

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

DÁFINI ZUCHETTO KNAK

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO CLÍNICO**

Porto Alegre

2011

DÁFINI ZUCHETTO KNAK

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS:
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito
para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Marco Antonio Trevizani Martins

Porto Alegre

2011

CIP- Catalogação na Publicação

Knak, Dáfini Zuchetto

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos : revisão de literatura e relato de caso clínico / Dáfini Zuchetto Knak . – 2011.

46 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

Orientador: Marco Antonio Trevizani Martins

1. Odontologia. 2 Osteonecrose. 3. Maxilares. 4. Bisfosfonatos.

I. Martins, Marco Antonio Trevizani. I.Título.

Aos meus pais, que me deram a vida e também todos os subsídios necessários
para chegar até aqui.

A Leonardo Barros Alves (*in memoriam*), por todos os dias que tive a graça de
passar ao teu lado e por tudo que aprendi contigo. Saudades eternas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Senhor e meu melhor amigo. Obrigada por sempre estar presente nas minhas quedas, nas minhas fraquezas, nos sofrimentos, nas alegrias, nas lutas, vitórias e também derrotas. Obrigada por sempre me dar força e ânimo mesmo quando todas as esperanças pareciam ter se esvaído. Sei que principalmente agora, estás ao meu lado. Obrigada por esse presente que tenho honra de receber, é a realização de um sonho muito desejado. Obrigada também por tudo que vi, ouvi e aprendi. Obrigada a Nossa Senhora, que mesmo no seu silêncio, se fez presente em todos os momentos. Agradeço pela graça de viver!

Aos meus pais, Ledi Maria Zuchetto Knak e Claudio Gilberto Knak, que são e sempre foram exemplo de honra e trabalho árduo. Vocês que se doaram por inteiro e renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Foi com vocês que aprendi a valorizar e entender o quão importante são o conhecimento e os estudos. Obrigada em especial ao meu pai, que sempre é o meu melhor companheiro e parceiro em todos os momentos. Obrigada por sempre acreditar e apostar em mim, não sabe o quão essencial isso foi na minha caminhada. Obrigada também por, pacientemente, ter sido um dos meus pacientes mais especiais. Amo muito vocês!

À minha irmã, Giseli Zuchetto Knak, que foi e é meu modelo, minha inspiração e minha principal defensora há 23 anos. Muito do que sou hoje é fruto daquilo que aprendi contigo. Obrigada por todos os ensinamentos e a paciência com a mana caçula.

Ao meu orientador, Prof. Marco Antonio Trevizani Martins, que apareceu como uma luz no fim do túnel quando tudo parecia sem solução. Tua empatia e paciência me trouxeram calma durante a realização desse trabalho. Não tenho palavras para descrever o quanto me ajudou e o quanto essa realização foi fruto do teu empenho também. É uma pessoa ímpar que irei guardar com carinho na minha memória e no meu coração.

À Profa. Carmen Beatriz Borges Fortes, exemplo de mestre, de humildade, de caridade, de pessoa humana. Teu apoio e ajuda durante esse ano fizeram aumentar a minha admiração por ti. Se não fosse por ti, este trabalho certamente não teria se concretizado. Obrigada, obrigada e mais uma vez obrigada!

À Profa. Deise Ponzoni, que foi a primeira a me “apresentar” a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos e me ajudou a me encantar por esse assunto tão interessante e que merece tamanha atenção.

As bibliotecárias Ida Rossi e Eloisa Pfitscher, que, pacientemente, me auxiliaram com a formatação do trabalho segundo as inúmeras e intermináveis regras da ABNT. Agradeço, em especial, à bibliotecária Rejane Raffo Klaes, que muito mais do que uma profissional se tornou uma amiga sempre disposta a ajudar em diversos momentos.

À minha colega Ana Martha Adaime, que foi minha dupla de trabalho de conclusão de curso (TCC) por quase um ano. O Comitê de Ética nos separou, mas a nossa amizade continuará eternamente.

Aos meus colegas de turma que fizeram parte da minha vida durante os últimos cinco anos, principalmente Bruna Genari, Maiara Mundstock Jahnke e Monique Estér Ponte cuja amizade e suporte nunca poderei recompensar.

Ao Grupo Programa de Educação Tutorial (PET), onde aprendi muito mais do que apenas conhecimentos teóricos, em especial à Profa. Susana Maria Werner Samuel.

Aos meus amigos de forma geral, seus sorrisos, abraços, conversas, colos, conselhos, elogios, sugestões foram fundamentais para mim. Obrigada pura e simplesmente pela sua amizade!

Aos meus irmãos do Movimento Cenáculo de Maria que contribuíram grandemente para a realização desse trabalho através de suas significantes orações e de sua torcida. Em especial, ao amigo Guilherme Rosa, que, prontamente, aceitou fazer a revisão desse trabalho. Obrigada por sempre estarem ao meu lado. Vocês são os anjos que Deus colocou na minha vida.

A todas aquelas pessoas que foram como pedras no meu caminho durante a construção do meu TCC. Suas “não-contribuições” me fizeram dar o melhor do meu melhor e me superar cada vez mais. Com essas pedras construirei o pódio da minha vitória.

"Quando morremos, nada pode ser levado conosco,
com a exceção das sementes lançadas por nosso
trabalho e do nosso conhecimento."

Dalai Lama

“Todos esses que aí estão
Atravancando meu caminho,
Eles passarão...
Eu passarinho!”

Mário Quintana

RESUMO

KNAK, Dáfini Zuchetto. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos:** revisão de literatura e relato de caso clínico. 2011. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

Os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos amplamente prescritos no manejo de diversas condições como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e metástase óssea. Essa droga tem proporcionado uma melhora na qualidade de vida de muitos pacientes com comprovada eficácia na limitação da dor e de eventos de origem óssea. Seu mecanismo de ação se dá a partir da redução da reabsorção óssea, estimulação da atividade osteoblástica, assim como da inibição do recrutamento e promoção da apoptose de osteoclastos. Uma forte associação entre o uso de bisfosfonatos e o aparecimento de uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada desde 2003, ocorrendo, majoritariamente em pacientes submetidos à exodontias ou outro tipo de cirurgia onde haja dano do tecido ósseo. No presente estudo, realizou-se uma breve revisão de literatura sobre osteonecrose dos maxilares associado ao uso dos bisfosfonatos e relatou-se a ocorrência de um caso clínico de osteonecrose de mandíbula associada ao uso de Zometa® em um paciente de 74 anos após a realização de exodontia. Na história médica pregressa, o paciente referia diabetes e uma neoplasia de próstata com metástase óssea, sendo tratado com cirurgia e quimioterapia. O manejo terapêutico do paciente envolveu a estabilização da diabetes, procedimento cirúrgico para remoção de tecido ósseo necrosado, utilização de fator de crescimento (plasma rico em plaquetas + cola de fibrina) além da aplicação de laser de diodo (sessão diária por 15 dias no período pós-operatório) para acelerar o reparo da mucosa. Foi instituída a terapia com antibióticos por 9 semanas (Clindamicina® 300 mg, 6/6h). Não há relatos na literatura de um tratamento inteiramente eficaz para essa enfermidade, porém, a associação do uso de antibióticos, a longo prazo, plasma rico em plaquetas e aplicação local de laser de baixa intensidade, parece apresentar os melhores resultados. Tendo em vista a dificuldade do tratamento e o risco representado pelas intervenções cirúrgicas, pacientes que serão submetidos ao uso de bisfosfonatos devem passar por um criterioso exame odontológico e todos os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados previamente ao início da terapia com o medicamento.

Palavras-chave: Odontologia. Osteonecrose. Maxilares. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

KNAK, Dáfini Zuchetto. **Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws**: review and case report. 2011. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

Bisphosphonates are a group of drugs widely prescribed in the management of many conditions such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma, hypercalcemia of malignancy, and bone metastases. This drug has provided an improvement in quality of life of many patients with proven efficacy in limiting pain and skeletal events. Its mechanism of action occurs through the reduction of bone resorption, stimulation of osteoblastic activity, as well as inhibiting the recruitment and promotion of apoptosis of osteoclasts. A strong association between bisphosphonate use and the emergence of a peculiar form of osteonecrosis of the jaw has been reported since 2003, occurring mostly in patients undergoing dental extractions or other surgery where there is damage to the bone. In this study, a brief review of the literature on jaw osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates is presented and a case report about the occurrence of osteonecrosis of the jaw associated with the use of Zometa® in a 74 years old patient after dental extraction. In previous medical history, the patient reported a diabetes and prostate cancer with bone metastases, which was treated with surgery and chemotherapy. The therapeutic management of patient involved the stabilization of diabetes, surgical procedure for removal of necrotic bone, use of growth factor (PRP + fibrin glue) in addition to the application of diode laser (15 applications in postoperatively daily) to accelerate repair of the mucosa. Antibiotic therapy was instituted for 9 weeks (Clindamycin® 300 mg, 6/6h). There are no reports in the literature of a fully effective treatment for this disease, however, the association of the use of antibiotic therapy, long-term use of platelet-rich plasma and local application of low intensity laser, seems to present the best results. Given the difficulty of treatment and the risk posed by surgery, patients that will begin to use bisphosphonates should undergo thorough a dental examination and all necessary surgical procedures should be performed prior to initiation of therapy with the drug.

Keywords: Dentistry. Osteonecrosis. Jaws. Bisphosphonates.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos.....	12
Figura 2 -	Área de osteonecrose no rebordo alveolar inferior esquerdo.....	28
Figura 3 -	Aparelho protetor para a área óssea exposta.....	29
Figura 4 -	Exame clínico com presença de áreas de necrose na mandíbula.....	31
Figura 5 -	Exame radiográfico mostrando áreas radiolúcidas irregulares na região anterior da mandíbula.....	32
Figura 6 -	Corte axial de tomografia computadorizada mostrando áreas hipodensas irregulares na região anterior da mandíbula.....	32
Figura 7 -	Visão do campo operatório.....	33
Figura 8 -	Elementos dentários extraídos.....	33
Figura 9 -	Equipamento utilizado para centrifugar o sangue e separar o plasma rico em plaquetas.....	34
Figura 10 -	Aparelho de laser de baixa potência de diodo utilizado no pós-operatório..	34
Figura 11 -	Exame anatomopatológico.....	35
Figura 12 -	Imagem clínica três meses após o procedimento cirúrgico mostrando duas áreas de osteonecrose remanescente.....	35
Figura 13 -	Imagem clínica seis meses após o procedimento cirúrgico.....	36
Figura 14 -	Imagem radiográfica um ano após o procedimento cirúrgico.....	36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	BISFOSFONATOS (BFs).....	12
2.1.1	Mecanismos de ação	13
2.1.2	Aplicações Terapêuticas.....	14
2.1.3	Tipos de BFs.....	14
2.1.4	Efeitos colaterais do uso dos BFs.....	16
2.2	BISFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS MAXILARES	16
2.2.1	Epidemiologia	17
2.2.2	Diagnóstico	19
2.2.3	Patogênese	20
2.2.4	ONMAB nos maxilares	21
2.2.5	Fatores de risco	21
2.2.6	Sinais clínicos e sintomas	22
2.2.7	Aspectos imagenológicos	22
2.3	MODALIDADES PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS.....	23
2.3.1	Pacientes que irão iniciar o tratamento com bisfosfonatos	23
2.3.2	Pacientes assintomáticos recebendo bisfosfonatos intravenosos (IV).....	25
2.3.3	Pacientes assintomáticos recebendo bisfosfonatos orais.....	26
2.3.4	Pacientes com ONMAB	27
2.3.5	Manejo clínico/cirúrgico conforme estadiamento	29
3	RELATO DE CASO CLÍNICO	31
4	DISCUSSÃO	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe nova de agentes que tem sido cada vez mais recomendada para o uso em pacientes com osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, metástases ósseas e lesões osteolíticas provenientes de mieloma múltiplo (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006; MARTIN; GRILL, 2000).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato (um produto normal do metabolismo humano) que é um potente inibidor dos efeitos de reabsorção óssea. Assim como o pirofosfato, os bisfosfonatos se ligam seletivamente aos cristais de hidroxiapatita do osso e ficam armazenados por longos períodos, prevenindo tanto o crescimento quanto a dissolução desses cristais (MARTIN; GRILL, 2000).

As complicações esqueléticas que ocorrem como resultado de metástases ósseas podem ser associadas com uma morbidade severa. Os bisfosfonatos são medicações importantes que tem tido benefícios significantes para pacientes com câncer, reduzindo essas complicações (RUGGIERO *et al.*, 2006).

Apesar de todos os benefícios da terapia com BFs, essas drogas vêm sendo associadas, desde 2003, a uma complicação debilitante, que afeta quase que exclusivamente os ossos maxilares, denominada osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) (MARX *et al.*, 2005). Essa doença tem sido definida como a presença de exposição óssea (necrose óssea), existente há pelo menos oito semanas em paciente tratado com BFs e que não tenha sido submetido à radioterapia na região (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009). A ONMAB pode permanecer assintomática por várias semanas, meses ou até mesmo anos. Alguns sinais e sintomas podem estar associados com seu desenvolvimento, dentre os quais: dor, mobilidade dental, aumento de volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreção na boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica.

A patogênese da ONMAB não está completamente elucidada, mas a sua ocorrência parece ser o resultado de uma interligação entre metabolismo ósseo alterado pelos BFs, trauma local, aumento da necessidade de reparo ósseo, infecção e hipovascularização (MIGLIORATI, 2005; MIGLIORATI; SIEGEL; ELTING, 2006; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). Os BFs acabam alterando a homeostase óssea de tal forma que a capacidade desse tecido em cicatrizar até mesmo após pequenas injúrias fica comprometida (MELO; OBEID, 2005).

A maioria dos casos de ONMAB ocorre em pacientes que foram submetidos a extrações dentárias ou outro tipo de procedimento cirúrgico, no entanto, uma parcela de pacientes, apresentaram a ocorrência de osteonecrose de forma espontânea (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

A literatura tem mostrado que existem fatores potenciais que podem aumentar o risco de osteonecrose em pacientes que recebem bisfosfonatos incluindo: quimioterapia, terapia concomitante com corticóides, a dose cumulativa de bisfosfonatos, a duração da terapia, a presença de comorbidades médicas e dentárias, doenças infecciosas, trauma dental, a pré-existência de uma doença dental e a realização de procedimentos dentários invasivos. Ocasionalmente, outros fatores de risco concomitantes podem estar presentes de forma não aparente, sendo necessário um maior número de investigações sobre a relação entre ONMAB e os bisfosfonatos (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006).

O tratamento da ONMAB é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Visto que o tratamento dessa condição se apresenta como um procedimento difícil, o foco do manejo desses pacientes deve estar sempre na prevenção, tendo como objetivo principal a eliminação de quadros infecciosos orais antes da terapia com BFs ter sido iniciada e a prevenção de traumas em boca após o início do uso desses medicamentos (LANDESBERG *et al.*, 2008; MIGLIORATI, 2005; MIGLIORATI; SIEGEL; ELTING, 2006).

Por outro lado, os benefícios clínicos confirmados pelo uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer superam os riscos potenciais de desenvolvimento de ONMAB. Mesmo que haja o desenvolvimento de ONMAB, o seu manejo com intervenções conservadoras pode prover ao paciente uma vida sem dor e a manutenção da função normal ou quase normal (RUGGIERO *et al.*, 2006).

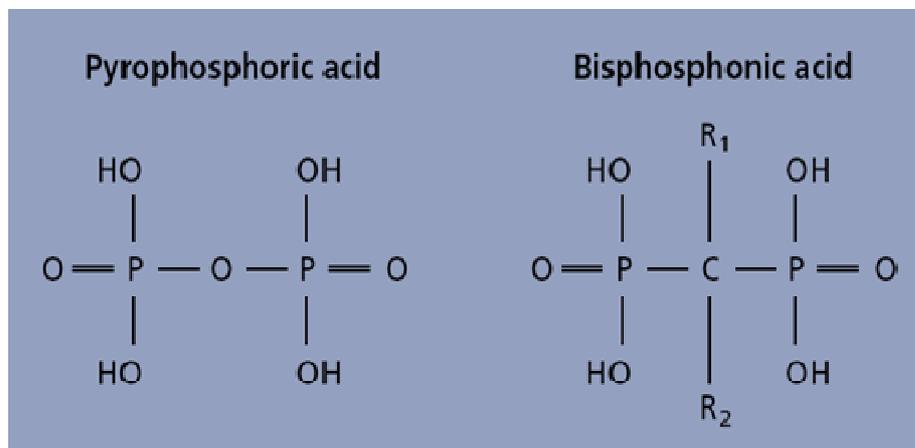
2 REVISÃO DE LITERATURA

Os bisfosfonatos são potentes agentes redutores da reabsorção óssea que tem provado aumentar a densidade mineral óssea e diminuir fraturas em pacientes com osteoporose (BROWN, 2003). Indiscutivelmente, os BFs estão associados à melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes portadores de metástases ósseas e com osteoporose severa. Sendo assim, vem sendo prescritos em larga escala em todo o mundo e estima-se que mais de três milhões de pacientes com câncer, no mundo, tenham recebido tratamento com BFs intravenosos desde sua introdução. Adicionalmente, um grande número de pacientes faz uso de BFs orais para o tratamento de osteoporose pós-menopausa e induzida por glicocorticóides (COLEMAN, 2004; ROSEN, 2004; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

2.1 BISFOSFONATOS (BFS)

Os bisfosfonatos (*bisphosphonic acid*) são análogos aos pirofosfatos (*pyrophosphoric acid*) endógenos, não-metabolizados, que são capazes de se depositar no osso e inibir a função osteoclástica. Nos BFs, o átomo de oxigênio central é substituído por um átomo de carbono (Figura 1), para fazer a ligação P-C-P, que é responsável por uma maior afinidade desses compostos pelo osso, tornando esses fármacos eficientes inibidores da atividade osteoclástica (RODAN; RESZKA, 2002). A formação da estrutura P-C-P torna os BFs resistentes à atividade da fosfatase e promove sua ligação à matriz óssea mineralizada.

Figura 1- Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos



Fonte: MARTIN, GRILL, 2000

2.1.1 Mecanismos de ação

Os BFs podem ser administrados tanto pela via oral quanto pela via intravenosa. Cerca de 20-80% dos bisfosfonatos são rapidamente absorvidos pelo osso e o restante é em seguida excretado através da urina, sendo que a meia vida dos BFs na circulação é pequena (0,5 a 2 horas). A deposição no osso se dá nos sítios de formação e reabsorção óssea. Após ocupar o osso e produzir o seu efeito, os BFs se mantêm armazenados no tecido ósseo, tendo, por isso, uma meia vida bastante longa (provavelmente diversos anos) (RUSSELL, 2011). Uma vez internalizados pelos osteoclastos, os BFs promoverão alterações de vários processos bioquímicos envolvidos na função osteoclástica.

A acentuada seletividade dos BFs pelo tecido ósseo (maior do que pelos outros tecidos do organismo) é a base do seu valor na prática clínica (RUSSELL, 2011). Os BFs afetam o remodelamento ósseo em vários níveis, apesar dos mecanismos exatos ainda não terem sido completamente esclarecidos (HEWITT; FARAH, 2007). No nível tecidual, os BFs inibem a reabsorção óssea, diminuindo o seu remodelamento, podendo alterar o grau de formação óssea. A absorção dos BFS pelas superfícies minerais do osso os leva a um contato muito próximo com os osteoclastos (RUSSELL, 2011). No nível celular, os BFs alteram os osteoclastos, inibindo sua função de várias maneiras, tais como: inibição da formação e/ou recrutamento de osteoclastos a partir de células precursoras imaturas (HUGHES et al., 1989; RUSSELL, 2011), diminuição do tempo de vida dos osteoclastos (HUGHES et al., 1995), na sua diferenciação (RUSSELL, 2011) e inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea (MURAKAMI et al., 1995). No nível molecular, tem se evidenciado que os BFs modulam as funções dos osteoclastos através da interação com seus receptores de superfície ou com enzimas intracelulares (ROELOFS et al., 2006; SAHNI et al., 1993).

A ação dos BFs sobre as células tumorais está relacionada com indução de apoptose, inibição da adesão e da invasividade de células tumorais, intervindo no processo metastático, na secreção de fatores de crescimento e de citocinas (VASCONCELLOS; DUARTE; MAIA, 2004).

A respeito da angiogênese, foi demonstrado que o zoledronato é um potente inibidor desse processo (WOOD et al., 2002), isso porque essa droga inibe in vitro a proliferação de células endoteliais humanas, reduzindo o brotamento de vasos em anéis aórticos cultivados.

2.1.2 Aplicações Terapêuticas

Tendo em vista sua ação inibidora da reabsorção óssea, os BFs se apresentam como uma das principais drogas do protocolo de tratamento de hipercalcemia em pacientes com lesões metastáticas associadas ao mieloma múltiplo e tumores sólidos incluindo os de mama, próstata e pulmão. Além disso, têm sido indicados para doença de Paget, osteogênese imperfeita e osteoporose (COLEMAN, 2004; ROSEN, 2004; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

A hipercalcemia (aumento de cálcio no sangue) resulta usualmente de uma reabsorção óssea excessiva e da liberação de cálcio na circulação. Essa condição é secundária à metástase óssea maligna ou hiperparatireoidismo. Os pacientes podem apresentar, clinicamente, sinais como confusão, anorexia, dor abdominal, dor muscular e fraqueza. Se não tratada, a hipercalcemia pode progredir, pela desidratação, para falência renal e morte. A utilização de bisfosfonatos rapidamente normaliza os níveis de cálcio séricos na grande maioria dos pacientes, independentemente da etiologia da doença (CHENG *et al.*, 2005).

Os BFs são utilizados em pacientes com câncer de forma a ajudar no controle da perda óssea resultante de lesões metastáticas esqueléticas (ROGERS; WATTS; RUSSELL, 1997). Em pacientes com osteoporose, os BFs atuam contendo a perda e aumentando a densidade óssea, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda óssea (MIGLIORATI *et al.*, 2005a; WATTS, 1998). De forma geral, os bisfosfonatos melhoram a qualidade de vida de pacientes que sofrem de reabsorção óssea anormal por reduzir o número de fraturas patológicas e a dor óssea (CHENG *et al.*, 2005).

2.1.3 Tipos de BFs

Atualmente, existem 10 tipos de bisfosfonatos (etidronato, clodronato, tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato, olpadronato e neridronato) que estão registrados para diversas aplicações clínicas em vários países (RUSSELL, 2011).

Os BFs podem ser divididos em dois subgrupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio, e em três gerações que estão relacionadas com a potência do medicamento. A primeira geração de BFs inclui o etidronato; a segunda compreende o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração possui uma cadeia cíclica, cujos representantes são o risedronato e o zoledronato (RUSSELL, 2011).

Após o sucesso clínico obtido com o uso do etidronato na década de 70 e 80, bisfosfonatos com uma ação antirreabsortiva mais potente foram sintetizados. O pamidronato e o alendronato mostraram uma potência de 10 a 100 vezes maior do que o etidronato. Os BFs mais potentes são o risendronato e o zoledronato, que são até 10000 vezes mais potentes que o etidronato. Ou seja, as propriedades antirreabsortivas dos bisfosfonatos aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações da droga como podemos ver na Tabela 1 (RUSSELL, 2011; MARTIN; GRILL, 2000).

Tabela 1 – Características do Diferentes Tipos de Bisfosfonatos

	Indicação Principal	Dose	Rota	Potência Relativa *	Presença de Nitrogênio
Etidronato (Didronel)	Doença de Paget	300-750 mg por dia durante 6 meses	Oral	1	Não
Tiludronato (Skelid)	Doença de Paget	400 mg por dia durante 3 meses	Oral	50	Não
Alendronato (Fosamax)	Osteoporose	10 mg/dia 70 mg/semana	Oral	1000	Sim
Risedronato (Actonel)	Osteoporose	5 mg/dia 35 mg/ semana	Oral	1000	Sim
Ibandronato (ONMABiva)	Osteoporose	2,5 mg/ dia 150 mg/ mês 3 mg a cada 3 meses	Oral IV	1000	Sim
Pamidronato (Aredia)	Metástase óssea	90 mg/3 semanas	IV	1000 5000	Sim
Zoledronato (Zometa, Reclast)	Metástase óssea Osteoporose	4 mg/ 3 semanas 5 mg/ ano	IV	10000 +	Sim

Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2009

* Relativa ao Etidronato

Os bisfosfonatos denominados intravenosos são os utilizados em pacientes oncológicos (por serem mais potentes) e os de uso oral para o tratamento de outras doenças que ocasionam lise óssea, dentre elas a osteoporose. Se bem tolerado, não é incomum que os pacientes mantenham esta terapia indefinidamente (BERENSON, 2002).

2.1.4 Efeitos colaterais do uso de BFs

Os BFs são drogas geralmente bem toleradas e associadas a efeitos colaterais mínimos quando administradas por curtos períodos, porém não é incomum que os pacientes mantenham essa terapia por um longo tempo. Quando comparada a outras formas de terapias para câncer, a gravidade de eventos adversos relacionados à terapêutica com BFs são geralmente leves e pouco freqüentes, por isso os benefícios do tratamento com qualquer BF quase sempre superam os riscos. Os efeitos colaterais, por sua vez, são influenciados principalmente pela via de administração.

Apesar de todos os benefícios da terapia com bisfosfonatos, essas drogas vêm sendo associadas, desde 2003, a uma debilitante complicação que afeta exclusivamente os ossos da mandíbula e da maxila denominada de osteonecrose dos maxilares (MARX *et al.*, 2003; MARTINS *et al.*, 2009; SANNA *et al.*, 2005).

Desde então, estudos clínicos têm documentado um número considerável de casos de necrose óssea sobre a maxila e mandíbula, que sugerem uma associação entre o seu aparecimento com a utilização de BFs (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006; MIGLIORATI, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; SARIN; DEROSI; AKINTOYE, 2008).

O número crescente de ONMAB levou o fabricante dos principais tipos de BFs (Novartis Farmacêutica, East Hanover, NJ, EUA) a alertar os pacientes sobre esse importante efeito colateral da administração dessa medicação a longo prazo (MEDWATCH, 2005).

2.2 BISFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Em 2003, Marx foi o primeiro a descrever uma série de 36 casos de osteonecrose não responsiva a tratamento cirúrgico ou medicamentoso detectadas em pacientes que estavam realizando terapia com bisfosfonatos (Pamidronato e Zoledronato), definindo essa condição

como um sério efeito adverso do qual ainda não se tinha conhecimento ou relatos na literatura (MARX, 2003).

A queixa dos pacientes se refere à dificuldade na mastigação e dor nos maxilares. A aparência clínica simula abscessos dentais, trauma por uso de prótese e osteomielite. A biópsia da área envolvida apresenta lacunas necróticas com infiltração de linfócitos e histiócitos (SANNA *et al.*, 2005; MARX, 2003). As lesões são persistentes e não respondem às modalidades tradicionais de tratamento como curetagem, antibioticoterapia ou terapia com oxigênio hiperbárico. A presença dessas lesões complica a manejo oncológico, nutricional e oral dos pacientes afetados (MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

Contudo, devemos nos atentar para não confundir esse fenômeno com outras formas de exposição óssea nos maxilares ou com as várias formas de osteonecrose encontradas nos ossos longos. O tipo mais comum de osteonecrose encontrada nos maxilares é a osteorradionecrose, que é conhecida por grande parte dos profissionais da Medicina e da Odontologia. Essa condição é resultante da transferência de uma alta energia linear provinda da radioterapia que lisa as populações de células-tronco, osteoblastos e células endoteliais vasculares, produzindo um osso avascular e necrótico. Também bastante conhecida, mas ocorrendo em menor proporção, é a osteonecrose dos maxilares relacionada à osteomielite, que é resultante da trombose de pequenos vasos sanguíneos do osso causando a morte de osteócitos e osteoblastos (MARX *et al.*, 2005; MARX, 1983; MARX; JOHNSON, 1987).

A incidência de exposição óssea de forma espontânea ocorre pelo fato de a mucosa oral possuir uma pequena espessura - já que a maioria desses casos ocorre na superfície lingual na região posterior da mandíbula, uma área conhecida por possuir uma mucosa fina (MARX, 2003) e aporte sanguíneo limitado.

2.2.1 Epidemiologia

Apenas nos Estados Unidos da América, todos os anos, cerca de 30 milhões de prescrições de BFs são feitas. Estima-se que pamidronato e zoledronato já tenham sido utilizados em mais de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo (ESTILO *et al.*, 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2005b).

Desde 2003, uma associação entre o uso dos BFs endovenosos e casos de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada por vários estudos (CARTER; GOSS; DOECKE, 2005; MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003; SCHWARTZ, 2004; SILVERMAN; LANDESBURG,

2009). Inicialmente essa complicação foi considerada extremamente rara, mas durante um curto período de tempo um número crescente de casos tem sido descrito na literatura.

Dados epidemiológicos de prevalência não podem ser avaliados até o momento, porém os estudos têm mostrado que na terapia com BFs endovenosos em pacientes com mieloma múltiplo estima-se que 1,8 % a 12,8 % dos pacientes desenvolvam ONMAB (ESTILO et al., 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2005b).

Durie, Katz e Crowley (2005) conduziram um estudo com auxílio da internet, do qual participaram 904 pacientes com mieloma, sendo que destes 62 tinham o diagnóstico de ONMAB e 54 tinham a suspeita de ter a doença. Desses pacientes, 71% haviam recebido tratamento com zoledronato e 29% com pamidronato. Nesse estudo, após 36 meses de tratamento, 10% dos pacientes que receberam zoledronato e 4% dos tratados com pamidronato desenvolveram ONMAB. O tempo para o aparecimento da ONMAB foi em média de dezoito meses para o zoledronato e seis anos para o pamidronato.

Barnias et al. (2005), conduziu um estudo avaliando a ocorrência e os fatores de riscos associados à ONMAB. O desenvolvimento dessa condição ocorreu em 6,7% dos pacientes, a média de infusões foi de 35 e o tempo médio de exposição aos bisfosfonatos foi de 39.3 meses comparado com 15 infusões e 19 meses de exposição dos pacientes que não desenvolveram osteonecrose. A incidência de ONMAB aumentou em 1,5% nos pacientes tratados por 4 a 12 meses e em 7,7% nos que foram tratados por 37 a 48 meses. Todos os pacientes que desenvolveram essa condição, com exceção de dois, possuíam uma história de procedimentos dentário invasivo no último ano ou uso de próteses.

Em 2005, a indústria farmacêutica Novartis relatou que o risco de desenvolvimento de ONMAB era de um em dez mil pacientes (NOVARTIS FARMACÊUTICA CORPORATION, 2005).

Woo, Hellstein e Kalmar (2006) revisando 368 casos de osteonecrose de mandíbula constataram que 4% dos pacientes recebiam BFs para tratamento de osteoporose, enquanto 91% apresentavam mieloma múltiplo, câncer de próstata ou de mama. De acordo com esses autores, tendo em vista o aumento do conhecimento sobre essa condição, com um maior tempo de exposição aos BFs e maior acompanhamento dos pacientes, espera-se que a incidência de ONMAB aumente.

A incidência de ONMAB em pacientes portadores de osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita ou artrite reumatóide é bastante rara. Através de dados fornecidos pelo fabricante do alendronato (Merck), a incidência de ONMAB foi calculada em 0,7 a cada

100.000 pessoas por ano de exposição (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009).

Coleman et al. (2008) relatou que, desde os primeiros casos descritos durante estes 5 anos, mais de 1.000 outros foram registrados pelas autoridades reguladoras em todo o mundo, e o número de casos vem aumentando.

2.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos deve ser realizado levando-se em consideração a observação da história do paciente e a presença de todas as seguintes características:

- a) Tratamento atual ou prévio com bisfosfonatos;
- b) Osso exposto na região maxilofacial persistente por mais de oito semanas;
- c) Sem história de radioterapia nos maxilares.

É importante salientar que pacientes em risco de desenvolver essa condição ou que já a apresentam, possuem também outras comorbidades comuns que não devem ser confundidas com ONMAB. Algumas dessas comorbidades, que podem levar a um diagnóstico errôneo, são: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cáries e patologias periapicais (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009).

Tabela 2 – Pontos a serem checados pelos cirurgiões dentistas sobre a história médica

Você possui alguma doença óssea?	
<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose - Doença de Paget - Câncer com metástase óssea (mama, próstata, fígado, rins, pulmão) - Mieloma Múltiplo - Outras condições ósseas 	
Você está em tratamento com algum tipo de bisfosfonato?	
<i>Bisfosfonato que contém Nitrogênio</i>	<i>Bisfosfonato que não-contém Nitrogênio</i>
Alendronato (Fosamax®)	Etidronato
Risedronato (Actonel®)	Cloronato
Pamidronato (Aredia, Pamisol®)	Tiludronato
Zoledronato (Zometa®)	

Fonte: CHENG *et al.*, 2005

Portanto, o diagnóstico da ONMAB deve se basear na história médica e odontológica de cada paciente assim como na observação clínica de sinais e sintomas associados a essa patologia (MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

2.2.3 Patogênese

O osso é um tecido dinâmico que se remodela constantemente. A manutenção da saúde do tecido ósseo depende do balanço entre a reabsorção óssea e a formação de matriz óssea mineralizada, realizadas respectivamente pela atividade osteoclástica e osteoblástica. De modo geral, o osso antigo e não funcional é reabsorvido pelos osteoclastos e um novo osso é formado pelos osteoblastos (CHENG *et al.*, 2005).

Os osteoblastos e os osteócitos têm uma vida média de apenas 150 dias. Se, uma vez tendo ocorrido a sua morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam as citocinas da proteína morfogênica óssea e do fator de crescimento semelhante à insulina para induzir novos osteoblastos das populações de células-tronco, o osso se torna acelular e necrótico. Os pequenos capilares presentes no interior do osso envolvem e o osso se torna avascular. Um colapso espontâneo da mucosa de revestimento, alguma forma de injúria ou uma cirurgia invasiva nos maxilares geralmente levam o osso necrótico a ficar exposto ao ambiente bucal, impedindo a cicatrização (MARX *et al.*, 2005).

Tipicamente, a cicatrização de uma porção de osso exposto (por exemplo, o alvéolo dentário) na presença de uma microbiota normal ocorre de forma rápida e sem complicações. Porém, se o potencial de cicatrização ou se o suprimento vascular dos maxilares estiver comprometido tanto por radioterapia quanto por outros agentes ou por processo patológico, então, a menor injúria ocorrida nesses sítios aumenta o risco de osteonecrose e de uma possível osteomielite secundária (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). A necessidade de reparo ósseo aumenta bastante quando há uma infecção nos maxilares ou quando há a realização de exodontias ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos (MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

Estudos da ação dos bisfosfonatos sobre as células epiteliais mostraram uma interferência na proliferação do epitélio de revestimento, indicando que o efeito dos medicamentos sobre esse tecido pode induzir a alteração de reparo tecidual e fazer parte da fisiopatologia da ONMAB (LANDESBERG *et al.*, 2008).

Resumidamente, a ONMAB ocorre como resultado de uma complexa interação entre metabolismo ósseo, trauma local, demanda aumentada por reparo ósseo, infecção e

hipovascularização (MIGLIORATI *et al.*, 2005a). O conhecimento dos fatores iniciadores da ONMAB oferece meios de prevenção da exposição óssea uma vez tendo sido iniciada a terapia com bisfosfonatos (MARX *et al.*, 2005).

2.2.4 ONMAB nos maxilares

Os maxilares são os únicos ossos do organismo afetados pela osteonecrose associada ao uso de BFs. O ambiente único da cavidade oral poderia explicar o porquê da maxila e da mandíbula estarem exclusivamente envolvidas. Somente na cavidade oral os ossos podem ficar expostos ao ambiente externo, por exemplo, via órgão dentário, que frequentemente apresenta inflamação periodontal, abscessos apicais e periodontais, tratamento de canal e outras patologias que aumentam a demanda da taxa de remodelamento ósseo (MARX, 2003).

Pelo fato de os maxilares possuírem um grande aporte sanguíneo (comparado com outros ossos do corpo humano) e uma alta taxa de remodelamento ósseo relacionado tanto as suas atividades diárias quanto a presença dos elementos dentários (que fazem com que seja obrigatória a remodelação óssea ao redor do ligamento periodontal), sabe-se que os bisfosfonatos se concentram em grandes quantidades na região bucomaxilofacial. Além disso, doenças crônicas e tratamentos dentários invasivos, a presença de uma camada muito fina de mucosa recobrimdo o osso e essa alta concentração de bisfosfonatos nessa região anatômica faz com que essa condição se manifeste apenas nos maxilares (MARX *et al.*, 2005). Quando, por exemplo, extrações dentárias são realizadas nesses pacientes, o osso exposto com uma capacidade comprometida de cicatrização não consegue enfrentar a presença da microbiota oral. Deve ser notado que todos os outros ossos do esqueleto estão cercados pelo tecido mole e isso os protege da microbiota residente (CHENG *et al.*, 2005).

2.2.5 Fatores de risco

O exato mecanismo que leva a indução da ONMAB ainda não foi claramente elucidado, entretanto, há fatores de risco conhecidos que são classificados em sistêmicos e locais. Entre os fatores de risco sistêmicos podemos citar a presença de diabetes, tipo de tumor e estágio da doença, extensão do envolvimento ósseo, a saúde geral do paciente, o grau de imunossupressão, histórico de transplante de células tronco e os medicamentos que estão em uso ou que já foram utilizados pelo paciente (como quimioterápicos e corticóides). Fatores de risco locais incluem o estado da saúde bucal, presença de infecção (aguda ou crônica),

história de radioterapia e presença de mieloma ou metástase no sítio da ONMAB (MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

Segundo um estudo de Barnias et al. (2005), o tempo de exposição ao medicamento e o número de infusões realizadas são os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento da ONMAB, sendo que o tempo médio de exposição aos bisfosfonatos pelos pacientes que desenvolveram a condição foi quase que duas vezes maior do que aqueles que não a desenvolveram.

2.2.6 Sinais clínicos e sintomas

A ONMAB pode permanecer assintomática por diversas semanas ou meses e caracterizada clinicamente por presença de osso exposto na cavidade oral. Essas lesões tipicamente se tornam sintomáticas quando esses sítios se tornam secundariamente infectados ou se ocorre um trauma sobre o tecido mole saudável circundante (por causa da superfície irregular do osso exposto) e ele se torna inflamado (RUGGIERO *et al.*, 2006; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

Os sinais e sintomas da ONMAB incluem dor localizada, inchaço e inflamação do tecido mole, mobilidade dentária, ulcerações e osso exposto. Esses sintomas ocorrem mais comumente no local onde foi realizada extração dentária ou outra intervenção cirúrgica anteriormente, mas pode ocorrer também de forma espontânea. Alguns pacientes podem apresentar queixa de “dormência” e várias outras disestesias (RUGGIERO *et al.*, 2006; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). Há relatos na literatura de casos de esfoliação espontânea de dentes que estavam no local da osteonecrose, mostrando a grande destruição ocorrida nesses sítios (MELO; OBEID, 2005).

As manifestações objetivas podem ocorrer antes da apresentação clínica incluindo uma repentina mudança na saúde do periodonto e dos tecidos mucosos, falha na cicatrização da mucosa oral, dor oral sem causa diagnosticada, perda de dentes ou infecção de tecido mole. A apresentação clínica da ONMAB representa um espectro de sintomas, sinais e severidades, desde relativamente assintomáticos até lesões bastante severas (RUGGIERO *et al.*, 2006).

2.2.7 Aspectos imagenológicos

Caso haja suspeita de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, devem ser realizados exames imagenológicos como radiografia panorâmica e tomografia

computadorizada a fim de se descartar outras causas (por exemplo, cistos, dentes impactados ou doença metastática). As mudanças percebidas nas imagens radiográficas, tanto nos primeiros estágios quanto nos mais avançados, mimetizam a patologia periapical, osteomielite ou doença metastática óssea. Os sinais radiográficos sugestivos de ONMAB mais comumente envolvem osteólise consistente com perda óssea. Radiografias intra-orais podem também ser utilizadas para oferecer melhores detalhes e mostrar mudanças ósseas mais sutis. No entanto, alterações radiográficas observadas em pacientes com ONMAB tratados com bisfosfonatos são geralmente sutis nos primeiros estágios da doença e podem ser difíceis de ser detectadas. Inicialmente, mudanças radiográficas minimamente detectáveis são observadas. Com o tempo, e conseqüentemente com a paralisação da remodelação óssea, as imagens radiográficas eventualmente mostram alterações radiolúcidas (RUGGIERO *et al.*, 2006; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

2.3 MODALIDADES PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS

Para que haja uma melhor compreensão e para facilitar o entendimento das modalidades terapêuticas e preventivas, podemos dividi-las através das características apresentadas pelos pacientes: aqueles que irão iniciar o tratamento com bisfosfonatos, pacientes assintomáticos recebendo BFs intravenosos (IV), pacientes assintomáticos recebendo BFs orais e pacientes com ONMAB.

2.3.1 Pacientes que irão iniciar o tratamento com bisfosfonatos

Assim que o médico oncologista responsável pelo caso realizar a prescrição da terapia com BFs, o paciente deve ser encaminhado para um cirurgião-dentista com experiência nesses casos ou para um cirurgião bucomaxilofacial para a realização de um exame clínico com urgência. A troca de informações entre o médico e o dentista se faz crucial e o início da terapia com BFs deve ser adiado até que os tratamentos dentários e as cirurgias orais sejam finalizados de modo que a saúde oral esteja otimizada. No mínimo, o exame de rotina deve consistir em exame clínico e exames imagenológicos (como radiografia panorâmica e radiografia periapical, quando indicadas) a fim de se detectar potenciais infecções dentárias e periodontais (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

O objetivo do tratamento dentário nesses casos é a eliminação de focos infecciosos e a prevenção da necessidade de procedimentos invasivos a médio e longo prazo. Se o início da terapia com bisfosfonatos puder ser brevemente adiado sem que haja riscos de complicações ósseas ou complicações relacionadas à hipercalcemia, a extração de dentes com um prognóstico ruim ou que não possam ser restaurados, cirurgias periodontais, tratamento endodôntico e outras cirurgias devem ser finalizadas para que os tecidos possam cicatrizar completamente antes da terapia com BFs iniciar. Além disso, o tratamento dentário deve incluir controle de cáries, restaurações dentárias e a confecção de próteses - caso o paciente faça uso de próteses totais ou próteses parciais removíveis, é importante que se examine as áreas de trauma da mucosa, especialmente ao longo da região do rebordo lingual. Os benefícios ou riscos do adiamento da terapia com BFs nessas circunstâncias clínicas ainda não foram sistematicamente avaliados, portanto, a decisão a respeito desse manejo deve ficar a cargo do oncologista em consulta com o cirurgião bucomaxilofacial ou outro dentista especialista. Esses pacientes não devem ser considerados como candidatos a colocação de implantes dentários que não possuam attachment no epitélio crevicular, pois isso predisporia esses pacientes a uma exposição óssea (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006).

Dentes impactados que estiverem completamente recobertos por osso ou por tecido mole não devem ser perturbados, mas, quando houver comunicação com o ambiente bucal, a remoção deve ser realizada com um período de cicatrização de um mês. De forma similar, pequenos túrus na região lingual não requerem remoção, a não ser se forem grandes, multilobulados ou na região da linha média palatina com cobertura de uma fina mucosa, assim sendo, recomenda-se a sua remoção um mês antes do início da terapia com BFs (MARX *et al.*, 2005).

A cobertura com antibiótico profilático para procedimentos dentários não invasivos não é requerida, mas é recomendada para procedimentos invasivos, sendo a penicilina a droga de escolha. Como regra geral, se o paciente necessitar apenas tratamentos não invasivos como profilaxia, aplicação de flúor tópico, restaurações, e confecção de dentaduras e assim por diante, a terapia com BFs não deve ser adiada. Se o paciente necessitar de procedimentos invasivos como extrações dentárias, cirurgia periodontal ou tratamento endodôntico, o início da terapia com BFs deve ser adiado em um mês para permitir tempo suficiente para a recuperação e cicatrização óssea (MARX *et al.*, 2005).

Faz-se particularmente importante a educação do paciente quanto à necessidade da manutenção de uma excelente higiene bucal e a comunicação do aparecimento de sintomas de forma oportuna. Pacientes que tiverem iniciado terapia antineoplásica e terapia com BFs

devem realizar um programa de avaliações periódico rigoroso dos tecidos orais moles e duros. A frequência dessas avaliações é deixada para o discernimento do dentista responsável pelo caso, mas recomenda-se que seja realizada a cada três ou quatro meses, dependendo da quantidade de fatores de risco concomitantes e da saúde bucal em geral. De preferência, os próprios oncologistas deveriam realizar uma inspeção visual breve da cavidade oral na primeira consulta e em cada reconsulta a fim de detectar áreas de necrose ou exposição óssea (RUGGIERO *et al.*, 2006).

2.3.2 Pacientes assintomáticos recebendo bisfosfonatos intravenosos (IV)

Médicos oncologistas devem considerar o encaminhamento de todos os seus pacientes que já estiverem em uso de bisfosfonatos IV ao dentista ou ao cirurgião bucomaxilofacial para realização de exame clínico. Os profissionais da Odontologia devem realizar uma avaliação cuidadosa da cavidade oral, observando a presença de exposição óssea nas áreas mais comumente afetadas e evidências radiográficas de osteólise, osteoesclerose, espessamento da membrana nos espaços periodontais ou envolvimento de regiões de furca (MARX *et al.*, 2005).

A profilaxia dental e aplicação tópica de flúor devem ser consideradas e as extrações dentárias ou qualquer procedimento que possa levar a injúria óssea devem ser evitados se possível. Se algum dente não puder ser restaurado devido à amplitude da lesão cariada, o tratamento do canal e a amputação da coroa dentária são opções melhores do que a remoção do dente. De forma similar, dentes que apresentarem mobilidade grau um ou dois, devem ser esplintados ao invés de extraídos. Se a mobilidade apresentada for de grau três ou mais ou se houver presença de abscesso periodontal, há uma forte probabilidade de a ONMAB já estar presente e o abscesso ou tecido de granulação estar meramente recoberto o osso exposto. Nessas situações, a remoção do dente e a cobertura com antimicrobianos é o único recurso (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006; AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009).

Cirurgias eletivas nos maxilares, como a extração de terceiros molares ou de tórus, cirurgia periodontal ou a colocação de implantes é fortemente desencorajada nesse momento. A utilização de dentaduras é aceitável, mas a prótese deve ser examinada quanto a áreas que possam induzir a injúrias no tecido mole, especialmente a mucosa que recobre o tecido ósseo, como áreas de pressão excessiva ou de fricção, e a realização de ajustes e de reembasamento

com condicionadores de tecidos se faz necessário (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006).

A importância da manutenção de uma excelente higiene oral a fim de reduzir o risco de infecções dentárias e periodontais deve ser fortemente enfatizada ao paciente. Profilaxias dentárias de rotina devem ser realizadas de forma cuidadosa, com ênfase em se evitar injúrias aos tecidos moles (RUGGIERO *et al.*, 2006).

2.3.3 Pacientes assintomáticos recebendo bisfosfonatos orais

Os pacientes que fazem uso da terapia com bisfosfonatos pela via oral também estão em risco de desenvolver ONMAB, mas em um grau menor se comparados aos que utilizam a terapia por via intravenosa. A osteonecrose pode se manifestar espontaneamente ou após a ocorrência de traumas mínimos. Em geral, esses pacientes apresentam manifestações menos severas de osteonecrose e respondem mais prontamente às modalidades terapêuticas empregadas. Cirurgias dentoalveolares eletivas não parecem estar contra-indicadas para esse grupo, porém, é recomendado que seja adequadamente esclarecido ao paciente a existência do pequeno risco de uma cicatrização óssea comprometida. A utilização de marcadores dos níveis de turnover ósseo, chamados de C-terminal telopeptide (CTX), tem se mostrado uma ferramenta auxiliar adicional como guia para as decisões de tratamento em pacientes que utilizam bisfosfonatos orais. A eficácia de se utilizar um marcador sistêmico do turnover ósseo para avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares em pacientes de risco requer mais pesquisas antes de ser considerada uma ferramenta segura (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006; MIGLIORATI *et al.*, 2005b; MARX *et al.*, 2005; MARX; CILLO; ULLOA, 2007; RUGGIERO *et al.*, 2004).

O risco de ONMAB parece estar associado ao aumento da duração do tratamento com bisfosfonatos orais, por exemplo, mais de três anos. Contudo, o nível das evidências científicas ainda não é forte, sendo necessários mais estudos para confirmar essa associação (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009).

2.3.4 Pacientes com ONMAB

Quando o oncologista ou o dentista identifica a presença de osso exposto nos maxilares, o paciente deve ser encaminhado ao cirurgião bucomaxilofacial, que pode melhor informá-lo a respeito da natureza e comum irreversibilidade do osso exposto além de coordenar o tratamento em consonância com o oncologista de forma a otimizar o manejo desses pacientes (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006).

Tentativas de realização de curetagens, cobertura do osso com retalhos ou procedimentos de recontorno ósseo têm se mostrado contraproducentes e tem levado a uma maior exposição óssea, piorando os sintomas e aumentando o risco de fratura patológica dos ossos maxilares. Tais procedimentos devem apenas ser considerados em casos refratários ao manejo não-cirúrgico e na presença de sintomas persistentes. Ainda assim, esses procedimentos trazem consigo um risco de maior exposição óssea, piora dos sintomas e deformidades. No osso exposto por uso de bisfosfonatos, todo o osso se encontra afetado. Dessa forma não pode ser curetado a fim de se encontrar uma margem óssea viável. Esses procedimentos têm trazido como resultado uma quantidade maior de exposição óssea e seqüelas decorrentes desse tratamento (MARX *et al.*, 2005).

O oxigênio hiperbárico, que tem se mostrado eficaz no tratamento da osteorradiocrose por estabelecer o gradiente de oxigênio, também não tem mostrado benefícios no tratamento de pacientes com exposição óssea causada pelo uso de bisfosfonatos. O mecanismo da necrose óssea nessas duas doenças é totalmente diferente. Por causa da longa meia vida desses medicamentos e sua grande eficácia em estabilizar metástases depositadas no osso, não há razão absoluta para se descontinuar a terapia com bisfosfonatos. No entanto, se não houver indicação relacionada ao câncer para a terapia contínua com bisfosfonatos ou se a indicação original tiver sido resolvida, há razões para o oncologista considerar a descontinuação da terapia (MARX *et al.*, 2005).

Mas, então, o que pode ser feito por estes pacientes? A resposta é que esses pacientes devem e podem viver com alguma exposição óssea. O tratamento deve ser direcionado para a eliminação e o controle da dor e para a prevenção da progressão da exposição óssea. O osso exposto necrótico em si não é o causador da dor e vai se manter estruturalmente firme para suportar a função normal dos maxilares. Uma vez infectado secundariamente, no entanto, a condição irá se tornar dolorosa, podendo levar a celulites e formação de fístula, que são quadros mais agressivos da doença. Fraturas patológicas não ocorrem com frequência a não ser que cirurgias de curetagem tenham diminuído a integridade estrutural da mandíbula.

Portanto, a cirurgia de curetagem não é recomendada, a não ser o arredondamento de projeções ósseas cortantes ou rugosas que produzem inflamação do tecido ósseo e dor. Ao invés disso, é recomendada a prescrição a longo prazo (e às vezes de forma contínua) de penicilina V-K 500mg, quatro vezes ao dia, baseada na freqüente identificação de espécies de *Actinomyces* em fragmentos ósseos retirados de pacientes com essa condição, nos resultados de culturas e na resposta clínica positiva dos pacientes a esse regime. A decisão por utilizar a terapia com antibióticos é um julgamento clínico que deve ser realizado pelo cirurgião bucomaxilofacial ou outro dentista especialista em conjunto com o oncologista responsável pelo caso (MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006). A realização de bochechos com clorexidina de três a quatro vezes por dia é uma prática recomendada a fim de se reduzir a carga e a colonização bacteriana (MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

Pode-se considerar a confecção de um aparelho removível com o intuito de cobrir e proteger o osso exposto de outros traumas. Um aparelho protetor (Figura 2 e 3) pode, ainda, ser benéfico para pacientes com exposição óssea que cause trauma aos tecidos moles adjacentes e para aqueles pacientes em que a área da osteonecrose é constantemente traumatizada durante as funções orais normais. É importante que a porção interna desse dispositivo seja aliviada de forma a não oferecer pressão e mais trauma à região afetada e que o paciente possa manter a higiene do local (RUGGIERO *et al.*, 2006; MIGLIORATI *et al.*, 2005a).

Figura 2 – Área de osteonecrose no rebordo alveolar inferior esquerdo



Fonte: Migliorati et al., 2005b

Figura 3 - Aparelho protetor para a área óssea exposta



Fonte: Migliorati et al., 2005b

Dentaduras que estiverem bem adaptadas podem ser utilizadas se um cuidado apropriado for tomado a fim de minimizar trauma ou irritação aos tecidos moles, principalmente se o paciente estiver realizando antibioticoterapia. Esforços devem ser feitos para diminuir a irritação particularmente daqueles tecidos que recobrem os ossos. Além disso, os pacientes devem ser instruídos a limpar e remover a dentadura à noite (RUGGIERO *et al.*, 2006).

A colocação de implantes osteointegrados em pacientes em tratamento com bisfosfonatos também não é recomendada pelo fato de a sua colocação poder resultar em mais dano ao osso, exacerbando, dessa forma, a osteonecrose (RUGGIERO *et al.*, 2006).

Todos os pacientes devem ser monitorados a cada três meses ou mais freqüentemente se os sintomas forem contínuos ou piorarem. Se aparelhos protetores de tecidos moles forem utilizados, os pacientes devem fazer o acompanhamento a cada três meses para um monitoramento mais próximo de qualquer potencial dano tecidual (RUGGIERO *et al.*, 2006).

2.3.5 Manejo clínico/cirúrgico conforme estadiamento

A extensão dos sintomas e os aspectos clínicos da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos podem variar de paciente para paciente dependendo do processo da

doença, da dosagem do medicamento e da duração do tratamento. Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006) se basearam na observação e experiência no diagnóstico e manejo de 141 pacientes com essa complicação para estabelecer um sistema de estadiamento de forma a estratificar esses pacientes. Esse sistema foi posteriormente revisado pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais, em 2009 (Tabela 3).

Tabela 3 – Estadiamento e Estratégias de Tratamento

Estágio da ONMAB	Estratégia de Tratamento
Categoria de Risco – sem osso necrótico aparente em pacientes que são tratados com bisfosfonatos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem tratamento indicado ▪ Educação do paciente
Estágio 0 – sem evidências clínicas de osso necrótico, mas com sintomas e achados clínicos não específicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manejo sistêmico, incluindo medicação para dor e antibiótica
Estágio 1 – osso necrótico e exposto em pacientes que são assintomáticos e não há evidência ou infecção	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de colutório antisséptico ▪ Acompanhamento clínico trimestral ▪ Educação do paciente e revisão das indicações para uso do bisfosfonato
Estágio 2 – osso necrótico e exposto associado à infecção evidenciado pela dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento sintomático com antibióticos orais ▪ Uso de colutório antisséptico ▪ Controle da dor ▪ Curetagem superficial para aliviar a irritação aos tecidos moles
Estágio 3 - osso necrótico e exposto em pacientes com dor, infecção e uma ou mais dessas características: extensão além do osso alveolar, fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação buco-sinusal, ou osteólise se estendendo pela borda inferior da mandíbula ou do soalho sinusal.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de colutório antisséptico ▪ Tratamento sintomático com antibióticos orais ▪ Curetagem cirúrgica/ ressecção ampla paliativa para infecção e dor

Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2009

3 RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente masculino, xantoderma, 74 anos, foi encaminhado ao Serviço de Estomatologia do Instituto de Oncologia do Hospital Santa Paula para avaliação de exposição óssea em mandíbula. O paciente relatava ter sido submetido à exodontia há três meses sem que houvesse reparo tecidual total. Na história médica, o paciente referia diabetes tipo II e uma neoplasia de próstata com metástase óssea, sendo tratado com cirurgia e quimioterapia nos últimos dois anos. Realizava terapia com o bisfosfonato Zometa® (Novartis) mensalmente há aproximadamente um ano para controle das lesões metastáticas em tecido ósseo. Ao exame físico intra-bucal (Figura 4), observou-se exposição de tecido ósseo necrosado, circundado por uma mucosa eritematosa, com presença de secreção purulenta, dor e tamanho de aproximadamente 2,0 x 1,5 cm na região anterior de mandíbula. A radiografia panorâmica (Figura 5), mostrou imagem radiolúcida difusa, de limites imprecisos medindo 3,0 x 1,5 cm. A tomografia computadorizada (Figura 6) mostrou imagem hipodensa associada à destruição da cortical óssea externa. A hipótese de diagnóstico foi de osteonecrose associada ao uso do Zometa® grau II.

Figura 4 – Exame clínico com presença de áreas de necrose na mandíbula



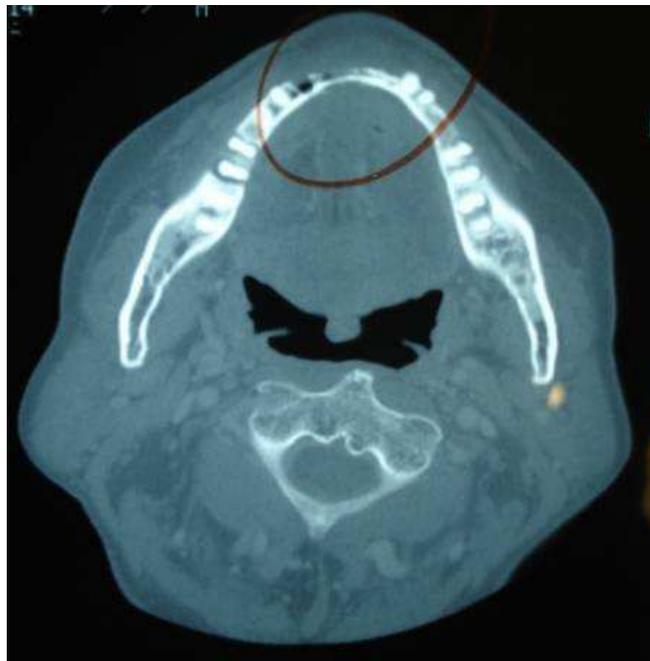
Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figura 5 – Exame radiográfico mostrando áreas radiolúcidas irregulares na região anterior da mandíbula



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figura 6 – Corte axial de tomografia computadorizada mostrando áreas hipodensas irregulares na região anterior da mandíbula



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

O manejo do paciente (Figuras 7 a 10) incluiu o encaminhamento do paciente para o endocrinologista para estabilização da diabetes, com posterior realização de procedimento cirúrgico para remoção de tecido ósseo necrosado e dos dentes envolvidos pela extensa

necrose. A osteotomia realizada teve por finalidade remover todo osso sem vitalidade clinicamente, buscando um osso visualmente saudável caracterizado pelo sangramento medular no ato operatório. Sobre o leito ósseo vital remanescente colocou-se o plasma rico em plaquetas seguido do plasma pobre em plaquetas (PRP + cola de fibrina). Aplicações de laser de diodo (15 sessões/ diárias no pós-operatório) foram realizadas com intuito de acelerar o reparo da mucosa. A cultura microbiológica apontou a presença de *Actinomicis israelis*. Foi instituída a terapia com antibióticos por nove semanas (Clindamicina® 300 mg,6/6h).

Figura 7 – Visão do campo operatório



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figura 8 - Elementos dentários extraídos



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figura 9 - Equipamento utilizado para centrifugar o sangue e separar o plasma rico em plaquetas



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

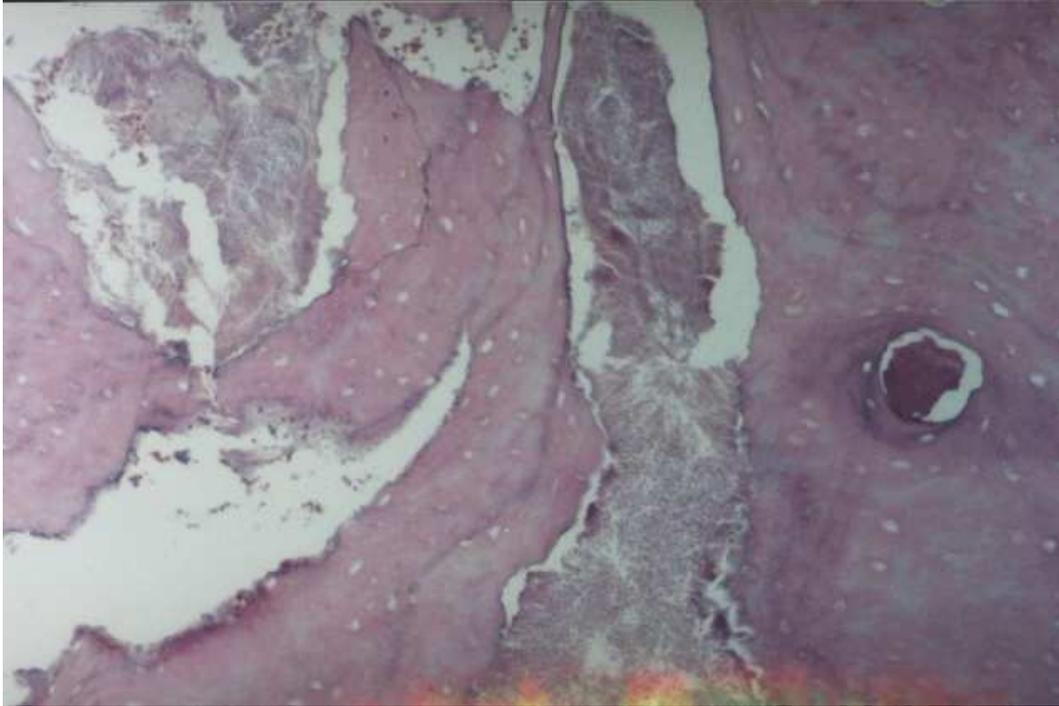
Figura 10 - Aparelho de laser de baixa potência de diodo utilizado no pós-operatório



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

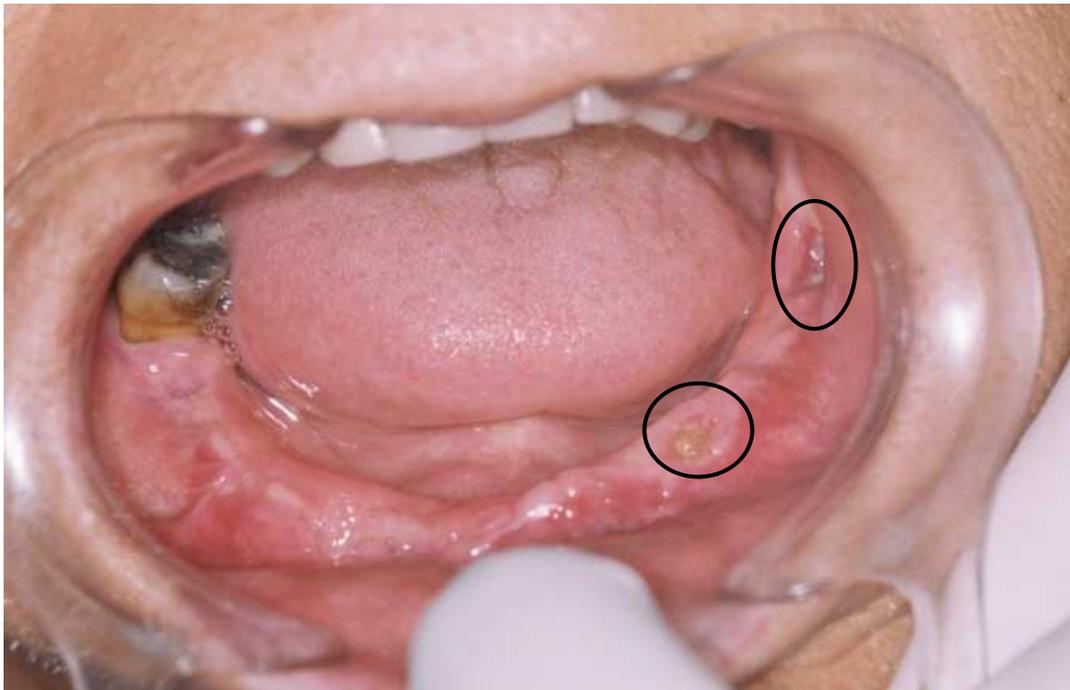
O resultado do exame anátomo-patológico demonstrou a presença de tecido ósseo necrótico (seqüestro ósseo) (Figura 12). Na evolução do caso, observaram-se pequenas áreas de exposição óssea que repararam por completo após três meses da cirurgia e uso diário de clorexidina 0,12% a cada doze horas. O paciente seguiu em rigoroso controle clínico e radiográfico, sem sinais de recidiva da lesão e foi reabilitado com prótese parcial removível.

Figura 11 – Exame anatomopatológico



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figuras 12 - Imagem clínica três meses após o procedimento cirúrgico mostrando duas áreas de osteonecrose remanescente



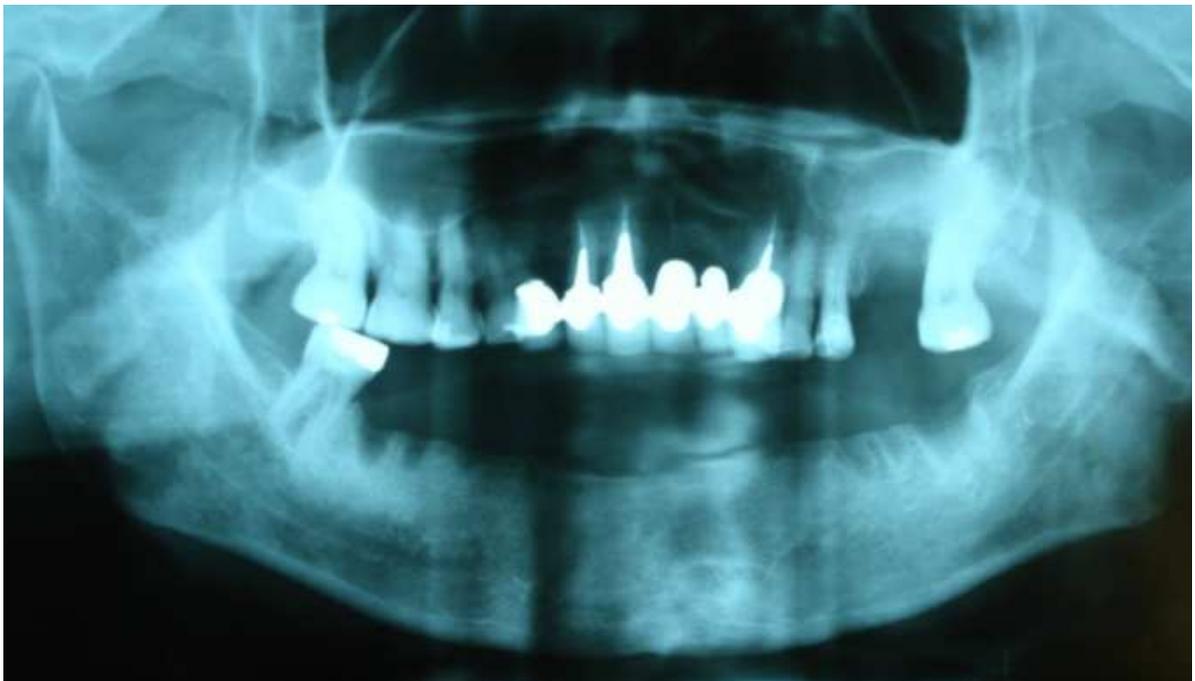
Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figuras 13 - Imagem clínica seis meses após o procedimento cirúrgico



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Figuras 14 - Imagem radiográfica um ano após o procedimento cirúrgico



Fonte: Imagens cedidas pelo Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

4 DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos se tornaram a terapia padrão para pacientes com diversas neoplasias ósseas, principalmente as metástases ósseas. Os benefícios trazidos pela terapia com BFs no curso das terapias do câncer se tornaram aparentemente interessantes. Logo, ainda que haja uma considerável incerteza relativa a forma mais efetiva de se manejar pacientes com osteonecrose, se as lesões puderem ser mantidas estáveis e se consiga garantir o conforto do paciente, a terapia com BFs deve ser continuada (MIGLIORATI *et al.*, 2005b).

Apesar do mecanismo preciso de ação dos bisfosfonatos permanecer ainda parcialmente compreendido, uma alteração na homeostasia óssea, juntamente com a realização de uma injúria ao tecido ósseo, parece ser a chave para o desenvolvimento da ONMAB. Essa afirmação é suportada pela observação de que a extração dentária é um freqüente evento precipitador dessa condição (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004). No caso relatado, a extração dentária também foi o evento iniciador da osteonecrose, apesar de se saber que sua ocorrência pode também se dar de forma espontânea (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Algumas condições sistêmicas têm sido aceitas como fatores de risco para o desenvolvimento da ONMAB, entre elas, a diabetes melito (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009), condição essa apresentada pelo paciente em questão. A diabetes é geralmente associada a isquemia microvascular óssea (HILL, HOLTZMAN, BUSE, 1999), disfunção das células endoteliais (SORENSEN *et al.*, 2005) e diminuição do remodelamento ósseo (CARNEVALE, ROMAGNOLI, D'ERASMO, 2004) assim como a indução da apoptose de osteoblastos e osteócitos (KUMEDA, 2006). Estudos *in vivo* e *in vitro* sustentam a hipótese de que a neoformação óssea assim como a integridade da microarquitetura óssea está alterada em pacientes com diabetes levando a um aumento no risco de fratura óssea e a uma regeneração inadequada do osso após a ocorrência de uma injúria (THRAILKILL *et al.* 2005). Além disso, a diabetes também está associada com um atraso da cicatrização associado a microangiopatias (STEGEMAN, 2005).

Embora uma diversidade de tipos de bisfosfonatos esteja disponível, podem-se observar diferenças entre seus mecanismos de ação. O zoledronato e o pamidronato são bisfosfonatos que contem nitrogênio e, por isso, se acumulam no tecido ósseo (MURRAY *et al.*, 2008). Lin, Hussel, Gertz (1999) observaram as propriedades farmacocinéticas dos BFs, e mostraram que essa droga pode persistir por até 12 anos no tecido ósseo humano. Isso traz grandes problemas no manejo das complicações relacionadas com os bisfosfonatos e implica que o potencial de ocorrência de osteonecrose pode permanecer por diversos anos, mesmo

naqueles pacientes que tenham descontinuado o tratamento (LIN; RUSSELL; GERTZ, 1999; MELO; OBEID, 2005). O zoledronato se apresenta como o bisfosfonato de maior potência, sendo que a rota intravenosa de administração resulta em uma exposição à droga muito maior do que a rota oral (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009). O risco de desenvolvimento de ONMAB em indivíduos com câncer recebendo bisfosfonatos IV varia de 2.7 a 4.2, sugerindo que esses pacientes apresentam um risco de 2.7 a 4.2 maior do que os pacientes com câncer que não estão expostos aos bisfosfonatos IV. (DURIE, KATZ, CROWLEY, 2005; WESSEL, DODSON, ZAVRAS, 2008)

Atualmente, não há dados disponíveis que recomendem a descontinuação, a manutenção ou a interrupção temporária da terapia com bisfosfonatos uma vez que a ONMAB tenha se manifestado. Pelo fato de os BFs não serem metabolizados e se manterem em altas concentrações no tecido ósseo por longos períodos, não está claro se a alteração da dose ou do tipo de bisfosfonatos afeta o grau de complicações da ONMAB. Um diálogo contínuo entre o oncologista e o cirurgião-dentista se faz imprescindível para que uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios possa ser realizada, guiando a terapia de forma individualizada para cada paciente (MEHROTRA; RUGGIERO, 2006).

O tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento (MARTINS *et al.*, 2009). Segundo Marx et al. (2005), a realização de curetagens além de outros procedimentos como reconstrução óssea têm se mostrado contraproducentes e levado a uma maior exposição óssea, piorando os sintomas e aumentando o risco de fratura patológica dos ossos maxilares. Sendo assim, a sua realização deveria apenas ser considerada em casos refratários ao manejo não-cirúrgico e na presença de sintomas contínuos. A explicação para isso estaria na patogênese da ONMAB, pois após o uso de bisfosfonatos, todo o osso se encontra afetado, dessa forma não podendo ser curetado a fim de se encontrar uma margem óssea viável (MARX *et al.*, 2005). Entretanto, no manejo do paciente em questão foi realizado um procedimento cirúrgico com o intuito de remover o tecido ósseo necrosado e os dentes envolvidos pela extensa necrose, sendo que a osteotomia teve por objetivo a remoção de todo osso sem vitalidade clinicamente, buscando um osso visualmente saudável caracterizado pelo sangramento medular no ato operatório. Com a realização dessas manobras se obteve um resultado satisfatório, diferentemente do relatado por Marx et al. (2005). Além do procedimento cirúrgico, foi depositado sobre o leito ósseo remanescente vital, plasma rico em plaquetas seguido do plasma pobre em plaquetas (PRP + cola de fibrina). Foram realizadas aplicações

de laser de diodo (15 sessões/ diárias no pós-operatório) também com intuito de acelerar o reparo da mucosa. Assim sendo, no caso clínico descrito algumas modalidades terapêuticas cientificamente comprovadas que poderiam auxiliar o processo de reparo tecidual foram utilizadas em conjunto com a remoção do osso necrosado e mostraram uma boa resposta com reparo tecidual total.

Tem se demonstrado a eficácia do uso de mediadores celulares, como o plasma rico em plaquetas (PRP) associado a debridamento cirúrgico, antibioticoterapia prolongada, irrigação com antimicrobianos e controle clínico e radiográfico para o tratamento da ONMAB. O PRP é um concentrado autólogo de plaquetas humanas e uma fonte de variados fatores de crescimento que podem melhorar a cicatrização dos tecidos e a reparação óssea. Os autores concluíram que esse protocolo de tratamento mostrou resultados bastante aceitáveis, sendo que os casos tratados evoluíram com cicatrização e cura da ONMAB. Outra vantagem observada em relação ao tratamento conservador foi uma maior rapidez de resolução do problema e, com isso, uma melhor qualidade de vida dos pacientes (CURI et al., 2007).

Outro recurso terapêutico que vem sendo utilizado recentemente é a utilização de laser. Vescovi et al. (2007) compararam o tratamento médico e cirúrgico da ONMAB associado ou não ao laser Nd:YAG em 19 pacientes. Dentre os 9 tratados com laser, 8 tiveram sucesso clínico e 1 caso mostrou melhora apenas da sintomatologia. O grupo que não recebeu laser demonstrou piores resultados, sendo que dos 10 pacientes, 5 tiveram regressão total da ONMAB, 1 obteve melhora na sintomatologia e os demais permaneceram com a doença ativa.

Vescovi et al. (2008) realizaram um estudo com 28 pacientes utilizando laser em baixa intensidade (Nd:YAG), tendo em vista que este tem demonstrado potencial antimicrobiano e bioestimulador de tecido ósseo. Dentre os 14 pacientes portadores de ONMAB que realizaram tratamento com laser, 9 demonstraram remissão completa da ONMAB e 3 diminuíram os sintomas, mas permaneceram com a exposição óssea. Os autores consideram que o laser pode ser auxiliar no tratamento da ONMAB apesar do número reduzido de casos tratados com essa terapia.

Martins et al. (2011) compararam o efeito de três diferentes tratamentos na cicatrização da osteonecrose de 22 pacientes com câncer. Os protocolos utilizados foram os seguintes: antibioticoterapia, antibioticoterapia associada à intervenção cirúrgica e antibioticoterapia associada à intervenção cirúrgica, aplicação de plasma rico em plaquetas e laser de baixa intensidade. Na avaliação de acompanhamento de um mês, um percentual maior de pacientes (86%) atingiu uma melhora clínica significativa sem presença de exposição óssea no grupo que foi tratado com antibióticos + cirurgia + PRP + laser, se

comparados com os que foram tratados apenas com antibioticoterapia (0%) ou apenas com a associação de antibióticos e cirurgia (40%).

A cavidade oral não se apresenta como um ambiente asséptico e, por isso, a necrose apresentada pelos pacientes provavelmente deve envolver os efeitos de interações das bactérias hospedeiras, incluindo infecção. Os produtos bacterianos têm mostrado aumentar a reabsorção e diminuir a formação óssea. Além disso, os ossos dos maxilares estão constantemente dispostos a ação de impactos de cargas, que requerem uma resposta de remodelação, além de serem sítios freqüentes de traumas como extrações dentárias (MIGLIORATI *et al.*, 2005b). Com base nesse conhecimento, foi instituída a terapia com antibióticos por nove semanas (Clindamicina® 300 mg,6/6h) no manejo do paciente relatado.

É de suma importância que o dentista realize a coleta de informações médicas a respeito da saúde do paciente. Isso inclui uma revisão completa de todos os diagnósticos médicos, o diagnóstico pelo qual o paciente irá iniciar a terapia com bisfosfonatos, história de tratamento de câncer e complicações orais associadas com esse tratamento, toxicidade esperada resultante do regime de tratamento atual, hemograma, tipo de BF que será utilizado nesse manejo e o protocolo de administração (incluindo a duração da terapia) (MIGLIORATI *et al.*, 2005a). Cabe ressaltar, a importância do cirurgião-dentista inserido dentro das equipes multidisciplinares oncológicas, fazendo diagnóstico e tratamento das alterações bucais decorrentes das terapias antineoplásicas.

Atualmente, não há relatos de uma terapia completamente efetiva para o manejo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, portanto, medidas preventivas devem ser asseguradas ao paciente. Um manejo dentário agressivo, particularmente extrações de dentes com um prognóstico ruim, com a resolução de qualquer outro grande problema antes do início da terapia com bisfosfonatos deve ser realizado assim que possível (MIGLIORATI *et al.*, 2005b).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta da possível associação entre a terapia com bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares é relativamente recente e o entendimento do processo ainda é limitado. Clinicamente, a ONMAB é caracterizada pela presença de tecido ósseo necrótico exposto na cavidade oral, condição essa que traz dor e desconforto para os indivíduos afetados.

O objetivo principal do manejo dos pacientes com ONMAB, independentemente do protocolo terapêutico utilizado, é paralisar ou até mesmo cessar a exposição óssea, mantendo o paciente assintomático. Dessa forma, pode-se oferecer uma qualidade de vida aceitável para esses indivíduos e um maior conforto para a realização das funções orais cotidianas.

O uso de recursos terapêuticos que estimulam a proliferação e o reparo teciduais como o plasma rico em plaquetas e o laser de diodo têm mostrado resultados bastante satisfatórios, podendo se tornar importantes ferramentas auxiliares no manejo da ONMAB.

Com o aumento do conhecimento a respeito dessa potencial complicação, é esperado que os profissionais da saúde estejam habilitados a melhor identificar, prevenir e manejar a ONMAB e, desse modo, oferecer um melhor cuidado a esses pacientes. Ao médico responsável pelo caso cabe a realização de um exame oral e o encaminhamento desses pacientes para avaliação odontológica. É de responsabilidade do cirurgião-dentista realizar uma cuidadosa anamnese, verificando o uso dessa droga pelo paciente e tomar os devidos cuidados necessários caso a resposta for positiva.

O cirurgião-dentista, e em especial o estomatologista e o cirurgião bucomaxilofacial, por estarem inseridos dentro de equipes multidisciplinares nos hospitais, podem contribuir consideravelmente no manejo de pacientes portadores de ONMAB melhorando a qualidade de vida dos doentes.

A prevenção da ONMAB parece ser ainda a melhor forma de manejo dos pacientes que utilizam algum tipo de bisfosfonatos. Desta forma, a avaliação prévia ao início da terapia e durante o tratamento é de suma importância para evitarmos a sua instalação.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 67, Suppl. 1, p. 2-12, 2009.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J. Am. Dent. Assoc.*, Rome, v. 137, no. 8, p. 1144-1150, 2006.
- BERENSON, J.R. et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, Hong Kong, v. 20, no. 17, p. 3719-3736, 2002.
- BROWN, T.E.R. Osteoporosis: A Pharmacotherapy Update. *J. Pharm. Pract.*, Thousand Oaks, v. 16, no. 3, p.164-169, 2003.
- CARNEVALE, V.; ROMAGNOLI, E.; D'ERASMO, E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, Oxford, v. 20, p.196 –204, 2004.
- CARTER, G.; GOSS, A.N.; DOECKE, C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. *Med. J. Aust.*, Pymont, v. 182, p. 413-415, 2005.
- CHENG, A. et al. The dental implications of Bisphosphonates and ONMABe disease. *Aust. Dent. J.*, Sydney, v. 50, p. S4-S13, 2005.
- COLEMAN, R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist.*, Dayton, Suppl 4, p.14-27, 2004.
- CURI, M.M. et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 65, no. 2, p. 349-355, 2007.
- DURIE, B.G.M.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 353, no. 1, p. 99-102, 2005.
- ESTILO, C.L. et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible: possible drug-induced complication of bisphosphonates therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, St. Louis, v. 97, no. 4, p. 449-450, 2004.
- HEWITT, C.; FARAH, C.S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J. Oral. Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 36, no. 6, p. 319-328, 2007.
- HILL, S.L.; HOLTZMAN, G.I.; BUSE, R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am. J. Surg.*, Belle Mead, v. 177, p. 282–286, 1999.
- HUGHES, D.E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J. Bone Miner. Res.*, Washington, v. 10, no. 10, p. 1478-1487, 1995.

- HUGHES, D.E. et al. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 83, no. 6, p. 1930-1935, 1989.
- KUMEDA, Y. Bone metabolic abnormality in diabetes, especially about osteoblast dysfunction. *Clin. Calcium*, Ōsaka-shi, v. 16, p.17–25, 2006.
- LANDESBERG, R. et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 66, no. 5, p. 839-847, 2008.
- LIN, J.H.; RUSSELL, R.G.; GERTZ, B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int. J. Clin. Pract.*, Oxford, v. 101, p. 18-26, 1999.
- MARTIN, T.J.; GRILL, V. Bisphosphonates – mechanisms of action. *Aust. Prescr.*, Canberra, v. 23, no. 6, p. 130-132, 2000.
- MARTINS, M.A.T. et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.*, Amsterdam, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837511007974>> Acesso em: 08 dez. 2011.
- MARTINS, M.A.T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 31, no. 1, p. 41-46, 2009.
- MARX, R.E. et al. Bisphosphonate-induced exposed ONMABe (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 63, no. 11, p. 1567-1575, 2005.
- MARX, R.E. Osteoradionecrosis – A new concept of its pathophysiology. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 41, p. 283-288, 1983.
- MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 61, no. 9, p. 1115–1117, 2003.
- MARX, R.E.; CILLO, J.E. Jr.; ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 65, no. 12, p. 2397-2410, 2007.
- MARX, R.E.; JOHNSON, R.P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg. Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v. 64, p. 379-390, 1987.
- MED WATCH. *Safety Information, U.S Food and Drug Administration*. Disponível em: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/ZometaHCP.pdf> Acesso em: 01 dez. 2011.
- MEHROTRA, B.; RUGGIERO, S. Bisphosphonates complications including osteonecrosis of the jaw. *Blood*, Washington, v. 2006, no.1, p. 356-360, 2006.

- MELO, M.D.; OBEID, G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J. Can. Dent. Assoc.*, Ottawa, v. 71, no. 2, p. 111-113, 2005.
- MIGLIORATI, C. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J. Am. Dent. Assoc.*, Rome, v. 136, no. 12, p. 1658-1668, 2005a.
- MIGLIORATI, C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J. Clin. Oncol.*, Hong Kong, v. 21, no. 22, p. 4253-4254, 2003.
- MIGLIORATI, C.A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary ONMABe: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer. Pract.*, Malden, v. 104, no. 1, p. 83-93, 2005b.
- MIGLIORATI, C.A. et al. Dental Management of Patients With a History of Bisphosphonate Therapy: Clinical Dilemma. *J. Calif. Dent. Assoc.*, Sacramento, v. 36, no. 10, p. 769-774, 2008.
- MIGLIORATI, C.A.; SIEGEL, M.A.; ELTING, L.S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet. Oncol.*, London, v. 7, no. 8, p. 508-514, 2006.
- MURAKAMI, H. et al. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: Tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*, New York, v. 17, no. 2, p.137-144, 1995.
- MURRAY, D.J. et al. Bisphosphonates and avascular necrosis of the mandible: case report and review of the literature. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, Amsterdam, v. 61, p. 94-98, 2008.
- NOVARTIS PHARMACEUTICALS CO. *Updated safety: possible relationship of Aredia (pamidronate disodium) and/or Zometa (zoledronic acid) with osteonecrosis of the jaw [letter to health care professionals]*. Ottawa: Health Canada; Nov 2004. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2004/aredia_zometa_hpc-cps-eng.pdf> Acesso em: 01 dez. 2011.
- RODAN, G.A.; RESZKA, A.A. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr. Mol. Med.*, Hilversum, v. 2, p. 571-577, 2002.
- ROELOFS, A.J. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin. Cancer. Res.*, Denville, v. 12, no. 20, p. 6222s-6230s, 2006.
- ROSEN, L.S. New generation of bisphosphonates: broad clinical utility in breast and prostate cancer. *Oncology*, Williston Park, v. 18, no. 5, Suppl. 3, p. 26-32, 2004.
- RUGGIERO, S. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 62, p. 527-534, 2004
- RUGGIERO, S. et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer. *J. Oncol. Pract.*, Alexandria, v. 2, no. 1, p. 7-14, 2006.

- RUGGIERO, S.L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 102, no. 4, p. 433-441, 2006.
- RUSSELL, R.G.R. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, Elk Grove Village Il, v. 119, no. 2, p. S150-162, 2011.
- SAHNI, M. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 91, no. 5, p. 2004-2011, 1993.
- SANNA, G. et al. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. *Ann. Oncol.*, London, v. 16, p. 1207-1208, 2005.
- SARIN, J.; DE ROSSI, S.S.; AKINTOYE, S.O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.*, Hounmills, v. 14, no. 3, p. 277-285, 2008.
- SATO, M. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 88, no. 6, p. 2095-2105, 1991.
- SCHWARTZ, H.C. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 62, no. 6, p. 763-764, 2004.
- SILVERMAN, S.L.; LANDERSBERG, R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am. J. Med.*, New York, v. 122, no. 2, p. S33-45, 2009.
- SORENSEN, V.R. et al. Impaired vascular function during short-term poor glycaemic control in typen 1 diabetic patients. *Diabet. Med.*, Chichester, v. 22, p. 871– 876, 2005.
- STEGEMAN, C.A. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc. Nurse*, Hagerstown v. 23, p.233–240, 2005.
- THRAILKILL, K.M. et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Bethesda, v. 289, p. E735–E745, 2005.
- VASCONCELLOS, D.V.; DUARTE, M.E.; MAIA, R.C. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev. Bras. Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 50, no. 1, p. 45-54, 2004.
- VESCOVI, P. et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed. Laser Surg.*, Larchmont, v. 26, no. 1, p. 37-46, 2008.
- VESCOVI, P. et al. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Edinburgh, v. 45, no. 8, p. 628-632, 2007.

WESSEL, J.H.; DODSON, T.B.; ZAVRAS, A.I. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 66, p.625-631, 2008.

WOO, S.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 144, p. 753-761, 2006.

WOOD, J. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 302, no. 3, p. 1055-1061, 2002.