um exame oral abrangente antes ou durante a primeira administração do regime terapêutico com BF.

Segundo Rayman et al. (2009) (Tab. 9) as medidas preventivas que o médico dentista deve ter, para evitar BON são:

- Explicar os riscos adversos que podem ocorrer quando se começa a terapia com BFs;
- Dar instruções de higiene oral ao paciente de modo a que ele as possa implementar, reduzindo o risco de infecções dentárias e periodontais;
- Explicar a importância das consultas de rotina (antes, durante e depois do uso dos BFs).

Préviamente ao início do tratamento com BFs via intravenosa, o paciente deve fazer um exame oral meticuloso, e adoptar as seguintes estratégias: qualquer dente irrecuperável deve ser extraído, todos os tratamentos dentários invasivos devem ser terminados e deve ser alcançada uma saúde periodontal óptima (AAOMS, 2007).

## 9. Cuidados gerais do uso de bisfosfonatos no tratamento ortodôntico

Em pacientes que tomam BFs, sinais clínicos (como mudanças no MOD diminuído e mobilidade aumentada) e radiográficos (como mudanças de esclerose ou radiolucência óssea) suspeitos devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente quando ocorrem antes de *drug holiday*; uma vez que podem promover função alveolar óssea reduzida e toxicidade óssea local antecipada. Deste modo, pode ser necessário descontinuar o tratamento ortodôntico, mesmo que ainda não se tenha alcançado o objectivo do tratamento (Zahrowski, 2009).

Os sinais radiográficos podem sugerir alto risco de ONM, não sendo factor exclusivo de diagnóstico (Zahrowski, 2009). As mudanças radiográficas podem ser provocadas por outras patologias, tais como infecções, acidentes prévios, doença periodontal ou trauma oclusal. Para haver um diagnóstico diferencial entre as mudanças radiográficas provocadas por outras patologias e as provocadas por toma de BFs, deve-se fazer uma avaliação cuidadosa, nas consultas de rotina dos pacientes ortodônticos. Assim, deve-se avaliar: variações trabeculares, da lâmina dura, e do espessamento do LP (Zahrowski, 2009).

Durante o período de *drug holiday*, os pacientes com osteoporose severa, podem apresentar maior risco de fractura óssea. Assim, *drug holiday* não é apropriada para todos os pacientes, sendo que o clínico deve decidir se o paciente tem ou não risco de fractura demasiado elevado (Zahrowski, 2009).

Após 2-3 anos de administração de BFs orais, o diagnóstico diferencial de uma dor dentária deve incluir a ONM. Em pacientes com história de administração intra-venosa de BFs (Ácido Zoledrónico ou Pamidronato), para o tratamento de cancro, deve ser contra-indicado o tratamento ortodôntico ou cirurgias dentárias electivas; *drug holidays* não deve ser aplicada (Marx et al., 2005; Zahrowski, 2007).

Perante pacientes que tomam BFs e que necessitam de tratamento ortodôntico, o ortodontista deve considerar os efeitos do medicamento sobre o osso alveolar, durante o tratamento ortodôntico implementado (Zahrowski, 2009; Ghoneima et al., 2010).

Mesmo que o tratamento com BFs seja interrompido antes do tratamento ortodôntico, é provável que não reduza, de forma significativa, a possibilidade de complicações, devido à duração extremamente longa da retenção dos BFs no osso. Além disso, a retenção ortodôntica, em pacientes que tomam BFs, deve ser verificada regularmente para garantir que é passiva e que minimiza a pressão tecidual (Ghoneima et al., 2010).

Deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos do tratamento ortodôntico. Deve-se perceber se o paciente tem elevado ou baixo risco para inibição do MOD ou para ONM. É improvável que muitos pacientes com elevado risco procurem o tratamento ortodôntico. Contudo, para aqueles que o fazem, é prudente proibir o tratamento ortodôntico (Zahrowski, 2007).

Para os pacientes com baixo risco, se o tratamento ortodôntico for considerado apropriado, deve-se: evitar ou minimizar cirurgia electiva e extracções; minimizar o movimento dentário; minimizar as pressões no tecido, durante o tratamento e retenção, limitando o tratamento. Assim, se for necessária a descontinuação do tratamento mais cedo, este processo é facilitado (Zahrowski, 2007).

Zahrowski (2009) descreveu, intuitivamente, que um plano de um tratamento ortodôntico limitado pode ter sucesso se começado 3-6 meses após a dose prévia de BF e finalizado antes da dose seguinte. Uma vez que uma dose de Ácido Zoledrónico provoca a redução de 12 meses de remodelação óssea, é incerto quanto movimento dentário ou cicatrização óssea poderá ocorrer entre as doses. Uma pequena quantidade de um BFs altamente potente permanece na superfície óssea, ou é libertado a partir do osso o suficiente para interferir com o tratamento ortodôntico (Zahrowski, 2009).

## **Discussão**

Relativamente ao uso dos BFs em crianças, pode-se concluir, ao analisar diversos estudos (Glorieux et al., 1998; Mccarthy et al., 2002; Rauch et al., 2002; Marini, 2003), que apresentam efeitos benéficos: segurança a curto prazo, diminuição da dor óssea, diminuição da taxa de fracturas, ganho de força muscular, melhoria da mobilidade, aumento da densidade óssea e não afectam, negativamente, a taxa de crescimento longitudinal, havendo, pelo contrário, ganho da taxa de crescimento.

Como os BFs têm uma semi-vida prolongada no osso e reduzem a taxa de remodelação óssea podem, conseqüentemente, a longo prazo levar à acumulação de microlesões nocivas no osso. Não se sabe se este facto e o aumento da quantidade de cartilagem calcificada poderão causar problemas clínicos. Estes factos levantam dúvidas relativamente ao uso dos BFs. Somando a estes factores, apesar de na literatura se descreverem, maioritariamente, os efeitos positivos, existem opiniões divergentes e polémicas - doses prolongadas de BFs intravenosos em crianças podem causar ossos frágeis e, portanto, maior susceptibilidade a fracturas.

Comparando os diversos estudos que analisaram a influência dos BFs no MOD (Adachi et al., 1994; Sato et al., 2000; Liu et al., 2004 e 2006; Fujimura et al., 2009; Karras et al., 2009), pode-se concluir que existe inibição do MOD. Este facto acontece uma vez que os BFs inibem e diminuem a função e sobrevivência dos osteoclastos, inibindo assim a remodelação óssea. Logo, como o movimento ortodôntico necessita de reabsorção do osso alveolar, se esta for inibida, o resultado é inibição do MOD.

Este efeito pode ser benéfico se o movimento inibido for indesejável. Pode, também, inibir recidivas, demonstrando, assim, que o uso de BFs pode integrar uma terapêutica adjunta benéfica para o tratamento ortodôntico. Liu et al. (2004) foram mais longe dizendo que BFs como o Clodronato, que têm propriedades anti-inflamatórias, podem ser vantajosos no tratamento de reabsorção óssea aumentada, associada a doenças inflamatórias (artrite reumatóide e periodontite).

Pelo contrário, pode constituir um problema para o ortodontista, uma vez que interfere com o tratamento, obrigando a alterações no planeamento e mesmo durante a execução do tratamento ortodôntico.

Os BFs (dependendo da dose e tipo) podem ter um papel importante na prevenção da reabsorção radicular. Porém, existem poucos estudos que analisam este efeito e os que existem são limitados, têm resultados contraditórios e são recentes. Este tema não foi muito desenvolvido pois só em 1996 se relatou, por Igarashi et al., a possibilidade da prevenção da reabsorção radicular pela administração tópica de BFs. Assim, existem opiniões contraditórias entre os autores - Igarashi et al., (1996), Liu et al., (2004) e Fujimura et al., (2009) defendem que existe inibição e reparação da reabsorção radicular, com a administração de BFs, ao contrário de Alatli et al., (1996). Porém, estes últimos apresentaram, no seu estudo, uma amostra reduzida.

A par da análise de estudos também se analisaram casos clínicos (Schwartz, 2005; Rinchuse et al. 2007; Zahrowski, 2009) de pacientes que fizeram tratamento ortodôntico e já tinham descontinuado a terapia com BFs; pacientes que fizeram tratamento ortodôntico simultaneamente com a terapia com BFs; ou iniciaram a terapia com BFs durante o tratamento ortodôntico.

Observou-se, nos diferentes casos, diminuição do MOD. No caso relatado por Schwartz (2005) antes de se iniciar a medicação com BFs ocorreu movimento. Contudo, após o início da toma de BFs não ocorreu mais nenhum MOD.

No caso clínico 1 de Rinchuse et al. (2007), durante o tratamento ortodôntico a paciente fez medicação com BFs, via oral. O encerramento de espaços e a paralelização das raízes foram difíceis. Observaram-se áreas radiopacas e linhas escleróticas localizadas no local de extracção. Este evento foi explicado como sendo consequência da diminuição da actividade osteoclástica devido ao uso de BFs, provocando, assim: a não remoção do osso patológico por parte dos osteoclastos, e a não formação de estruturas vasculares. Estabeleceu-se que este sinal pode ser o início da toxicidade dos BFs no osso alveolar, prévio a ONM. O facto de só se terem observado áreas radiopacas na mandíbula e não na maxila (onde também se efectuaram extracções) suscitou diferentes explicações, com base nas diferenças entre a maxila e a mandíbula, no que diz respeito a: composição, vascularização, forças oclusais e remodelação óssea. Passados 20 meses após o início do tratamento não se observaram áreas de esclerose – este facto pode ter resultado da supressão das forças ortodônticas e do abandono da toma de BF.

À semelhança deste caso, Zahrowski (2009) relatou o caso de uma paciente (nº 1) que também fez tratamento ortodôntico concomitante com a toma de BFs, via oral. Após 2

anos do começo do tratamento ortodôntico observaram-se áreas escleróticas e espessamento do LP, especialmente na mandíbula. Perante esta situação interrompeu-se a medicação. Segundo o autor, o tratamento ortodôntico também devia ter sido interrompido neste momento, dado as evidências observadas. Porém, o tratamento ortodôntico prosseguiu e as áreas escleróticas e espessamento do LP continuaram a observar-se passados 3,5 e 4,5 anos do início do tratamento ortodôntico. Este foi descontinuado após 4,5 anos, devido à diminuição de MOD e risco de ONM. No final do tratamento não se observou reabsorção radicular.

O autor defende que o tratamento ortodôntico só devia ter sido começado 3 meses após se descontinuar a toma do BF. Também afirmou que após 3-6 meses da suspensão de BF, o risco de ONM deve diminuir. Assim, neste momento deve-se avaliar, perante a persistência ou não de sinais clínicos e radiográficos suspeitos, a suspensão ou não do tratamento ortodôntico, respectivamente (Zahrowski, 2009).

A paciente 2 descrita por Zahrowski (2009) também fez um tratamento ortodôntico concomitante com a toma de BF (oral). Houve necessidade de extracção de um dente. Durante a toma de BF o fechamento do espaço foi lento e difícil. Porém, após 6 meses de se descontinuar o BF, o MOD foi menos inibido. No entanto, com o decorrer do tratamento ortodôntico observou-se: MOD lento, mobilidade, espessamento do LP e paralelização radicular comprometida.

Na paciente 3 descrita por Zahrowski (2009) houve necessidade de extracção de um dente. Neste caso suspendeu-se a toma de BF oral 3 meses antes da extracção, de acordo com as *guidelines* de prevenção da AAOMS. Planeou-se o recomeço da toma da droga para após o final do tratamento ortodôntico. Observou-se: cicatrização normal no local da extracção; fechamento do espaço (evento explicado pelas concentrações mínimas de BFs na superfície óssea e no sangue, devido à *drug holidays*); e paralelização aceitável, mas não ideal, das raízes. Na ortopantomografia final não se evidenciaram modificações escleróticas e o espessamento do LP estava entre os limites normais. Porém, verificou-se reabsorção radicular moderada, nos incisivos inferiores (evento explicado pela suspensão da medicação, que diminuiu os níveis da droga activa na superfície óssea e poderá ter diminuído a protecção farmacológica contra a reabsorção radicular).

No caso clínico 2 de Rinchuse et al. (2007) a paciente tinha tomado BFs, via intravenosa, previamente ao tratamento ortodôntico. O MOD foi difícil e ocorreu osteonecrose da mandíbula.

As opiniões de vários autores convergem, no que diz respeito à diminuição de recidiva de MOD, com a administração de BFs (Kim et al., 1999). Defendem que a administração de BFs pode produzir uma retenção mais segura, combinada com retenção mecânica, quando se faz expansão mecânica da sutura palatina média (Lee et al., 2001). Este facto sugere a possibilidade de se preservar, com a aplicação de BFs, os resultados da terapia de expansão mecânica da sutura.

Relativamente aos efeitos que a administração de BFs pode produzir na distracção osteogénica mandibular, Pampu et al. (2006 e 2008) observaram e concluíram que o uso de BFs: acelera o processo de remodelação óssea; diminui a osteoporose à volta da região do pino, diminui o período de consolidação, diminui o risco de infecção e permite melhoria funcional da mandíbula. Tekin et al. (2008) reforçou a ideia que a administração de BFs acelera a reparação e formação óssea.

Relativamente aos efeitos adversos originados pelos BFs, consistem na cicatrização óssea comprometida e osteonecrose. A osteonecrose provocada pelos BFs é um efeito que foi descrito pela primeira vez muito recentemente, em 2003, por Marx et al., e como tal ainda não estão bem definidos os seguintes aspectos: incidência, factores de risco, causas, explicação fisiopatológica do desenvolvimento de BON e o tratamento ideal. Em relação à prevenção, são recomendadas várias atitudes por parte do: médico dentista, clínico e paciente.

## **Conclusão**

Os BFs provocam, sistemicamente, uma diminuição até 50% de fracturas ósseas, derivadas da osteoporose reduzindo a morbidade e mortalidade. Também apresentam efeitos benéficos em crianças com doenças ósseas. Este grupo de medicamentos tem propriedades anti-angiogénicas e antineoplásicas.

Os BFs interferem no tratamento ortodôntico, sendo que existe, de forma dose-dependente, inibição do MOD. Este efeito pode ser indesejável, impedindo o êxito do tratamento ortodôntico; por outro lado, pode ser benéfico nos procedimentos de ancoragem, podendo ser vantajoso para o controlo do tratamento ortodôntico.

A administração destes medicamentos, sistémica ou tópica, pode: reduzir a reabsorção radicular associada ao MOD; prevenir recidivas esqueléticas, nos procedimentos que requerem neoformação óssea (ex. expansão maxilar ou distração mandibular), e promover retenção mais segura, após expansão. Relativamente aos efeitos na distração osteogénica mandibular sabe-se que com a administração de BFs, há diminuição do período de consolidação, devido à aceleração da reparação e formação óssea.

Contudo, o tratamento ortodôntico estimula a remodelação do osso alveolar, o que provoca mais absorção e libertação de BFs. Este facto pode aumentar a possibilidade de ONM, especialmente em pacientes que usem aparelhos que exerçam pressão sobre o palato, ou que necessitem de procedimentos cirúrgicos. Assim, constituem efeitos adversos do uso desta droga: cicatrização óssea comprometida e osteonecrose. Tais efeitos provocam morbidade e diminuição de qualidade de vida.

Os ortodontistas devem monitorizar as alterações dos sinais clínicos e radiográficos. Quando se deparam com estas situações, de forma a diminuir a incidência dos efeitos adversos e promovendo a boa execução do tratamento.

São necessários mais estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados, com o objectivo de:

- relacionar o uso de BFs no tratamento de OI em crianças e adolescentes, de forma a conhecer: os efeitos colaterais, a longo prazo, da administração crónica; qual a melhor forma de terapia (medicação, dose e duração de administração ideais) e quais os impactos nocivos. Também se deve verificar se existem efeitos adversos nos fetos das mulheres que fizeram terapia com BFs;
- analisar os efeitos anti-angiogénicos dos BFs;
- averiguar os possíveis efeitos adversos do uso de BFs no tratamento ortodôntico;
- provar que os resultados obtidos em animais se transpõem para humanos. Deste modo, poder-se-ão formular recomendações fidedignas e melhores evidências científicas, de forma a responder a questões como: qual a droga ideal, o método de aplicação, a dose, tempo e via de administração ideais. Quando se responderem a estas questões, poder-se-á, com fundamento científico, adaptar o plano de tratamento adequado às situações singulares de cada paciente, conhecendo os respectivos riscos e benefícios. Desta forma, promover-se-á diminuição dos efeitos adversos, potenciando o uso dos BFs para benefício do tratamento ortodôntico;
- relacionar a prevenção da reabsorção radicular com o uso de BFs, para determinar: tipo ideal de BF, concentração, duração de administração. De forma a potenciar a inibição da reabsorção radicular, reduzindo os efeitos adversos do tratamento ortodôntico, não afectando o MOD;
- avaliar a possibilidade de não ocorrerem recidivas após a expansão mecânica da sutura palatina média, com a administração de BFs;
- avaliar os efeitos positivos que a administração de BFs pode produzir na distracção osteogénica mandibular;
- determinar, com precisão, os locais de cicatrização óssea reduzida, devido à diminuição da função óssea causada pelos BFs.

Os pacientes têm, cada vez mais, histórias de saúde e perfis médicos complexos, e continuam a necessitar de tratamentos ortodônticos. Portanto o ortodontista deve fazer uma história clínica minuciosa, incluindo perguntas específicas do uso de BFs, devendo também fazer um adequado plano de tratamento, tendo em conta os efeitos adversos do uso dos BFs e a acção prolongada (devido ao longo tempo de meia vida).

Devem, também: informar os pacientes dos riscos; aconselhar medidas de prevenção e terapêuticas; avisar que é possível que o tratamento seja prolongado e os resultados estarem comprometidos; obter consentimento informado; permanecer vigilantes perante sinais clínicos e radiográficos alarmantes; manter as informações, sobre os novos medicamentos, actualizadas. Só assim poderão prestar cuidados de saúde óptimos, prevenindo possíveis efeitos adversos.