



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS – PÓLO DE VISEU

DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ABORDAGEM DO DOENTE SUBMETIDO A TRATAMENTO  
COM BIFOSFONATOS – ESTUDO OBSERVACIONAL NUMA  
POPULAÇÃO HOSPITALAR**

Por: Bernardo Gomes Pinheiro de Andrade

2011



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS – PÓLO DE VISEU

DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ABORDAGEM DO DOENTE SUBMETIDO A TRATAMENTO  
COM BIFOSFONATOS – ESTUDO OBSERVACIONAL NUMA  
POPULAÇÃO HOSPITALAR**

Dissertação a apresentar à Universidade Católica Portuguesa para  
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Orientador: Prof. Doutor Jorge Leitão

Co-Orientador: Dr. Tinoco Torres Lopes

Por: Bernardo Gomes Pinheiro de Andrade

2011



Eles não sabem que o sonho  
é uma constante da vida  
tão concreta e definida  
como outra coisa qualquer,

Eles não sabem, nem sonham,  
que o sonho comanda a vida,  
que sempre que um homem sonha  
o mundo pula e avança  
como bola colorida  
entre as mãos de uma criança.

**António Gedeão**

***In Movimento Perpétuo, 1956***

Em definitivo, os sonhos não são mais que desculpas para viver.

**SM 2011**



# Dedicatória

Aos meus pais, por nunca me deixarem desamparado e pela constante presença. Obrigado pelo amor, educação e valores transmitidos.

A toda a minha família.

À Débora que tão importante foi na minha vida. Obrigado por todo o carinho, amizade, cumplicidade e racionalidade.

À Maristela, ao Nilo e ao Thiago Traesel por todo o afecto, exemplo de profissionalismo e por toda a força que me deram durante a minha vida académica.

A todos os colegas e amigos de curso que sempre me acompanharam.

A todos os meus amigos de Erasmus, que foram parte de uma experiência tão enriquecedora, quer a nível pessoal, quer profissional.

A todos os amigos, que são a nossa segunda família.



# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Jorge Leitão, orientador deste trabalho, pela disponibilidade e pelo exemplo de rigor e profissionalismo.

Ao Professor Dr. Tinoco Torres Lopes, co-orientador deste trabalho, pela disponibilidade para a elaboração deste trabalho, pelos seus elevados valores e pelo seu desejo constante que os seus alunos obtenham a melhor formação clínica.

Ao Professor Doutor Rui Amaral Mendes pela importante actuação nos casos clínicos, disponibilidade e opiniões pertinentes.

À Dr.<sup>a</sup> Filipa Bexiga pelas suas sugestões.

Aos docentes, pela nobreza do acto de transmitirem os seus conhecimentos.

Ao corpo não-docente por todo o empenho e dedicação.

A todos os doentes observados na elaboração deste trabalho, pois sem o seu empenho e contributo também não seria possível a sua realização.



# RESUMO

Os bifosfonatos (BFs) são substâncias farmacológicas quimicamente estáveis análogas do pirofosfato inorgânico. Devido ao seu potencial inibidor da reabsorção óssea e potencial antiangiogénico, os BFs, têm sido amplamente usados em doenças como a osteoporose, doença de Paget, osteogenesis imperfecta, displasia fibrosa poliquística, mieloma múltiplo e tumores com grande potencial de metastização como cancro da mama, da próstata ou pulmões.

Em 2003, Marx reportou pela primeira vez o efeito adverso mais grave associado à terapia com este fármaco, a osteonecrose induzida por bifosfonatos (OMIB), cuja incidência tem sido crescente e o mecanismo fisiopatológico não está completamente esclarecido. Apesar de não se manifestar exclusivamente em doentes oncológicos a realizar terapia com BFs intravenosos (IV), é neste grupo que esta complicação oral detém a sua maior expressão.

Neste trabalho pretende mostrar-se a importância crucial que o médico dentista desempenha no diagnóstico, prevenção e tratamento da OMIB. Existem recomendações com estratégias de abordagem ao tratamento da OMIB, todavia, há ainda na comunidade científica, alguma controvérsia sobre qual o caminho mais adequado a seguir para a obtenção de sucesso clínico (resolução dos casos). No entanto, em sucessivas publicações vem sendo enfatizada a importância da prevenção e da realização de uma abordagem terapêutica tão conservadora quanto possível.

Foram observados 5 doentes em terapia com BFs IV ou que tinham sido submetidos a terapia prévia, dois dos quais tinham desenvolvido OMIB. Realizou-se a apresentação dos respectivos casos clínicos, a sua fundamentação teórica e definiu-se um protocolo de actuação segundo o estado da arte.

**Palavras chave:** Bifosfonatos; Osteonecrose induzida por bifosfonatos; Osteonecrose; Bifosfonatos intravenosos; Doentes oncológicos; Estratégias de abordagem.



# ABSTRACT

Bisphosphonates are stable chemical substances analogue to inorganic pyrophosphates. Due to their inherent inhibitory bone reabsorption potential and antiangiogenic action, BFs are broadly used in diseases such as osteoporosis, Paget's disease, osteogenesis imperfecta, polycystic fibrous dysplasia, multiple myeloma and tumours with highly metastatic potential.

In 2003, Marx reported for the first time, the most serious adverse effect associated to BFs therapy, bisphosphonates induced osteonecrosis (OMIB), which incidence is growing and pathophysiological mechanism is not completely clarified. Although not exclusive of oncological patients under therapy with IV BFs, in this group OMIB has a higher incidence.

This dissertation aims to show the crucial role that the dentist plays in the diagnosis, prevention and OMIB treatment. There are guidelines for OMIB treatment, however, in the scientific community there is still some controversy about the most appropriate way leading to clinical success. Despite these guidelines the prevention and an approach as conservative as possible have been advocated.

Five patients under current BFs therapy or previously submitted to it were observed and two of them had already developed OMIB. The clinical cases as well as the theoretical foundations were presented and clinical protocols of actuation were set.

**Keywords:** Bisphosphonates; Bisphosphonate induced osteonecrosis; Osteonecrosis; Intravenous bisphosphonates; Oncologic patient; Guidelines.



# Índice

Dedicatória.....	I
Agradecimentos.....	III
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VII
Índice.....	IX
1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – O QUE SÃO BIFOSFONATOS.....	3
1.2 – PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	4
1.3 – PROPRIEDADES DOS BIFOSFONATOS.....	6
1.3.1 – Estrutura química.....	6
1.3.2 – Características e propriedades farmacológicas.....	8
1.3.3. – Mecanismo de acção.....	11
1.4 – FORMA TERÂPEUTICAS.....	15
1.5 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	17
1.6 – OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATOS.....	20
1.6.1 – Primeiros casos relatados.....	20
1.6.2 – Definição de OMIB.....	21
1.6.3 – Epidemiologia.....	22
1.6.4 – Fisiopatologia.....	25
2. – OBJECTIVOS.....	33
3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4 – CASOS CLÍNICOS.....	41
4.1 – CASO CLÍNICO 1.....	43
4.2 – CASO CLÍNICO 2.....	63

4.3 – CASO CLÍNICO 3.....	77
4.4 – CASO CLÍNICO 4.....	85
4.5 – CASO CLÍNICO 5.....	93
5 – DISCUSSÃO.....	99
5.1 – DIAGNÓSTICO E ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS.....	101
5.2 – ANÁLISE DE FACTORES DE RISCO .....	113
5.3 – ABORDAGEM AO DOENTE.....	123
5.3.1 – Estratégias preventivas para diminuir o risco de OMIB em doentes a que vão iniciar terapia com BFs.....	124
5.3.2 – Doentes assintomáticos que a realizar terapia com BFs IV .....	126
5.3.3 – Tratamento de doente com osteonecrose induzida por bifosfonatos.....	127
6 – CONCLUSÕES.....	141
7 – BIBLIOGRAFIA.....	145
ÍNDICES DE ABREVIATURAS .....	157
ÍNDICES DE TABELAS .....	159
ÍNDICES DE FIGURAS .....	161
ANEXOS.....	165
A 1 – Anexo 1 .....	167
A 2 – Anexo 2 .....	173
A 3 – Anexo 3 .....	175
A 4 – Anexo 4 .....	177

# **1 – INTRODUÇÃO**



## 1.1 – O QUE SÃO BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos (BFs) são análogos quimicamente estáveis de compostos do pirofosfato, amplamente encontrados na natureza. O pirofosfato mais simples que ocorre naturalmente é um pirofosfato inorgânico, tendo-se descoberto que este componente circula no organismo como um “descalcificante” endógeno, pois é um regulador endógeno da mineralização.(1) Os BFs que podem ser orais e intravenosos (IV) tendo vindo a assumir um papel preponderante no tratamento de doenças como a osteoporose, doença de Paget, *osteogenesis imperfecta*, displasia fibrosa poliquística, mielomas múltiplos, tumores com grande potencial de metastização como cancro da mama, da próstata ou pulmões.(1-4) Apesar da ampla utilização dos BFs, continuam a surgir novas aplicações para o uso destes fármacos.(1,5)

## 1.2 – PERSPECTIVA HISTÓRICA

Ao realizar-se uma pesquisa no *Pubmed*, com a palavra-chave “bisphosphonates”, encontram-se mais de 19.000 publicações sobre a temática. (1,6) Estima-se que em 2006, só no E.U.A, se realizaram mais de 30 milhões de prescrições de BFs, havendo assim um grande consumo e disseminação deste fármaco. Se nos dias de hoje, a utilização e estudos deste fármaco em diferentes áreas da medicina estão altamente em voga, isto foi devido ao importante contributo de muitos investigadores como Herbert Fleisch. (1,7). A descoberta dos efeitos biológicos dos BFs teve origem em estudos de calcificação sobre o papel dos pirofosfatos e desde então foi percorrido um longo caminho até à sua disseminação em massa. Neste capítulo irá assim, ser apresentada uma breve resenha histórica de como surgiram os BFs. (1)

Os BFs foram sintetizados pela primeira vez no séc. XIX, tendo sido o etidronato de sódio (sintetizado há mais de 100 anos) o primeiro a ser usado em humanos. No entanto, foi apenas há 40 anos que começaram a ser usados no tratamento de desordens do metabolismo do cálcio.(1)

O caminho para a descoberta dos BFs como agentes terapêuticos, iniciou-se quando Neuman e Fleisch fizeram uma descoberta chave ao verificarem, *in-vitro*, que os fluidos corporais eram supersaturados em fosfato de cálcio e que, adicionando-lhes colagénio, havia um favorecimento na deposição de cristais de hidroxiapatite. Como o colagénio é amplamente encontrado em todos os tecidos do corpo, concluíram que todos os tecidos tinham potencial de calcificação, a não ser que possuíssem agentes inibidores da calcificação. Como desde os anos 30 se sabia que os polifosfatos eram capazes de actuar como agentes descalcificantes, inibindo a cristalização de sais de cálcio, os investigadores concluíram, ao analisarem a urina e plasma, que estes deveriam ter na sua constituição inibidores naturais da calcificação. Em 1964, foi provado que o inibidor da calcificação da urina era o pirofosfato inorgânico (PPi), quando o médico Herbert Fleisch e a química Sylvia Bisaz integraram uma equipa de pesquisa.(1)

Estas descobertas levantaram a hipótese de que, algumas patologias decalcificação eram provocadas por alterações no metabolismo dos PPI, tendo o recém-formado bioquímico Graham Russell concluído, através de estudos em crianças com

hipofosfatase, que a fosfatase alcalina regulava a quantidade de PPI. Russell abriu, desta forma, caminho para que se compreendesse que o PPI nos fluídos corporais era controlado por enzimas hidrolíticas como a fosfatase alcalina tecidual não-específica (TNAP), a nucleosídeo trifosfato-pirofosfohidrolase (NTPPPH). Um terceiro regulador do PPI é o ANK um regulador transmembranar. Mutações nestas proteínas reguladoras estão associadas a distúrbios do PPI, sendo que quando o PPI está elevado, a mineralização está diminuída e quando está diminuído, a mineralização está, consequentemente, aumentada.(1)

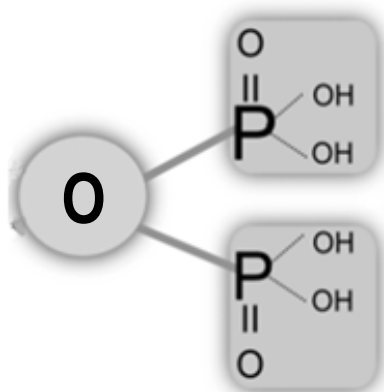
A compreensão do metabolismo do PPI e a sua acção na calcificação abriu novas possibilidades terapêuticas para os pirofosfatos e polifosfatos na intervenção da calcificação óssea. Quando eram administrados oralmente estes compostos eram inactivos devido a sua hidrólise no tracto gastrointestinal. Assim na procura de análogos mais estáveis dos pirofosfatos inorgânicos, foram estudados na classe química inúmeros potenciais análogos como o fósforo-azoto-fósforo (P-N-P) e fósforo-carbono-carbono-fósforo (P-C-C-P). Foi apenas com o composto fósforo-carbono-fósforo (P-C-P), na altura intitulado difosfonato, que se conseguiu um composto estável. Tal como o PPI, verificou-se que este composto tinha alta afinidade para a hidroxiapatite óssea e prevenia a agregação de cristais de fosfato de cálcio, *in-vitro* e *in-vivo*. Contudo, ao contrário dos pirofosfatos, os BFs eram também capazes de travar a calcificação patológica induzida experimentalmente.(1)

A descoberta destas características dos BFs empolgou a comunidade científica e, em 1968, surgiu a primeira publicação em forma de resumo, seguindo-se em 1969, duas publicações sobre o etidronato e clodronato de sódio na formação de cristais, na dissolução, na calcificação vascular e reabsorção óssea. Foi também em 1969 que os BFs foram usados pela primeira vez em humanos, quando Lacet publicou um estudo do etidronato de sódio em crianças com fibrodisplasia ossificante progressiva. A partir da década de 70 começou a explorar-se o potencial terapêutico destes fármacos, sendo descobertas novas fórmulas terapêuticas e novas aplicações como à doença de Paget e em complicações ósseas oncológicas. Em meados da década de 90, iniciou-se a grande disseminação dos BFs, devida em grande parte, ao seu uso na terapia da osteoporose.(1,8)

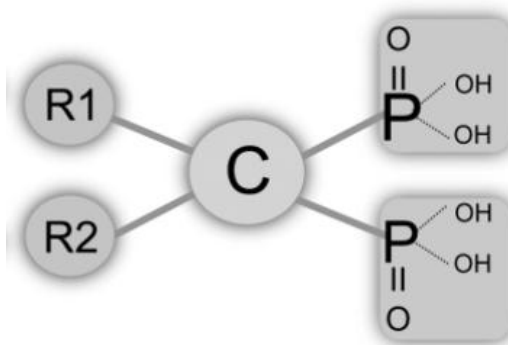
# 1.3 – PROPRIEDADES DOS BIFOSFONATOS

## 1.3.1 – Estrutura química

Tratando-se de substâncias análogas do pirofosfato, todos os BFs usados para fins terapêuticos possuem duas ligações P-C (fosfato-carbono), ligados por um único carbono resultando num BF com a estrutura do núcleo feito por ligações P-C-P (fosfato-carbono-fosfato). No caso dos pirofosfatos, os grupos fosfato encontram-se ligados a um oxigênio central (P-O-P), enquanto nos BFs encontram-se ligados a um carbono central, formando uma estrutura tridimensional mais forte. (1)



**Figura 1** – Estrutura química dos pirofosfatos inorgânicos (adaptado de Ross et al., 2004(5))



**Figura 2** – Estrutura química de bifosfonato germinal inorgânico (adaptado de Ross et al., 2004(5))

Na composição química dos BFs, ligados ao carbono central (geminal), encontram-se os grupos laterais R1 e R2. O grupo R1 é o responsável pela afinidade dos BFs à matriz óssea, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência de inibição da reabsorção óssea. Variações no efeito entre BFs são conseguidas através de mudanças nestas duas cadeias laterais, no carbono ou através da esterificação dos grupos fosfato.(5,9) Quando se modifica a cadeia R1, altera-se a capacidade do composto se ligar aos cristais ósseos. Quando a cadeia R2 é modificada é alterada a potência do BF.(9)

A adição de um hidroxilo (OH) ou grupo amina primário (NH<sub>2</sub>) aumenta a afinidade do BF para os íons de cálcio, aumentando a capacidade do fármaco actuar em locais de remodelação óssea. Aumentar o número de átomos de carbono na cadeia lateral (ou seja, o comprimento da molécula), aumenta inicialmente a magnitude do efeito de reabsorção óssea, mas, se se fizer um grande aumento essa magnitude é diminuída.(5)

Quanto maior for a potência do BF, menor será o poder de reabsorção no osso. Esta potência pode variar entre 1 e 10000 vezes, conforme se trate de um BF com um grupo amina ou sem grupo amina no grupo R<sub>2</sub>.(10) O etidronato e clodronato de sódio, que são BFs sem grupo amida em R<sub>2</sub>, têm respectivamente um grupo metil R-CH<sub>3</sub> e um cloro R-Cl e possuem menor potência. (11) BFs com a zona central cíclica são os mais potentes principalmente se estes possuírem átomos de azoto no anel. O composto mais activo, o ácido zoledrónico, contém um anel imidazole.(5)

Os BFs que não contêm a cadeia lateral amina ou BFs não nitrogenados (BFNN) (etidronato e clodronato de sódio e ácido tiludrónico) são menos potentes. Os BFs que possuem cadeia lateral com grupo amina ou BFs nitrogenados (N-BF) são mais potentes (risedronato e pamidronato de sódio, ácidos ibandrónico, alendrónico e zoledrónico).(1)

Os primeiros BFs a surgirem foram o clodronato e etidronato de sódio, e foram chamados de 1<sup>a</sup> geração, devido à sua semelhança com os PPI. Posteriormente surgiram os BFs de 2<sup>a</sup> geração como é o caso do pamidronato de sódio, ácidos ibandrónico, tiludrónico e alendrónico. Por fim, surgiram os mais potentes dos BFs, como é o caso do ácido zoledrónico e minodrónico. Estes são de 3<sup>a</sup> geração.(4,5,11)

### 1.3.2 – Características e propriedades farmacológicas

Os BFs têm propriedades farmacológicas como captação selectiva no osso em locais de elevada remodelação e baixa taxa de libertação de fármaco. Estas propriedades únicas e pouco comuns distinguem os BFs de outros fármacos.(12) A alta selectividade para o osso em detrimento dos restantes tecidos, é uma característica que contribui para a eficácia e segurança desta classe de fármacos. A capacidade que têm de se adsorverem à superfície mineral óssea confere-lhes um contacto íntimo com os osteoclastos. A segurança desta classe de fármacos considera-se boa, no entanto, esta temática é alvo de amplas discussões e debate. (1)

O conhecimento da farmacologia, bem como das diferenças entre os vários fármacos da classe, é essencial para otimizar o desempenho clínico e minimizar o risco de efeitos adversos. Estes fármacos são administrados de forma intravenosa e oral, sendo absorvidos por todo o tracto gastrointestinal por transporte paracelular.(12)

No caso dos BFs orais existem pequenas diferenças na sua absorção sendo, de forma geral, extremamente baixa. Os N-BFs mais usados (ácido alendrónico, risendronato de sódio e ácido ibandrónico) têm uma absorção de cerca de 0,7%. Os BFNNs, como o etidronato de sódio, parecem ter uma absorção ligeiramente mais elevada, variando de 2 a 2,5%.(12). Esta absorção pode ainda ser diminuída se não forem administrados, como prescritos, com um copo de água pelo menos 30 minutos antes de refeições ou outros fluídos.(13)

Os BF são moléculas altamente carregadas e não possuem quaisquer tipos de transportadores. Aparentemente a absorção dos BFs é potenciada pelo EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético), efeito este atribuído ao facto do cálcio ser quelado, abrindo as junções de hiato (*gap junctions*) das células da mucosa intestinal.(14)

A contrastar com a baixa absorção dos BFs orais pelo tracto gastrointestinal, mais de 50% da dose de BF IV fica disponível para incorporação na matriz óssea.(7) Após absorvidos, os BFs não são excretados de imediato nos rins, pois além de serem incorporados pelo osso, são também incorporados por tecidos moles como o fígado, rins e baço.(12)

O osso é um órgão com boa perfusão sanguínea e tem-se mostrado um grande desafio para a comunidade científica, quantificar a porção de fármaco incorporado pelo osso na sua primeira passagem. Além disso, a forma exacta de como se processa a transferência do fármaco para o osso ainda não é totalmente conhecida. Pensa-se que, uma vez absorvidos e devido à alta afinidade para os minerais ósseos, entram no espaço extracelular do osso através de transporte paracelular, ligando-se à hidroxiapatite na sua superfície. No entanto são necessários mais estudos para confirmar este mecanismo. (1,12) A ligação à hidroxiapatite tem uma semi-vida variável até 10 anos. (1)

Como os BFs se acumulam no osso, é importante saber qual o efeito de uma administração a longo prazo. Uma característica dos BFs é o facto da inibição da reabsorção óssea atingir um novo nível estacionário, ao invés de se tornar progressivamente mais baixa, ou seja, existe um *plateau* de reabsorção. Esta característica verifica-se mesmo quando os compostos são administrados de forma contínua.(1)

Do ponto de vista clínico a característica acima referida é extremamente importante, uma vez que não há progressão aparente do efeito de anti-reabsorção com o tempo. Isto sugere que o BF incorporado no osso está inactivo, pelo menos, enquanto ele permanecer na sua estrutura. Esta propriedade sugere também que, a longo prazo, dentro do espectro da dose terapêutica, existe um baixo risco de uma diminuição contínua da remodelação óssea. Esse risco poderia levar a um aumento da fragilidade óssea.(1)

Outra propriedade farmacológica importante incide no facto de, as doses totais de BFs administradas serem determinantes para os seus efeitos. Esta propriedade tem sido bem estudada para os ácidos ibandrónico e zoledrónico. Em ambos os casos se verificou a mesma inibição da reabsorção, independentemente do BF ser administrado com baixa dose e alta frequência (diária) ou em doses mais elevadas e baixa frequência. Esta tem sido a base para o desenvolvimento de regimes de dose intermitente.(1)

Adicionalmente têm sido identificados outros efeitos, incluindo propriedades antiangiogénicas. Estas acções, inicialmente desconhecidas, despertaram interesse para o uso dos BFs como agentes antineoplásicos, no tratamento das metástases ósseas osteolíticas.(15)

## Metabolização

Poucos BFs são metabolizados. Apenas os BFNNs são metabolizados intracelularmente, no entanto, não é clara a percentagem metabolizada e a forma como os metabolitos são excretados.(12). A maioria dos BFs são excretados inalterados pela urina através de filtração glomerular, no entanto uma pequena percentagem dos BFs administrados por via parenteral é excretada por via biliar. (1,12)

## Eliminação

Após os BFs estarem ligados ao esqueleto são removidos da hidroxiapatite aquando da reabsorção óssea, sendo incorporados em vesículas pelos osteoclastos. Contudo, podem ser novamente incorporados pelo esqueleto ou ser libertados para a circulação. A quantidade de BFs em circulação pode ser novamente incorporada na estrutura óssea durante a sua formação. Pensa-se que, após reincorporados na estrutura óssea, são apenas libertados após subsequente reabsorção. Este mecanismo cíclico explica a lenta e longa percentagem de eliminação de BFs do esqueleto.(12,13)

Pensa-se que factores como: a ligação preferencial, mas não exclusiva, dos BFs aos locais de remodelação activa, a libertação do BFs ligado ao osso através do mecanismo de remodelação óssea, a nova incorporação no osso e a eliminação tardia, expliquem as múltiplas fases de eliminação dos BFs do osso. Deste modo encontram-se concentrações de BFs na urina e no soro por longos períodos.(12) Após término do tratamento com BFs estes podem ser detectados, em pequenas quantidades na urina, de semanas a meses, ou mesmo até 8 anos devido à libertação gradual de BF pelo osso.(13)

### 1.3.3. – Mecanismo de acção

#### 1.3.3.1 – Mecanismo de acção do BF a nível celular

Após a sua administração, os BFs são rapidamente adsorvidos à hidroxiapatite, nas superfícies minerais ósseas, devido à sua estrutura que lhe confere grande capacidade de ligação a iões metálicos bivalentes, como o  $\text{Ca}^{2+}$ . Deste modo, estes compostos ligam-se selectivamente a zonas onde a remodelação óssea se encontra activa. As suas principais células alvo são os osteoclastos, tendo estes grande relevância no tratamento de doenças onde há excessiva actividade osteoclástica, provocando diferentes acções celulares.(15)

Durante a reabsorção óssea, os BFs parecem ser internalizados por endocitose, em conjunto com outros produtos de reabsorção. A captação dos BFs pelos osteoclastos foi confirmada, *in-vivo*, através de marcadores moleculares radioactivos e com ácido alendrónico marcado por fluorescência. Este mostrou ser incorporado em vacúolos intracelulares.(1)

Muitos estudos mostraram que os BFs podem afectar a reabsorção óssea média realizada pelos osteoclastos através de vários fenómenos: efeitos no seu recrutamento, diferenciação e actividade de reabsorção (N-BFs). Há ainda BFs que induzem a apoptose dos osteoclastos (BFNNs).(1,16,17) Os BFs provocam também a disrupção do citosqueleto dos osteoclastos.(1,18)

Os osteoclastos são as únicas células capazes de acidificar o osso. Assim, durante o processo de reabsorção óssea, o espaço sob o osteoclasto é acidificado pela acção de bombas de prótons na sua membrana ondulada. Esta é uma invaginação na membrana celular do osteoclasto. É o pH ácido deste microambiente que causa a dissolução dos minerais de hidroxiapatite, enquanto a degradação da matriz extracelular é realizada por acção de enzimas proteolíticas. É então neste microambiente que os BFs são libertados dos minerais ósseos sob os osteoclastos.(1)

Os BFs estão adsorvidos aos minerais ósseos, em especial nos locais de reabsorção óssea, onde os minerais estão mais expostos e onde existem maior número de osteoclastos. Desta forma estas são as células mais susceptíveis de entrar em contacto com as mais altas concentrações de BFs livres (não ligados a minerais do osso).(19,20)

Após a captação dos BFs pelos osteoclastos estes perdem capacidade para formar a membrana ondulada que constitui a única zona de reabsorção no osteoclasto, sendo desta forma, fulcral para que se dê todo este fenómeno.(1,18,21)

É amplamente aceite que a acção dos BFs é exercida maioritariamente em osteoclastos maduros. Contudo, uma vez que os osteoclastos maduros multinucleados são formados a partir da fusão de precursores mononucleares provenientes da hematopoiese, os BFs poderão inibir também a reabsorção óssea através interferência na formação de osteoclastos. Apesar disto, este mecanismo tem sido um pouco menosprezado.(1)

Como exposto anteriormente, os osteoclastos são as únicas células capazes de acidificar a superfície óssea levando a libertação dos BFs que se encontram ligados aos minerais ósseos. Por isso, pensava-se que os osteoclastos eram o único tipo de células capazes de incorporar quantidades substanciais de BFs *in vivo*. No entanto, é cada vez mais claro que outras células que realizam endocitose, como macrófagos e monócitos, são capazes de incorporar os BFs presentes transitoriamente em circulação.(19) Além das células referidas os BFs têm também acção nos osteócitos.(1)

### 1.3.3.2 – Mecanismo de acção do BF a nível bioquímico

Ao longo do tempo foi-se tentando explicar o mecanismo de acção dos BFs a nível celular. Após perceber-se qual o mecanismo de acção subjacente a este nível, abordado anteriormente de forma geral, houve uma viragem lógica, para o mecanismo a nível molecular. Essa viragem deu-se no início dos anos 90, no entanto, foi apenas nos últimos 10 anos que o mecanismo de acção molecular e bioquímico dos BFs foi esclarecido.(1,19). À luz do conhecimento actual, existem dois grandes e distintos mecanismos de acção que explicam a forma como os BFs afectam os osteoclastos, segundo os quais é feita também é feita a sua classificação em dois grupos distintos: os que não possuem o grupo amina na cadeia lateral (BFNN) e os que possuem (N-BF).(1)

O primeiro grupo, como se viu, engloba, por exemplo o clodronato e etidronato de sódio, parecem ser capazes de mimetizar a pirofosfatase. Eles comportam-se como análogos de pirofosfatos inorgânicos, sendo incorporados metabolicamente em análogos de ATP não hidrolisáveis, interferindo na acção da aminocil-tRNA sintetase.(1,19)

Os metabolitos resultantes contêm a porção P-C-P (fosfato-carbono-fosfato) no lugar  $\beta$ ,  $\gamma$  dos grupos fosfato do ATP, resultando assim em nucleótidos não hidrolisáveis. É provável que acumulação nos osteoclastos destes metabolitos iniba a sua função e cause a sua morte, possivelmente por conflito com translocases mitocondriais de ATP. Este grupo de BFs sem grupo funcional amina (BFNN) parece comportar-se como pró-fármacos que se tornam activos após incorporação pelos BFs.(1,19)

Quanto aos N-BFs, em contraste com os BFNN, não são metabolizados em nucleótidos não hidrolisáveis. Eles interferem em reacções metabólicas específicas, nomeadamente na via de biossíntese do mevalonato que é responsável pela formação do colesterol e outros esteróides. Nesta via as enzimas metabolizam pirofosfatos contendo lípidios isoprenóides, que são progressivamente condensados em cadeias mais longas. Estes BFs são capazes de inibir várias enzimas desta via, em diferentes graus, no entanto, o alvo principal é a farnesil-difosfato sintase (FPP). (1,19)

Os lípidos isoprenóides produzidos na via do mevalonato incluem: o isopentenil difosfato (IPP), a farnesil difosfato (FPP) e a geranylgeranyl difosfato (GGPP). A FPP e

GGPP são necessárias para a prenilação de GTPase como Ras, Rab, Rho, Rac.(13) Estas GTPases são importantes nas sinalizações de proteínas que regulam diversos processos importantes na função osteoclástica, como a morfologia celular, organização do citosqueleto, a formação da membrana ondulada, envio/transferência de vesículas e apoptose.(1)

A prenilação destas proteínas é fulcral para a correcta função do osteoclasto, uma vez que os grupos lipídicos prenilados servem de ancoragem para as proteínas na membrana celular e podem ainda participar na estrutura da própria proteína. Desta forma, ao interferir em mecanismos tão importantes do osteoclasto, a sua função não irá ser desempenhada correctamente, diminuindo, conseqüentemente, a taxa de reabsorção. (1,13,19) A FPP sintase é encontrada em todas as células e assim, altas doses de BF podem influenciar directamente outras células da linhagem dos osteoclastos que não estes. Podem também, como se discutiu anteriormente, influenciar osteoblastos e osteócitos. Além das células ósseas, os BFs IV podem bloquear a produção de FPP em monócitos, resultando na acumulação de IPP. O IPP pode ser também um antígeno bacteriano, assim células T y (Gama) reconhecem-na como agentes de uma infecção bacteriana. Isto leva à libertação TNF-alfa (factor de necrose tumoral) e IFN-gama (interferão gama), aumentando os níveis de interleucina 6 (IL-6), causando sintomas de gripe que podem estar associados com a toma das primeiras doses de BFs. Estes sintomas raramente se repetem.(13)

Antes da absorção dos BFs orais pode haver a sua ligação a células gástricas com inibição da FPP sintase levando à morte celular. Este fenómeno pode explicar a capacidade que os N-BF orais têm em causar esofagite e ulceração.(13)

Apesar de não estar totalmente esclarecido, existe actualmente um bom conhecimento do efeito dos BFs na via do mevalonato, que representou em grande progresso no esclarecimento do mecanismo de acção destes fármacos. (1,13,19)

## 1.4 – FORMA TERÂPEUTICAS

Como se pôde verificar anteriormente, existem diferentes tipos de BFs e, os mais relevantes encontram-se enumerados na tabela 1.

Nome Genérico	Nome Comercial	Dosagem	Indicação Primária	Via de Administração	Forma de administração	Grupo amina	Potência relativa (x)
<b>Etidronato de Sódio</b>	Didronel®	400mg	Doença de Paget	Oral	Intermitente	Não	1
<b>Clodronato de sódio</b>	Bonefos®	800mg	Doença de Paget	Oral e IV	Diariamente	Não	10
		300mg			Intermitente		
<b>Ácido Tiludrónico</b>	Skelid®	200mg	Doença de Paget	Oral	Intermitente	Não	50
<b>Pamidronato de Sódio</b>	Aredia®	30 - 90mg	Metástases Óssea	IV	Intermitente	Sim	1000-5000
<b>Ácido Alendrónico</b>	Fosamax®	10mg 70	Osteoporose	Oral	Diariamente Semanalmente	Sim	1000
<b>Risedronato de Sódio</b>	Actonel®	5mg 35mg	Osteoporose	Oral	Diariamente Semanalmente	Sim	1000
<b>Ácido Ibandrónico</b>	Bonviva®	2,5mg	Osteoporose	Oral	Diariamente	Sim	10.000+
		150mg			Mensalmente		
		3mg		IV	Intermitente		
<b>Ácido Zoledrónico</b>	Zometa®	4-5mg	Metástases Óssea	IV	Intermitente	Sim	10.000+
	Reclast®	5mg			Anualmente		

**Tabela 1** - Apresentações farmacológicas dos BFs (adaptado de Ruggiero *et al.*(3); Migliorati *et al.*(10); Ross *et al.*(5))

Nome Genérico	Nome Comercial	Aprovação FDA	Aprovação em Portugal(22)
<b>Etidronato de sódio</b>	Didronel®	1 Setembro 1977	Revogado
<b>Clodronato de sódio</b>	Bonefos®	Não aprovado. Comercializado na U.E.	Aprovado: 27 de Julho de 2000 Não comercializado em Portugal
<b>Ácido tiludrónico</b>	Skelid®	7 Março 1997	Revogado
<b>Pamidronato de sódio</b>	Aredia®	31 Outubro 1991	Revogado
<b>Ácido alendrónico</b>	Fosamax® 10mg	29 Setembro 1995	12 Fevereiro 1996
	Fosamax® 70mg		05 Julho 2001
<b>Risedronato de sódio</b>	Actonel® 5mg	27 Março 1998	02 Junho 2000
	Actonel® 35mg		07 Fevereiro 2003
<b>Ácido zoledrónico</b>	Zometa®	20 Agosto 2001	Aprovado: 20 de Março de 2001 Não comercializado
	Reclast®	Agosto 2007	Aprovado - Não comercializado
	Aclast 5mg	-	15 Abril 2005
<b>Ácido ibandrónico</b>	Bonviva® (Oral) 2,5mg	16 Maio 2003	Autorização caducada
	Bonviva® (Oral) 150mg	24 Março 2005	23 Fevereiro 2004
	Bonviva® (IV) 3mg	6 Janeiro 2006	

**Tabela 2** – Datas de aprovação de diferente BFs nos E.U.A. e em Portugal (adaptado de Woo et al.(23); Ruggiero et al.(3) Migliorati *et al.*(10);Infomed(24))

Actualmente existem pelo menos onze BFs diferentes entre os quais etidronato, clodronato e risodronato de sódio, ácidos tiludrónico, alendrónico, ibandrónico e zoledrónico. Existem também, embora de utilização limitada, o ácido olpadrónico e ácido minodrónico. Estes BFs foram registados para diferentes aplicações clínicas em vários países, no entanto nem todos estão disponíveis na Europa ou nos Estados Unidos.

(1)

## 1.5 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A aplicação clínica mais impressionante dos BFs tem sido, sem margem de dúvida, como inibidores de reabsorção óssea, mas levou muitos anos para que se tornassem bem estabelecidos. Contudo, foi como inibidores da calcificação que se fez o seu primeiro uso clínico.(1)

Estes fármacos têm assumido um papel preponderante no tratamento de doenças como a osteoporose, doença de Paget, *osteogenesis imperfecta*, displasia fibrosa poliquística, mielomas múltiplos, tumores com grande potencial de metastização como cancro da mama, da próstata ou pulmões(3,7,25)

Neste capítulo abordar-se-ão as principais indicações terapêuticas dos BFs.

### 1.5.1 – BFs na terapia da doença de Paget

A doença de Paget foi o primeiro distúrbio clínico em que uma inibição da reabsorção dose-dependente de BFs foi demonstrada no homem, ficando este tratamento bem estabelecido na década de 80. A fisiopatologia da doença de Paget está centrada num desequilíbrio da remodelação óssea, onde a reabsorção óssea está aumentada. Este aumento da reabsorção deve-se à sobre expressão da função osteoclástica e a uma sobre expressão reflexa dos osteoblastos. Estes fenómenos levam a alterações ósseas em que a arquitectura normal do segmento do esqueleto afectado é substituída por tecido ósseo desorganizado, com tendência a deformidades, dor e fracturas.(1,26,27)

Actualmente o tratamento médico da doença de Paget é quase exclusivamente dependente dos BFs. Tem havido melhorias graduais na capacidade destes fármacos para manter a doença sob controlo, começando com etidronato de sódio, na década de 1970, progredindo através do uso de outros BFs administrados por via oral, como clodronato de sódio, o ácido tiludrónico, ácido alendrónico, risedronato de sódio. No presente a maioria dos doentes são tratados com BFs IV, como o pamidronato de sódio ou, mais recentemente, o ácido zoledrónico. Os efeitos do ácido zoledrónico são

verdadeiramente notáveis, não só na redução do excesso de actividade destrutiva dentro do osso, mas também na durabilidade dos efeitos, tornando possível que muitos pacientes necessitem exclusivamente de uma infusão (1,27)

## 1.5.2 – BFs na terapia da Osteoporose

A osteoporose é uma condição cada vez mais prevalente no entanto, passa muitas vezes despercebida, até que fracturas ocorram. Apesar da terapia, as fracturas inerentes à osteoporose são comuns e podem acarretar grandes limitações na qualidade de vida e na saúde dos doentes, principalmente idosos, podendo mesmo levar à morte. Estas fracturas acarretam também, grandes gastos para um estado.(28,29)

A osteopenia e a osteoporose, tal como a doença de Paget, derivam também do desequilíbrio da remodelação óssea. A actividade e função osteoclástica e osteoblástica são modeladas por hormonas sexuais, citocinas e stresse mecânico fisiológico. Mudanças inerentes à actividade física e às hormonas sexuais resultam num aumento do número de osteoclastos e conseqüentemente, da reabsorção óssea. Vai assim, haver formação de novo osso pelos osteoblastos, porém com baixo índice de massa e baixa resistência.(29,30)

O uso de BFs no tratamento da osteoporose pós menopausa e outros tipos de osteoporose é a sua mais recente área de desenvolvimento, tendo esta sido estabelecida na década de 1990. Inicialmente foi usado o etidronato de sódio, em numerosos países e, mais recentemente, passou a usar-se à escala mundial o ácido alendrónico. Os BFs são a terapia líder para o tratamento da osteoporose.(29)

Nos estudos de revisão realizados por Boonen *et al.*(31) e Eastell *et al.*(32) verificou-se que, de forma geral, em doentes submetidos à terapia com BFs, a percentagem de redução de fracturas vertebrais é maior do que para as fracturas não vertebrais. Em relação à fractura da anca os dados foram bastante animadores, relativamente aos doentes submetidos a terapia com ácido alendrónico, risedronato de sódio e ácido zoledrónico, havendo uma redução da fractura até 40%.(1)

### 1.5.3 – BFs na terapia de doentes oncológicos

O uso de BFs em doentes oncológicos advém do início da década de 1980.(1) A terapia com estes fármacos teve um grande impacto positivo na palição da morbidade de tumores através da redução da dor óssea, hipercalcémia e complicações esqueléticas como fracturas. A eficácia do BFs IV na diminuição da lise óssea mediada por osteoclastos no mieloma múltiplo, cancro da mamã em grau avançado, cancro prostático e outros tumores, tem sido evidenciada em inúmeros casos clínicos.(27)

Metástases ósseas do esqueleto axial, pélvis, fémur e costelas são uma ocorrência comum para muitos tumores malignos. O mecanismo responsável pela osteólise neste tipo de doentes é o excesso de reabsorção óssea levada a cabo pelos osteoclastos. Células tumorais que metastizaram para o osso produzem um leque de citocinas como: interleucinas, prostoglandinas, péptido relacionado com a hormona paratiróide e factor de necrose tumoral. Estes agentes podem estimular os osteoclastos num padrão descontrolado resultando na destruição de osso(27)

Segundo as recomendações da *American Society of Clinical Oncology*, o uso de BFs é considerado padrão no tratamento da hipercalcémia moderada e severa induzida por tumores, lesões metastáticas osteolíticas associadas a cancro da mamã e mieloma múltiplo em conjugação com agentes quimioterapêuticos antineoplásicos A *Food and Drug Administration* ampliou as indicações dos BFs IV incluindo metástases ósseas de qualquer tumor sólido.(27,33)

## 1.6 – OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATOS

### 1.6.1 – Primeiros casos relatados

Apesar de há 25 anos Schwarts ter verificado o aparecimento de osteonecrose maxilar induzida quimicamente como uma consequência de tratamento oncológico(34), foi Marx que, em 2003,(35) publicou no *Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons* um estudo em que eram reportados os primeiros 36 casos de osso necrosado na maxila e mandíbula em doentes submetidos a terapia com BFs.

Nesta altura ainda não era usada a nomenclatura de osteonecrose induzida por bifosfonatos (OMIB) para designar esta problemática, mas sim o termo necrose avascular. Marx atribuiu os casos de necrose avascular aos BFs IV, pois a maioria dos doentes estavam a ser submetidos a BFs de alta potência (pamidronato de sódio e ácido zoledrónico).(35)

Em 2004, Ruggiero *et al.* reportaram também uma amostra de mais 63 casos de necrose avascular maxilar com casos semelhantes aos de Marx.(36) Desde então muitos outros estudos têm reportado casos clínicos similares que consistem em feridas pós cirúrgicas não cicatrizadas, dor óssea, osso exposto com ou sem dor, fístulas com drenagem purulenta, edema dos tecidos moles, inflamação e fístulas oro-cutâneas.(37)

## 1.6.2 – Definição de OMIB

O termo osteonecrose tem sido amplamente aplicado apesar de, em muitos casos, não se tratar na realidade de osteonecrose mas sim de outras condições. O termo foi assim erradamente aplicado em situações como: inflamação persistente da cavidade oral, osteomielites, cicatrizações alveolares tardias após extracções e presença de fístulas em diversos locais.(38) Desta forma, houve necessidade de definir o conceito de OMIB para o distinguir de outras condições de cicatrização tardia. Em 2007, o grupo de peritos em BFs da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (39) definiu que para a lesão ser considerada OMIB o doente tinha de ter presente as seguintes características:

1. Ter realizado terapia prévia com BFs ou encontrar-se a realizar terapia aquando do diagnóstico da lesão;
2. Possuir osso exposto e necrosado na região maxilo-facial que persista por mais de 8 semanas;
3. Não ter realizado qualquer tratamento de radioterapia na região crânio facial

### 1.6.3 – Epidemiologia

Quando se fala em OMIB, é fulcral conhecer os seus dados epidemiológicos, nomeadamente, identificar a prevalência precisa desta complicação oral. Existem na literatura numerosos estudos que vão desde retrospectivos, pesquisas epidemiológicas que se baseiam na características da doença para identificar potenciais casos de osteonecrose maxilar (ONM) até estudos prospectivos. Desta forma, muitos factores podem influenciar a qualidade dos estudos e a fiabilidade das taxas de prevalência para a OMIB. (40) Apesar de ser de extrema importância, não existe qualquer informação proveniente de entidades oficiais independentes, tal como a Organização Mundial de Saúde (OMS).(15)

Inicialmente a OMIB era apenas vista em doentes submetidos a terapia com os BFs IV mais potentes, contudo têm sido reportados casos de osteonecrose também em terapias com as formas orais menos potentes.(8,41,42) Estes dados podem ser alarmantes e podem ter implicações significativas, uma vez que o número de doentes a realizar BFs orais tem vindo a aumentar. (41)

É amplamente aceite que a prevalência da OMIB em doentes oncológicos submetidos a terapia com BFs IV, como o pamidronato de sódio ou ácido zoledrónico, varia entre 3 e 12%.(40)

Na tentativa de esclarecer a e identificar a real taxa de incidência da OMIB, Migliorati *et al.*(40) realizaram a mais completa revisão sistemática sobre esta problemática. Nela foram aplicados rígidos critérios de inclusão sendo que, de todos os trabalhos publicados na *MEDLINE/Pubmed*, entre 1 de Outubro de 2003 e 31 de Dezembro de 2008, apenas 28 preencheram os critérios de inclusão e destes, apenas 22 foram usados na análise da prevalência.(40)

A amostra total foi de 39.124 doentes, sendo a média ponderada de prevalência para a OMIB de 6,1%. A prevalência ponderada foi diferente consoante o desenho do estudo. Após separação dos dados em três grupos de estudos, obtiveram-se os seguintes resultados: nos estudos em que havia documentação do *follow-up*, a amostra foi de 927 indivíduos e a prevalência ponderada foi de 13,3%. Nos com *follow-up* não documentado, que incluíram estudos de *cohort* de 8,829 indivíduos, a prevalência

ponderada para a OMIB foi 0,7 %. Quanto aos estudos epidemiológicos descritivos avaliaram uma amostra de 29,368 casos com 1,2% de prevalência.(40)

Migliorati *et al.*(40) avaliaram também a prevalência consoante dois tipos de BFs administrados. A prevalência do surgimento de OMIB em doentes submetidos a terapia com ácido zoledrónico foi de 8,6 %. Já para o pamidronato de sódio foi de 7,3%, no entanto verificou-se que, quando o uso destes fármacos era feito em simultâneo a prevalência subia para 21%.

Foi também realizada uma análise de factores de risco e prevalência de OMIB em doentes a realizar terapia com BFs. Tendo em conta 11 estudos (com amostra de 614 casos), obtiveram-se os seguintes resultados: 547 (89%) eram doentes oncológicos e 67 (11%) não oncológicos. As neoplasias com maior prevalência de OMIB foram o mieloma múltiplo com 245 casos (45%) e o cancro da mama com 166 casos (30%). A prevalência no cancro prostático foi apenas de 30 casos (5%). Estes dados podem ser verificados na seguinte tabela 3. (40)

<b>Diagnóstico</b>	<b>Casos ONM</b>	<b>Percentagem (%)</b>
ONM – Doentes não oncológicos	67	11
ONM- Doentes oncológicos	547	89
Mieloma múltiplo	245	45
Cancro da mama	166	30
Cancro Prostático	30	5
Pulmões	9	2
Outros tumores	97	18

**Tabela 3** – Número de casos de ONM em diferentes patologias (adaptado de C. A. Migliorati et al.(40))

n=647 ONM: Osteonecrose Maxilar

Apesar do número crescente de publicações nesta temática, não foram encontrados estudos prospectivos multicêntricos. Este tipo de estudo seria útil para obter informação mais precisa e detalhada da verdadeira prevalência da OMIB.(40)

É importante mencionar que, tendo em conta a literatura e os casos reportados, o risco de desenvolver OMIB com BFs orais é significativamente menor quando comparado com BFs IV. Doses IV usadas para tratamentos oncológicos, podem ser 10 vezes mais altas que as usadas para tratamento da osteoporose e têm associadas uma maior incidência de OMIB. Estas altas doses estão também associadas com o aparecimento de casos mais severos, possivelmente resultante da combinação da elevada dose e maior biodisponibilidade do BF IV (7)

Estudos populacionais referem uma incidência de 0.01 a 0.04% para BFs orais e estudos financiados pela indústria farmacêutica indicam uma incidência sem expressão.(15) Como citado no artigo do Conselho de Assuntos Científicos da *American Dental Association* (ADA)(2) segundo a *Merck* a correlação inicial entre o uso de ácido alendrónico oral e o desenvolvimento de osteonecrose maxilar não foi estatisticamente significativa, com uma incidência de 0,7 por 100.000 indivíduos por ano de exposição, ou 170 casos a nível mundial.

Apesar destes dados da indústria farmacêutica, Otto *et al.*(41) apresentam uma situação distinta. Num estudo multicêntrico recente (2004 a 2008) em onze departamentos clínicos europeus, com 470 doentes submetidos exclusivamente a terapia com BFs orais, os autores concluíram de forma inequívoca, a associação entre o uso desta via de administração e o surgimento de OMIB com 7.8% (37 doentes) de casos.

Estima-se que anualmente se realizem 190 milhões de prescrições de BFs orais em todo o mundo sendo que, mais de 15 milhões de cirurgias de colocação de implantes (potencialmente dispensáveis) e outras cirurgias dento-alveolares (necessárias) são realizadas nestes doentes. Destas cirurgias advém um potencial risco de OMIB. No entanto, são raros os estudos que avaliem o risco de desenvolver OMIB em doentes que se encontrem medicados com BFs orais.(41)

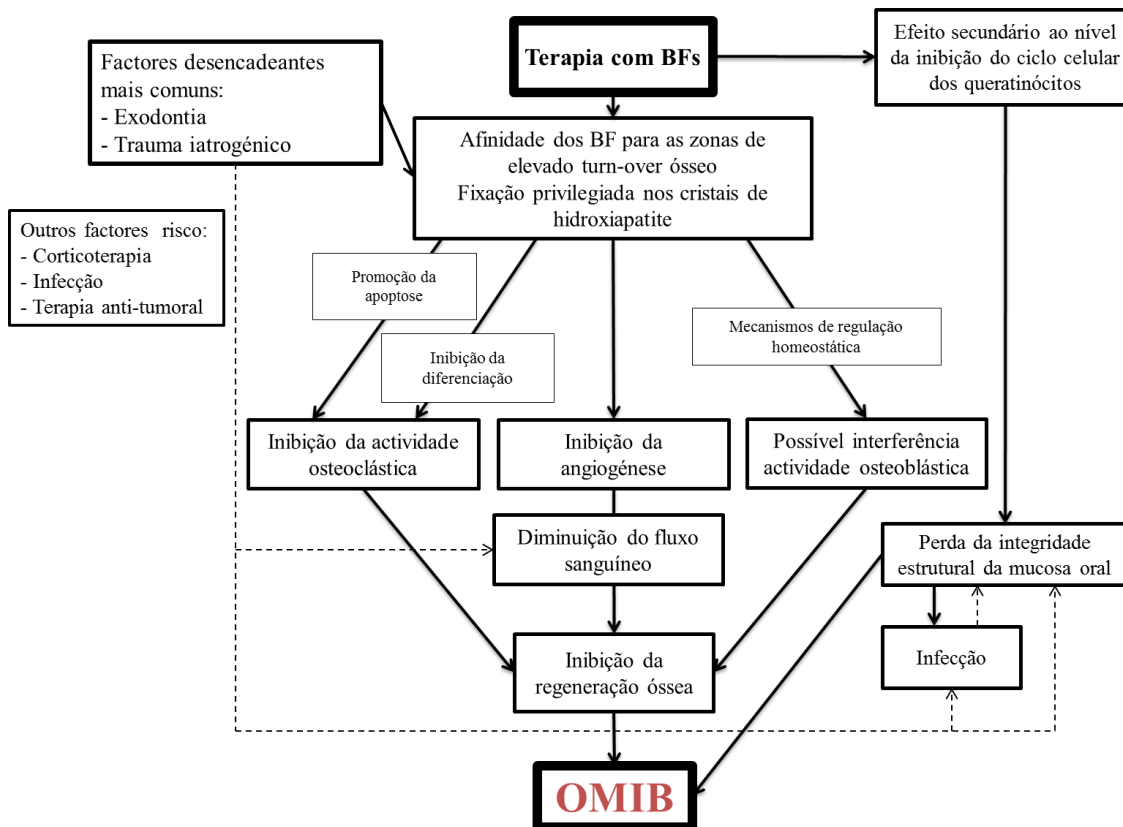
## 1.6.4 – Fisiopatologia

O processo patológico envolvido na formação da osteonecrose maxilar ainda não está completamente esclarecido e pensa-se ser multifactorial. Apesar de haver uma grande associação entre esta condição e o uso de BFs, a relação de causalidade não está, ainda, completamente estabelecida.(11,43,44)

Em situações fisiológicas quando o maxilar sofre stresse e trauma contínuo, podem ocorrer microtraumas. Esses são resolvidos através do equilíbrio dinâmico de reabsorção/reposição. Num doente que se encontre a realizar terapia com BFs, a reabsorção óssea encontra-se diminuída e as propriedades antiangiogénicas dos mesmos levam à diminuição do fluxo sanguíneo no local. Assim estes microtraumas não serão reparados, dificultando a cicatrização e tendo como derradeira consequência a osteonecrose. Além disso, os osteoblastos continuam com a deposição óssea que é feita sobre o osso danificado não reabsorvido, resultando num osso fragilizado. Esta é apenas uma hipótese na tentativa de esclarecer o mecanismo fisiopatológico da OMIB, no entanto não se pode afirmar que esteja correcto, pois como irá ser analisado existem inúmeros factores potencialmente envolvidos neste mecanismo.(43,44)

Pensa-se que características da cavidade oral como: a anatomia única, forças biomecânicas e a microflora, poderão explicar o porquê das lesões de osteonecrose terem maior incidência na região craniofacial. A acrescentar, parece plausível que a imunossupressão e o mecanismo de cicatrização tenham também um papel activo no desenvolvimento da ONM.(43). São referidos ainda como factores que desempenham um papel importante na fisiopatologia da ONM a supressão da actividade osteoclástica e os efeitos tóxicos do BFs nos tecidos, como a antiangiogénese(40)

A **figura 3** apresenta de uma forma resumida um possível mecanismo da fisiopatologia da OMIB no entanto não contempla todas as variáveis.



**Figura 3** – Possível mecanismo explicativo da fisiopatologia da OMIB. (55)(38)(43)

Neste capítulo irão ser abordados diferentes factores que se pensam estar associados à fisiopatologia da osteonecrose maxilar, sendo importante compreender o seu real papel. São eles: 1) o porquê da osteonecrose ocorrer predominantemente na maxila e mandíbula; 2) papel dos microorganismos na osteonecrose; 3) efeito dos BF's nas células epiteliais e no processo de cicatrização da ferida; 4) efeito dos BF's na sob expressão da remodelação óssea, 5) efeito dos BF's na vascularização e angiogénese; 6) o papel dos osteoclastos e osteoblastos;

## 1) Porquê a maxila e mandíbula?

São várias as características que fazem da cavidade oral um ambiente único. A anatomia é de tal forma peculiar, que o osso alveolar tanto na mandíbula como na maxila é coberto por uma fina camada de perióstio e epitélio e uma camada atenuada de tecido conjuntivo.(43) Já Marx(35), em 2003, no seu artigo em que reportou os primeiros casos de OMIB, fez referência a estes aspectos anatómicos únicos: “As exposições ósseas «espontâneas» são devidas, provavelmente à pequena espessura da mucosa oral, uma vez que a maior parte dos casos ocorreu na superfície lingual da parte posterior da mandíbula, zona coberta por uma pequena espessura de mucosa.”

As estruturas orais estão sujeitas a um amplo leque de agressões, podendo ser: fisiológicas (por ex. mastigação), iatrogénicas (procedimentos dentários) ou inflamatórias (por ex. doença periodontal, cárie). Esta combinação constante de agressões, não só predispõe a fina mucosa para o trauma, levando à exposição do osso, mas pode também, possivelmente, exigir um aumento na compensação do metabolismo de remodelação óssea.(43)

A acrescentar, a cavidade oral é colonizada por uma flora microbiana complexa, rica em inúmeros microorganismos. O facto de haver uma íntima relação entre os dentes e o maxilar/mandíbula, faz com que funcione como uma porta de entrada de microorganismos e produtos inflamatórios para o osso subjacente (situação sem igual no corpo humano).(43)

## 2) Papel dos Microorganismos na OMIB

Cada vez mais estudos histológicos têm focado o real papel da infecção no desenvolvimento da ONM, sendo uma constante a presença de infecção microbiana, quando pesquisada. A infecção tem sido comumente associada a inflamação dos tecidos moles, adenopatias e episódios de dor. Muitas espécies anaeróbias foram referidas como agentes patogênicos (*Eikenella*, *Peptostreptococcus*, e *Legionella*), no entanto a presença de *Actinomyces* é a mais comum, senão universal.(38,45). Os fungos também podem estar presentes.(43)

O *Actinomyces*, como se sabe, é um colonizador do meio oral, podendo estar presente na placa dentária, cálculo, sulco gengival e bolsas periodontais. O potencial patogênico deste microorganismo é bem conhecido, estando documentada a sua presença na região cervico-facial, nomeadamente no osso maxilar (provocando osteomielite).(43) Está também descrito que o *Actinomyces* pode, inclusivamente, provocar reabsorção óssea. A identificação da presença deste na osteonecrose maxilar é fulcral, pois na ausência de tratamento adequado é pouco provável que haja uma melhora no quadro clínico.(46)

Como noutras temáticas referentes a ONM, o real papel dos microorganismos, e especificamente do *Actinomyces*, não se encontra totalmente esclarecido. Ainda não está claro, se o *Actinomyces* ocorre como evento primário, entrando na etiologia da ONM, ou como evento secundário, uma consequência desta. Também não está claro se surge na mucosa ou no osso.(43,45) Além disso, a identificação do *Actinomyces* pode ser desafiante, pois muitas bactérias exibem uma morfologia idêntica e, desta forma, o diagnóstico deve ser confirmado com a cultura microbiológica.(43)

### 3) Efeito dos BFs nas células epiteliais e no processo de cicatrização da ferida

Apesar de a grande maioria dos estudos se focarem essencialmente no osso como ponto de origem para o desencadear da ONM, recentemente tem vindo a ser sugerida que a toxicidade dos BFs para a mucosa oral pode levar a comprometimento da cicatrização no tecido mole e que, por sua vez, se estenderá ao osso subjacente.(45)

A toxicidade dos BFs nas células epiteliais está amplamente documentada, tendo sido realizados numerosos estudos em células gastrointestinais, renais, prostáticas, cervicais e em células da mucosa oral.(43,45,47,48) A erosão gástrica e a formação de úlceras é uma conhecida reacção adversa associada à administração oral de N-BFs e muitos estudos demonstraram também os efeitos adversos de expor células gastrointestinais a BFs.(45).

Quanto ao efeito dos BFs nas células epiteliais da mucosa oral, Landerberg *et al.*(47), num estudo com queratinócitos de rato, demonstraram que doses de 0,1mM. de pamidronato de sódio eram capazes de inibir a proliferação celular, bem como, induzir a sua apoptose.

Num estudo realizado por Cornish *et al.*(49) foi avaliado o efeito dos BFs em células não-ósseas. Neste estudo foi sugerido que os BFs incorporados no osso podem actuar em células não ósseas (por ex. macrófagos e queratinócitos) inibindo a sua acção e crescimento.

A consequência do efeito dos BFs nas células não-ósseas pode ser figurado quando, por exemplo, se realiza uma extracção dentária, num indivíduo que se encontra submetido a terapia mensal com BFs IV. A extracção resulta numa exposição do osso que possui BFs incorporados. O processo de cicatrização envolve a adesão, recrutamento e migração de células epiteliais, macrófagos e células do sistema imunitário para a superfície óssea. A informação actual sugere que todas estas células são submetidas à toxicidade dos BFs. A interferência provocada na função celular poderá levar à alta incidência de infecções em locais de osteonecrose, sendo que a inibição e proliferação de células epiteliais poderá contribuir para a presença continuada de osso exposto. Segundo o estudo de Cornish *et al.*(49) esta toxicidade no tecido mole subjacente, pode mesmo provocar osteonecrose espontânea.(49)

Um outro facto que demonstra a toxicidade de contacto dos BFs é o uso destes para o tratamento de fenómenos de recorrência de cancro. Existe comprovada evidência de que os BFs de alta potência são capazes de prolongar o período sem ocorrência da doença e sem presença evidente de metástase. Os BFs na superfície óssea têm uma acção inibitória na proliferação da disseminação de células tumorais da medula óssea.(49)

Enquanto até agora nos trabalhos de pesquisa para a ONM tem sido focada a necrose óssea como evento primário – enfatizando uma teoria “*inside-out*” - tem ganho relevo a ideia de que os efeitos adversos dos BFs no epitélio oral possam desempenhar um papel fulcral no desencadeamento do fenómeno de osteonecrose maxilar – enfatizando assim uma teoria “*outside-in*”. Além disso, esta teoria é consistente com as definições actualmente defendidas para a osteonecrose, os quais incluem uma descontinuidade/rompimento, na mucosa como um evento necessário para desenvolver esta condição.(43,47)

#### 4) BFs e sub expressão da remodelação óssea

Tem sido amplamente proposto que os BFs provocam uma redução excessiva da remodelação óssea, resultando num risco aumentado de necrose quando há necessidade de reparação óssea. Desta forma, este tem sido um dos factores apontados na fisiopatologia da OMIB.(43). Contudo, esta teoria não é totalmente aceite pois falha na explicação do facto das lesões de necrose serem vistas com muito pouca frequência em outros ossos, que não o maxilar e mandibular. Era também reiterado que a diminuição da remodelação óssea era responsável pela acumulação de micro fracturas e que tornava o osso adinâmico, no entanto numerosos estudos falharam nesta comprovação.(45)

Stepan *et al.*(50) compararam biópsias de osso transilíaco, obtidas em grupos de 38 e 28 mulheres na pós-menopausa. O primeiro grupo encontrava-se a realizar terapia com ácido alendrónico por um período de duração média superior a 5 anos, em regime diário ou semanal. O segundo grupo não realizava qualquer terapia com BFs. Não se verificaram quaisquer diferenças na densidade em relação ao micro trauma na superfície óssea entre os dois grupos.(50)

## 5) Efeito dos BFs na angiogénese

Vários autores têm postulado que o evento que desencadeia ONM é o compromisso no suprimento sanguíneo causado pela terapia com BFs. (43) Tem sido demonstrado, por exemplo, que o ácido zoledrónico exerce um efeito inibitório nos níveis em circulação de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) que é um potente estimulador da angiogénese.(27)

O suprimento vascular mandibular é inerentemente limitado e perturbações do suprimento de sangue através de radioterapia, podem levar a episódios de necrose. Contudo, a revisão sistemática de Woo *et al.*(23) revelou que 65% dos casos ONJ na literatura eram restritos à mandíbula, enquanto 26% envolviam apenas a maxila e 9% envolviam ambos. Ao contrário da mandíbula, a maxila é fortemente irrigada, e desta forma não se sabe de que forma a teoria antiangiogénica poderá também explicar os fenómenos de osteonecrose na maxila.(43)

Muitas questões permanecem sobre se as propriedades antiangiogénicas dos BFs desempenham realmente um papel major na patogénese da OMIB. A elevada incidência de episódios de osteonecrose também na maxila parece refutar que seja a diminuição da angiogénese induzida pelos BF como a única causa da osteonecrose maxilar. Além disso, a teoria antiangiogénica não consegue explicar porque é que a necrose óssea associada a BFs não é comumente vista em outros ossos além do maxilar. É assim provável, portanto, que as propriedades antiangiogénicas dos BFs contribuam para o desenvolvimento da ONM, mas que outros factores, como diferenças anatómicas e fisiológicas nos ossos do sistema estomatognático, contribuam também como factor fisiopatológico.(45)

## 6) Papel dos osteoclastos e osteoblastos na osteonecrose maxilar

Existem diferenças intrínsecas entre a génese das células formadoras de osso no maxilar e de outras zonas do esqueleto humano. Sabe-se também que existem diferenças no processo de formação consoante o tipo de osso. Em regiões como o esqueleto craniofacial e a clavícula, a diferenciação osteoblástica forma osso intramembranoso, enquanto nas restantes zonas do corpo, o osso é formado por ossificação endocondral, que consiste na formação de cartilagem e consequente substituição por tecido ósseo. Essas diferenças podem potencialmente influenciar o desenvolvimento da ONM.(43)

Num estudo realizado por Stephanik *et al.*(51), células estaminais de mandíbula humana e crista ilíaca dos mesmos doadores, foram submetidas a tratamento com pamidronato de sódio. Os resultados revelaram diferenças na sobrevivência celular, na formação de osso e no recrutamento de osteoclastos consoante o tipo de osso. Estes dados sugeriram uma desregulação da homeostasia do osso mandibular após exposição a BFs.(43)

Em relação especificamente aos osteoclastos, existem evidências que estes exibem diferente actividade funcional consoante o local de onde derivam. É sabido que os BFs são efectivos em inibir osteoclastos, contudo, ainda não está esclarecido se estes fármacos exercem diferentes efeitos consoante estes derivem dos tecidos do esqueleto craniofacial ou das restantes partes do corpo. Estudos recentes em doentes oncológicos que desenvolveram osteonecrose maxilar e que se encontravam a realizar terapia com denosumab, um inibidor do ligante anti-RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B), sugeriram que o local de onde os osteoclastos derivavam ou o ambiente específico das células poderia influenciar o desenvolvimento de ONM. (43)

Apesar destes dados, os reais papéis que factores como a origem das células no processo de remodelação óssea, as características únicas do osso alveolar e as respostas das células do osso alveolar aos BFs, têm no processo fisiopatológico do desenvolvimento da osteonecrose maxilar, necessitam de mais investigação.(43)

## **2. – OBJETIVOS**



Avaliar manifestações orais da terapêutica intravenosa com bifosfonatos em doentes oncológicos e definição de um protocolo de actuação baseado no estado da arte que permita minimizar e tratar potenciais complicações associadas a este tipo de terapêutica.



# **3 – MATERIAIS E MÉTODOS**



Estudo de uma amostra de 5 doentes do Hospital de S. Teotónio-Viseu com patologia oncológica e submetidos a terapêutica intra-venosa com bifosfonatos.

A recolha de dados foi efectuada na clínica universitária da Universidade Católica de Viseu. Realizou-se história clínica (história clínica geral usada na prática clínica diária (ver anexos) e concomitante análise clínica e imagiológica da existência de processos de osteonecrose espontâneos, iatrogénicos e co-relacionamento com as comorbilidades existentes e tratamentos anteriormente realizados.

Após observação e recolha de dados os doentes com sinais e sintomas de OMIB foram tratados no âmbito da área disciplinar de medicina oral na tentativa de resolução desta complicação. Os doentes que não manifestavam sinais e sintomas de OMIB foram encaminhados para diferentes áreas disciplinares realizando terapêutica preventiva de forma a minimizar o risco de desenvolvimento de OMIB.

A recolha, análise e documentação dos dados teve em conta a adaptação dos critérios sugeridos por Migliorati *et al.*(40):

- Deixar claro o número total de indivíduos no estudo;
- Descrição da duração, dose administrada e intervalos terapêuticos;
- Incluir informação de todos os factores agravantes/risco como tabaco, diabetes, uso de agentes antiangiogénicos, uso de talidomida ou lenolidomida e glucocorticóides;
- Classificação das lesões de OMIB de acordo com a definição e classificação de estadiamento da AAOMS;(3)

Como foi referido anteriormente, estes critérios foram adaptados da sugestão de Migliorati *et al.*(40) e visaram uma estandardização inter-estudo de recolha de dados de forma a tornar os estudos mais preciso e com maior conteúdo científico.



# **4 – CASOS CLÍNICOS**



## 4.1 – CASO CLÍNICO 1



# 1ª Consulta – História Clínica e Diagnóstico – 14-03-2011

## Identificação do paciente

Nome: L. R.

Processo Clínica Universitária: 21887

Data de Nascimento: 27-12-1942 (68 anos)

Sexo: Masculino

Profissão: Operário da construção civil e agricultor

## Anamnese

Motivo da Consulta: “Dor que trago na boca e mau estar” citado em 14-03-2011

<b>Data Início Sintomas</b>	12-12-2010
<b>Localização</b>	Ao nível da zona molar e pré molar do 4º quadrante e ramo ascendente da mandíbula.
<b>Irradiação</b>	Para toda a hemi-face direita, região submandibular e submentoniana direitas
<b>Intensidade</b>	Muito Forte
<b>Duração</b>	Constante
<b>Evolução</b>	Crónica
<b>Frequência</b>	Diária – desde o início dos sintomas

## Antecedentes Pessoais Gerais

### História Médica actual

Doente compareceu à consulta de medicina oral da clínica universitária da Universidade Católica no dia 14-03-2011 com lesão ulcerada observando-se osso exposto localizado na hemimandíbula direita e tumefacção submentoniana. Havia queixa de dor intra e extra oral. Doente refere que a lesão se desenvolveu após extracções dentárias na zona da lesão realizadas em 01-09-2010 e 12-01-2011.

Visita regularmente o médico urologista e oncologista devido a tumor maligno da próstata que lhe foi diagnosticado em Abril de 2004. Realizou cirurgia prostática em 16-12-2009 e tratamentos em oncologia médica com docetaxel de 21 em 21 dias desde 05-08-2009.

O doente realizou terapia com BFs, iniciando o ácido zoledrónico 4mg em 05/08/2009 e terminando em 18/08/2010. Durante este período a administração do fármaco foi mensal.

Refere que nas últimas análises sanguíneas realizadas não foram encontrados valores anormais. A pressão arterial medida na consulta foi: sistólica 125mmHg, diastólica 75mmHg.

Encontra-se a realizar terapia com os seguintes fármacos:

- Losartean+Hidroclorotiazida 100mg+25mg
- Meticorten® 5 mg (Prednisona). (52)

## **História Dentária**

Doente refere que desde que tem a lesão não escova os dentes com receio que esta agrave.

A última visita ao médico dentista foi em Janeiro de 2011 quando realizou a última extracção dentária

## **Exame Clínico**

### **Extra-oral**

Doente com postura e marcha normal. Apresentava grande tumefacção de toda a região submentoniana e submandibular direita, dura e dolorosa à palpação. Na região submandibular observavam-se ainda adenopatias dolorosas com cerca de 1 cm de diâmetro, móveis nos planos profundos e de consistência duro elástica O doente apresentava trismos com abertura bucal não superior a 15mm

## Intra-oral

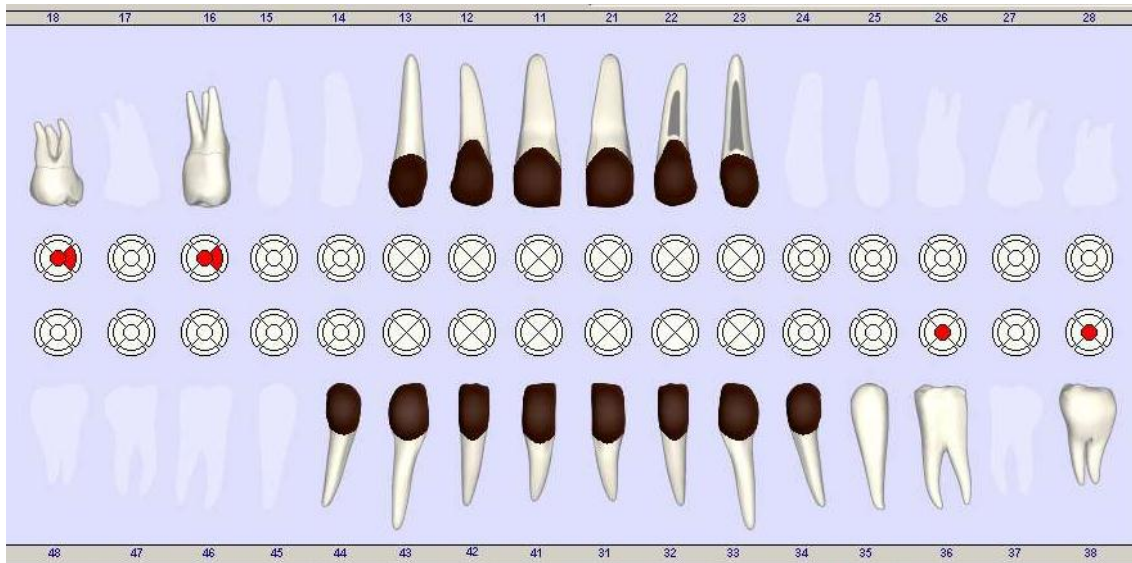
Ao exame apresentava língua saburrosa, gengivas muito edemaciadas, eritematosas e sangrantes em todos os sextantes.

No 4º quadrante observava-se lesão ulcerada ao longo do bordo alveolar desde a região pré-molar até ao trígono retro molar com aproximadamente 55mm no eixo sagital e 25 mm no eixo transversal. Possuía bordos edemaciados e dolorosos, não sangrante ao toque. A úlcera continha osso exposto, com coloração branco-acinzentada, bordos espículados e irregulares observando-se a presença de supuração abundante e de restos alimentares, desde a região pré-molar até ao ramo ascendente da mandíbula. A mucosa envolvente à lesão apresentava-se muito inflamada. **(Figura 4)**

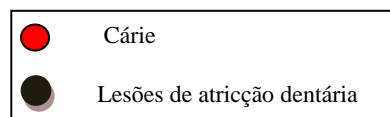


**Figura 4** – Aparência clínica da lesão na 1ª consulta

## Exame dentário



**Figura 5** – Odontograma realizado na 1ª consulta

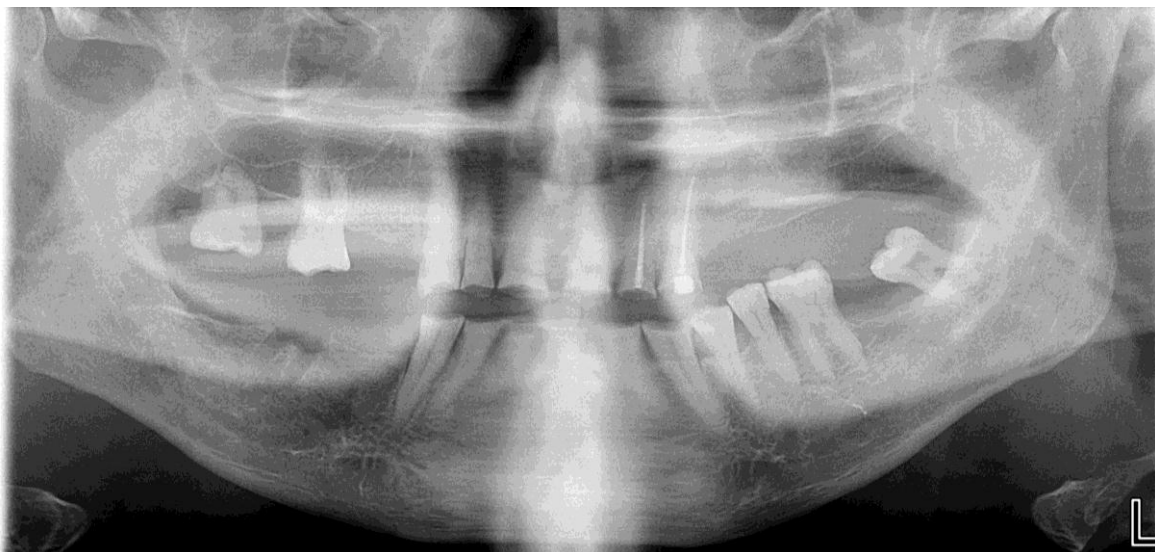


Presença generalizada de cálculo gengival

Lesões de atricção dentária em todas as peças dentárias

## Exames complementares

**Exames radiológicos:** Radiografia panorâmica 14-03-2011



**Figura 6** – Exame radiológico panorâmico realizado a 14-03-2011

Radiografia periapical 14-03-2011



**Figura 7** - Radiografia periapical do alvéolo do dente 47

### **Descrição de procedimentos realizados**

Realizou-se a história clínica completa, exame extra e intra-oral e exames radiográficos auxiliares de diagnóstico (panorâmico e periapical);

Prescreveu-se de Dalacin C®. (clindamicina 150mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas e Flagyl® (metronidazol 250mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas durante 7 dias. Clorohexidina 0,12%, 3 vezes ao dia após realização de higiene oral;

Escreveu-se carta ao médico assistente responsável pelo acompanhamento oncológico solicitando informação do processo clínico do doente;

Agendou-se nova consulta para 21-03-2011.

## **2ª Consulta – Remoção de sequestros ósseos - 21-03-2011**

O doente apresentou-se na consulta com diminuição da sintomatologia álgica, sendo agora restrita à zona da lesão intra-oral e na região submentoniana. O exame intra-oral revelou ainda presença de supuração no entanto, havia melhoria das condições de higiene oral e melhoria da abertura bucal para 20mm.(**Figura 8**) Verificou-se que existia grande colaboração e atitude positiva por parte do doente, tendo realizado toda a medicação prescrita.

### **Descrição de Procedimentos realizados**

Após anestesia local realizou-se remoção dos sequestros ósseos com pinça goiva e regularização óssea com broca esférica montada em peça de mão e suturou-se;

A peça operatória foi enviada para estudo anatomopatológico.(ver anexos **A.2**);

Prescreveu-se Clavamox DT® (amoxicilina 875mg + 125 Ácido clavulânico), 1 comprimido 12/12 horas e Flagyl® (metronidazol 250 mg) 1 comprimido de 6/6 horas;

Manutenção do colutório de clorhexidina 0,12%, 3 vezes ao dia após realização de higiene oral e prescrição de clorhexidina em gel 0,12% para colocar na ferida cirúrgica;

Foram dadas instruções e motivação à higiene oral e explicou-se todas as consequências que poderiam advir de uma má higiene oral;

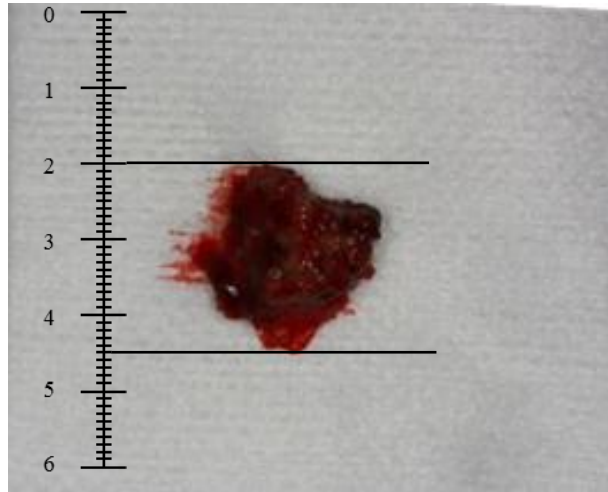
Agendou-se consulta de controlo para 28-3-2011.



**Figura 8** – Lesão de osteonecrose uma semana após a 1ª consulta e terapia com antibiótico



**Figura 9** – Lesão de osteonecrose uma semana após a 1ª consulta e terapia com antibiótico (pormenor zona molar)



**Figura 10** – Sequestro ósseo removido de maiores dimensões



**Figura 11** – Loca cirúrgica após remoção de sequestros ósseos e regularização



**Figura 12** – Loca cirúrgica suturada após remoção de sequestros ósseos

### 3ª Consulta – Controlo - 28-03-2011

Controlo da loca cirúrgica 1 semana após remoção de sequestros ósseos e desbridamento. O doente mantinha com sintomatologia dolorosa quer no local da lesão, quer na tumefacção submentoniana. A sutura estava recoberta por grande quantidade de placa bacteriana.

#### Descrição de procedimentos realizados

Lavou-se loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Removeu-se a sutura;

Manteve-se toda a medicação prescrita na consulta anterior.



**Figura 13** – Loca cirúrgica 1 semana após remoção de sequestros ósseos e desbridamento. Alguma acumulação de placa bacteriana



**Figura 14** – Loca cirúrgica 1 semana após remoção de sequestros ósseos e desbridamento após remoção de sutura e lavagem

### 4ª Consulta – Controlo - 04-04-2011

Controlo da loca cirúrgica. A lesão dava sinais de epiteliação, nomeadamente na zona mais anterior, junto ao rebordo alveolar da região pré-molar. Na zona do ramo ascendente os tecidos encontravam-se inflamados. (**Figura 15**) A tumefacção submentonia apresentava melhoria.

## **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com cloro-hexidina 0,12%;

Manteve-se a medicação prescrita na consulta anterior.



**Figura 15** - Lesão 2 semanas após remoção de sequestros ósseos e desbridamento

## **5ª e 6ª Consulta – Controlo - 11-04-2011 e 27-04-2011**

Doente compareceu 3 semanas após desbridamento e remoção de sequestros ósseos. Relativamente à consulta anterior, o grau de epiteliação da lesão era maior e a tumefacção submentonia apresentava melhoria.

## **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com cloro-hexidina 0,12%;

Continuação de todo o regime terapêutico prescrito anteriormente.



**Figura 16** – Lesão no controlo a 3 semanas após desbridamento e remoção de sequestro

### **7ª Consulta – Controlo e desbridamento Superficial 02-05-2011**

Doente compareceu à consulta para realizar novo controlo. Verificou-se grande acumulação de restos alimentares no local da ferida cirúrgica. Podia também verificar-se a presença de bordos ósseos irregulares, nomeadamente na zona posterior da lesão (zona molar e retro molar). (**Figura 18**)

#### **Descrição de procedimentos realizados**

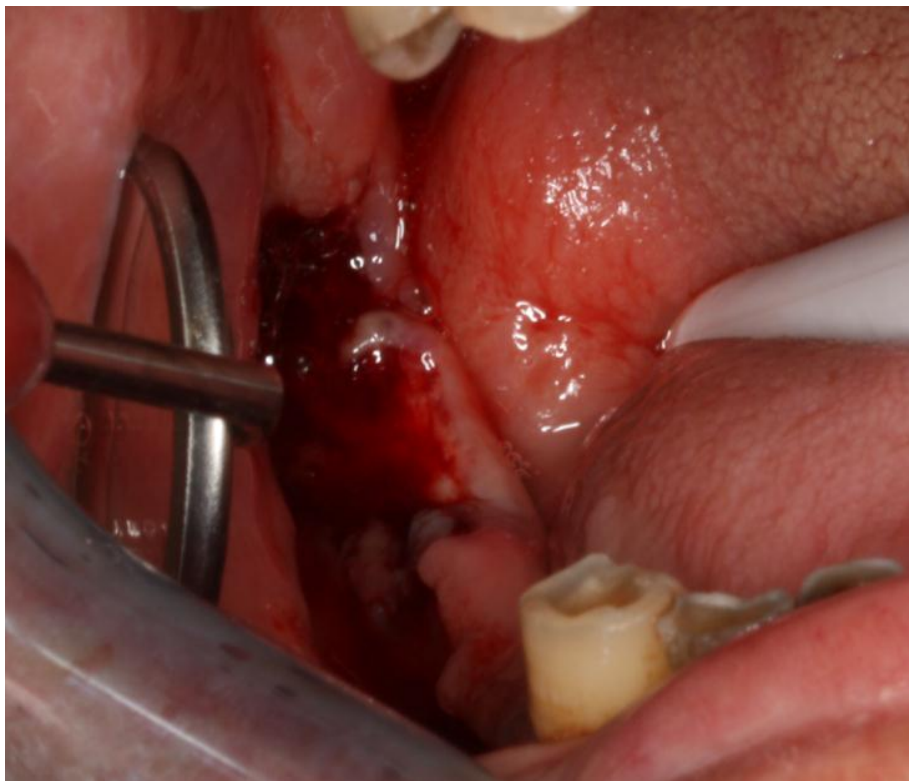
Lavou-se a lesão com clorhexidina 0,12%;

Removeu-se o osso necrosado que se encontrava a impedir o normal processo de cicatrização com pinça goiva e regularização final com cureta cirúrgica. (**Figura 19**) Houve o cuidado constante de apenas retirar osso necrosado e preservar toda a zona que se encontrava com tecido saudável;

Manteve-se da terapêutica prescrita anteriormente. Deu-se nova ênfase à manutenção de um bom índice de higiene oral e da sua importância na cicatrização da lesão;



**Figura 17** – Lesão com acumulação alimentar antes da lavagem com clorohexidina 0,12%



**Figura 18** – Loca cirúrgica após novo desbridamento com remoção de sequestros de osso necrosado

## **8ª Consulta – Controlo - 09-05-2011**

Doente compareceu à consulta para realizar novo controlo. A tumefacção submentoniana era praticamente imperceptível e à palpação já não se apresentava tão endurecida. A lesão apresentava bons sinais de cicatrização.

### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Continuou-se todo o regime terapêutico prescrito anteriormente.

## **9ª e 10ª Consulta – Controlo e desbridamento superficial**

**23-05-2011 / 30-05-2011**

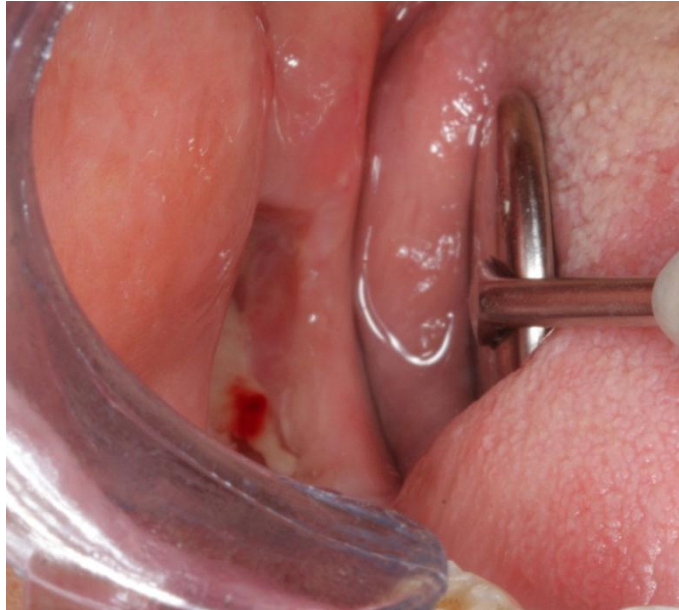
Doente compareceu para novo controlo. A lesão continuava com bons sinais de epitelização, nomeadamente na zona anterior. Na zona posterior verificava-se ainda a presença de osso necrosado exposto, nomeadamente na região molar e do ramo ascendente da mandíbula, porém a mucosa em redor não apresentava sinais de inflamação. Não existia qualquer sintomatologia dolorosa. Verificou-se manutenção de boa higiene oral. Não havia qualquer vestígio da tumefacção submentoniana nem de qualquer adenopatia. A abertura de boca já se encontrava completamente restabelecida para valores normais.

### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Removeu-se os sequestros ósseos na zona posterior da lesão com pinça goiva, peça de mão com broca esférica e regularização com cureta cirúrgica. A lesão ficou sem qualquer presença de osso necrosado com bordos irregulares;

Continuou-se toda a terapêutica prescrito anteriormente.



**Figura 19** – Lesão de osteonecrose após regularização óssea (consulta de 30-05-2011)

### **11<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 13<sup>a</sup> Consulta – Controlo**

**06-06-2011 / 20-06-2011 / 04-07-2011**

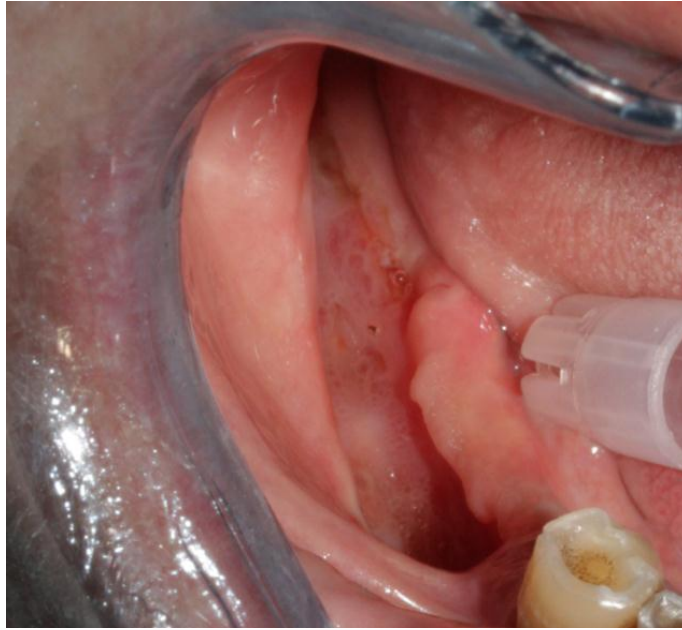
Realizou-se controlo. A lesão apresentava-se completamente epitelizada na zona anterior com a mucosa saudável. (**Figura 20**). Na zona posterior havia vestígios de osso exposto, no entanto começava a dar bom sinais de cicatrização (molar e ramo ascendente da mandíbula) Não existia qualquer sintomatologia dolorosa.

### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com cloro-hexidina 0,12%;

Realizou-se destartarização supra e infra gengival e polimento com pedrapomes. Havia grande acumulação de cálculo;

Na consulta de 04-07-2011 doente cessou a terapia antibiótica. Os bochechos com cloro-hexidina 3 vezes ao dia e colocação de gel de cloro-hexidina 0,12% após realização de higiene oral foram mantidos.



**Figura 20** – Zona anterior da lesão com recobrimento mucoso. Consulta de 20-06-2011

### **14ª Consulta – Controlo e desbridamento superficial – 25-07-2011**

Realizou-se novo controlo. O local da lesão encontrava-se completamente recoberto por mucosa saudável, exceptuando-se uma pequena porção no ramo ascendente da mandíbula. Na região molar por lingual havia um novo foco de osso exposto com cerca de 3 por 3 mm.(**Figura 21**)

#### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com cloroheixidina 0,12%;

Removeram-se sequestros ósseos na zona posterior, junto ao ramo ascendente da mandíbula e do novo foco de osso exposto;

Realizou-se nova prescrição de Clavamox Dt® (amoxicilina 825mg + ácido clavulânico 125 mg) 1comprimido 12/12 horas e Flagyl® (metronidazol 250mg) 1 comprimido 6/6 horas durante 14 dias;

Continuaram-se de bochechos com cloroheixidina 0,12%, 3 vezes ao dia e colocação local de gel de cloroheixidina 0,12%, após realização de higiene oral.



**Figura 21** – Novo foco de osso exposto na zona média da lesão

### **15ª Consulta – Controlo e desbridamento superficial – 08-08-2011**

Doente compareceu à consulta e verificou-se que a zona do novo foco de osso exposto presente na consulta anterior se encontrava completamente recoberta por mucosa saudável. (**Figura 22 e 23**) Na zona posterior existia apenas um pequeno foco de osso exposto, junto ao ramo ascendente da mandíbula.

#### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Removeram-se sequestros ósseos na zona posterior, junto ao ramo ascendente da mandíbula;

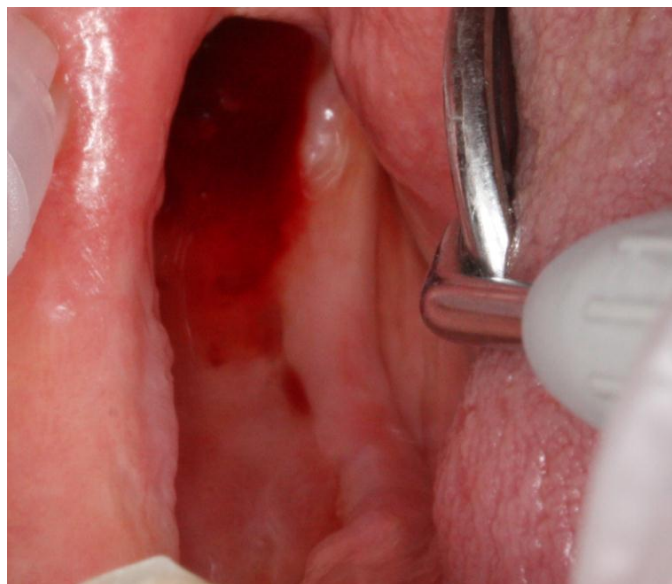
Realizou-se radiografia panorâmica de controlo (**Figura 24**);

Os bochechos com clorohexidina 0,12%, 3 vezes ao dia e colocação local de gel de clorohexidina 0,12% após realização de higiene oral, foram mantidos.

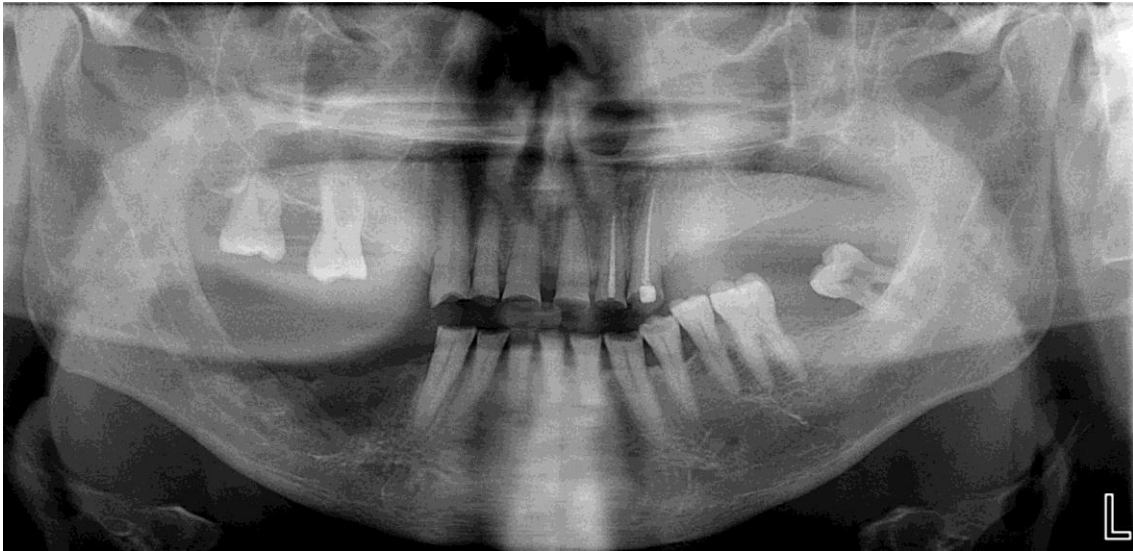
O doente foi avisado que a lesão se encontrava estável e que todos os cuidados de higiene oral deveriam continuar a ser escrupulosamente seguidos. Doente foi também advertido que seria chamado para novo controlo no final em Setembro ou, caso notasse alguma alteração na cavidade oral, deveria dirigir-se de imediato à clínica universitária da Universidade Católica de Viseu.



**Figura 22** – Região onde se encontrava o novo foco de osso exposto na consulta anterior



**Figura 23** – Região posterior da antiga lesão após remoção de osso exposto



**Figura 24** – Exame radiológico panorâmico de controle (08-08-2011)

## 4.2 – CASO CLÍNICO 2



# **1ª Consulta – História Clínica e Diagnóstico – 06-12-2010**

## **Identificação do doente**

Nome: S.U.C.L.

Processo Clínica Universitária: 21610

Data de Nascimento: 12-04-1928 (83 anos)

Sexo: Feminino

Estado Civil: Viúva

Profissão: Doméstica

## **Anamnese**

Motivo da Consulta: Abcesso submentoniano

## **Antecedentes Pessoais Gerais**

### **História Médica actual**

Doente compareceu à consulta de medicina oral da Universidade Católica de Viseu reenviada do hospital de São Teotónio de Viseu. No dia 27 de Novembro dirigiu-se ao serviço de urgência do hospital de São Teotónio de Viseu, apresentando edema inflamatório da mandíbula com atingimento de 1/2 inferior da face. Realizou ecografia dos tecidos moles sendo apresentando o seguinte resultado (Anexo A 3): “Na região submentoniana direita observa-se área ovalada com cerca de 22 por 18 mm, hipocogénica em relação aos tecidos adjacentes, de limites mal definidos aparentemente não vascularizada, que deverá corresponder a colecção abcedada.”

Foi medicada com Bem-U-ron® (Paracetamol)(52) 1g, suspensão oral 12/12 horas e com Ceftriaxona (Cefalosporinas de 3ª. Geração) 1g i.v.

O abcesso formou-se após extracção dentária do dente 44 e 45, realizada em Março de 2010, em que não houve cicatrização e, desde a sua formação, não houve regressão.

Visita regularmente o médico oncologista devido a mieloma múltiplo diagnosticado em Junho de 2008. Realizou tratamento com melfalan e prednisona de 28 em 28 dias durante 10 ciclos até Maio de 2009. Começou em Dezembro de 2009 tratamento com ciclofosfamida e deflazacort de 28 em 28 dias que ainda mantém.

Em Junho de 2008 iniciou terapia com BFs. Inicialmente com pamidronato de sódio e, posteriormente, com ácido zoledrónico de 28 em 28 dias sendo esta terapia suspensa em Fevereiro de 2010.

É diabética tipo I, refere ter sensibilidade gástrica e problemas hepáticos e cardíacos que não soube mencionar. Realizou análises pela última vez em 27-11-2010, sendo encontrado valor da glicose aumentado (345 mg/dl)

Encontra-se a realizar terapia farmacológica com os seguintes fármacos:

- Lansoprazol 30mg, 1 comprimido em jejum;
- Amlodipina 10mg, 1 comprimido por dia;
- Furosemida 40mg, 1 comprimido por dia;
- Alopurinol 300mg , 1 comprimido por dia;
- Nitroderm TTS 5 (nitroglicerina),(52) sistema transdérmico diário;
- Durogesic 75 (fentanilo), (52) 3 em 3 dias, sistema transdérmico;
- Insulatard Penfill (insulina isofânica de acção intermédia),(52) 1 vez ao dia;
- Actrapid (insulina humana de acção curta),(52) em S.O.S;
- Mixtard 30 Penfill (insulina humana de acção curta),(52) 1 vez ao dia;

Na consulta de medicina oral apresentava abscesso submentoniano. Encontrava-se drenante através de fístula extra-oral, na região submentoniana esquerda e através da lesão intra-oral.

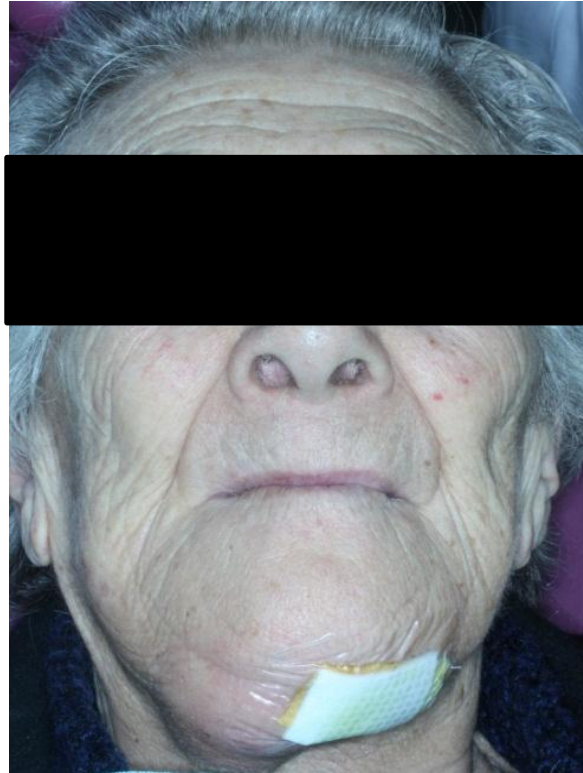
## Exame Clínico

### Exame extra-oral

A doente claudicava. Apresentava tumefacção na região submandibular principalmente na região direita, endurecida, dolorosa à palpação. Possuía adenopatia submandibular nodular com cerca de 1 cm de diâmetro fixa e mole. Possuía fístula na região submentoniana esquerda. **(Figura 25)**

### Exame intra-oral

A língua apresentava-se saburrosa, o vestíbulo mandibular e pavimento da boca apresentavam-se endurecidos à palpação. Quanto às gengivas, apresentavam-se edemaciadas na zona do 4º quadrante, nomeadamente na zona referente aos dentes 44 e 45. Aí observava-se lesão ulcerada com aproximadamente 15 mm no eixo sagital e 8 mm no eixo transversal, bordos edemaciados e dolorosa, não sangrante ao toque. A úlcera continha osso exposto, com coloração branco-acinzentada, bordos espículados e irregulares observando-se a presença de supuração abundante. **(Figura 26)** A higiene oral era insuficiente.

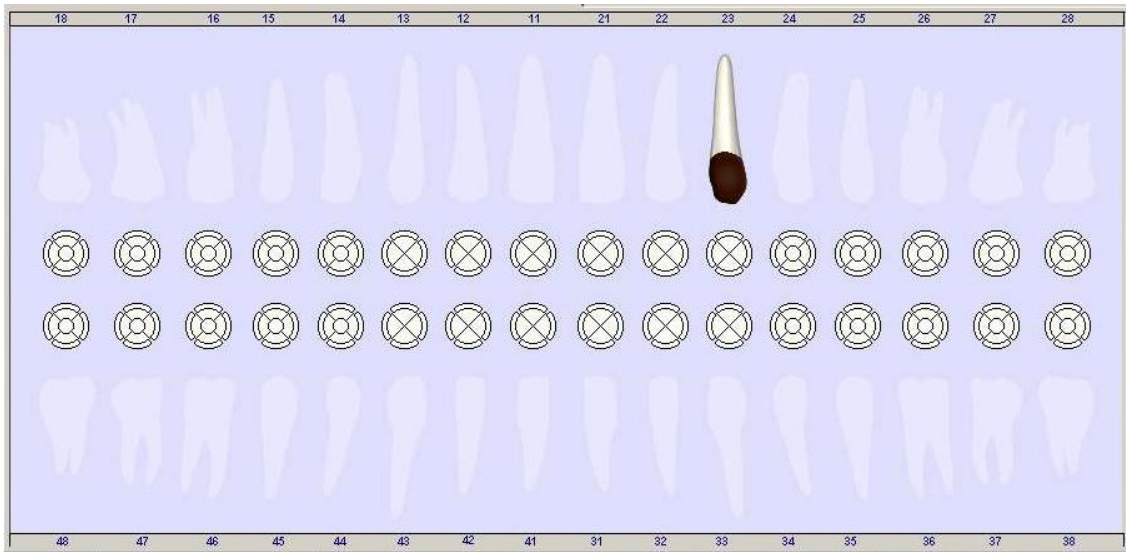


**Figura 25** – Fotografia extra-oral de tumefacção submentoniana e fístula



**Figura 26** – Lesão osteonecrose. Apresentação clínica na 1ª consulta

## Exame dentário



**Figura 27** – Odontograma

Presença de uma peça dentária com elevado grau de atricção

## Exames complementares

### Exames radiológicos

Radiografia panorâmica 06-12-201



**Figura 28** – Exame radiográfico panorâmico realizado a 06-12-2010

## **Descrição de procedimentos realizados**

Foi realizada a história clínica completa, exame extra, intra-oral e exame radiológico panorâmico;

Prescreveu-se Dalacin C® (clindamicina 150mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas e Flagyl® (metronidazol 250mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas durante 7 dias. Clorohexidina 0,12%, 3 vezes ao dia após realização de higiene oral;

Prescreveu-se de colutório de clorohexidina 0,12% para realizar bochechos 3 vezes ao dia;

Agendou-se nova consulta para 13-12-2010.

## **2ª Consulta – Remoção de sequestros ósseos - 13-12-2010**

A doente apresentou-se à consulta com diminuição da sintomatologia dolorosa. Houve controlo da infecção, manifestando-se por uma diminuição da supuração

## **Descrição de Procedimentos realizados**

Removeu-se sequestro ósseo com pinça goiva;

Realizou-se inspecção da loca cirúrgica com cureta cirúrgica. Todo o osso necrosado foi removido e regularizado de forma a haver uma correcta cicatrização e realizou-se sutura.

A peça operatória foi enviada para estudo anatomopatológico. (anexo A 4)

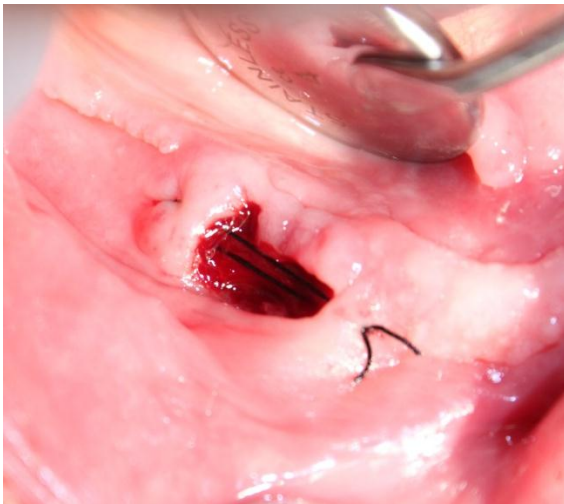
Prescreveu-se Dalacin C®. (clindamicina 150mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas e Flagyl® (metronidazol 250mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas.

Manteve-se colutório de clorohexidina 0,12%, para bochechar 3 vezes ao dia após realização de higiene oral e prescreveu-se gel de clorohexidina 0,12% para colocar no local da ferida cirúrgica

Agendou-se consulta de controlo para 28-3-2011



**Figura 29** – Lesão após uma semana de terapia antibiótica



**Figura 30** – Loca cirúrgica após remoção de todo osso exposto, regularização óssea e sutura



**Figura 31** – Aspecto da fístula extra-oral na consulta de 13-12-2010

### **3ª Consulta – Controlo - 03-01-2011**

Controlo da lesão 1 semana após remoção de sequestro ósseo e desbridamento. Havia bons sinais de cicatrização.

#### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Removeu-se a sutura;

Manteve-se toda a medicação e recomendações da consulta anterior.

### **4ª Consulta – Controlo e desbridamento superficial - 14-02-2011**

Doente compareceu à consulta para novo controlo da loca cirurgia e verificou-se que apresentava bons sinais de cicatrização. Não havia qualquer sintomatologia dolorosa.

#### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorohexidina 0,12%;

Desbridamento superficial;

Encerrou-se a loca cirúrgica com sutura reabsorvível;

Manteve-se toda a terapêutica e cuidados anteriormente recomendados;

Agendou-se novo controlo para dia 21-02-2010.

### **5ª, 6ª e 7ª Consulta – Controlo**

#### **21-02-2011, 28-02-2011 e 21-03-2011**

Realizou-se novo controlo da ferida cirúrgica. Verificou-se que havia boa cicatrização. A mucosa encontrava-se com aspecto saudável. Na consulta de 21-03-2011 a ferida estava completamente epitelizada e encerrada. (**Figura 34**)

Não havia quaisquer sinais da anterior tumefacção;

A fístula extra-oral encontrava-se também completamente encerrada. (**Figura 35**)

### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavou-se a loca cirúrgica com clorhexidina 0,12%;

Removeu-se a sutura (consulta de 21-02-2011);

Prescreveu-se Dalocin C®. (clindamicina 150mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas e Flagyl® (metronidazol 250mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas por um período de uma semana (consulta de 21-02-2011);

Manteve-se a limpeza da cavidade oral com colutório de clorhexidina 0,12%, 3 vezes por dia;

Na consulta de 21-03-2010 a doente foi advertida que a lesão se encontrava controlada, não havendo necessidade de realizar nova intervenção. Caso notasse qualquer alteração intra ou extra oral deveria regressar à clínica universitária ou quando fosse chamada para novo controlo.



**Figura 32** – Loca cirúrgica antes da remoção de sutura. Consulta de 21-02-2011



**Figura 33** – Loca cirúrgica após remoção de sutura. Consulta de 21-02-2011



**Figura 34** – Aspecto da loca cirúrgica na consulta de 21-03-2010



**Figura 35** – Fístula extra-oral completamente encerrada. Consulta de 21-03-2011

## 8ª Consulta – Controle e desbridamento superficial – 08-08-2011

A doente compareceu à consulta para realização de novo controle. Verificou-se a presença de pequeno foco de osso exposto. A mucosa adjacente não apresentava qualquer sinal de inflamação. A fístula extra-oral continuava completamente encerrada. A doente não teve qualquer sintomatologia dolorosa. (**Figura 37**)

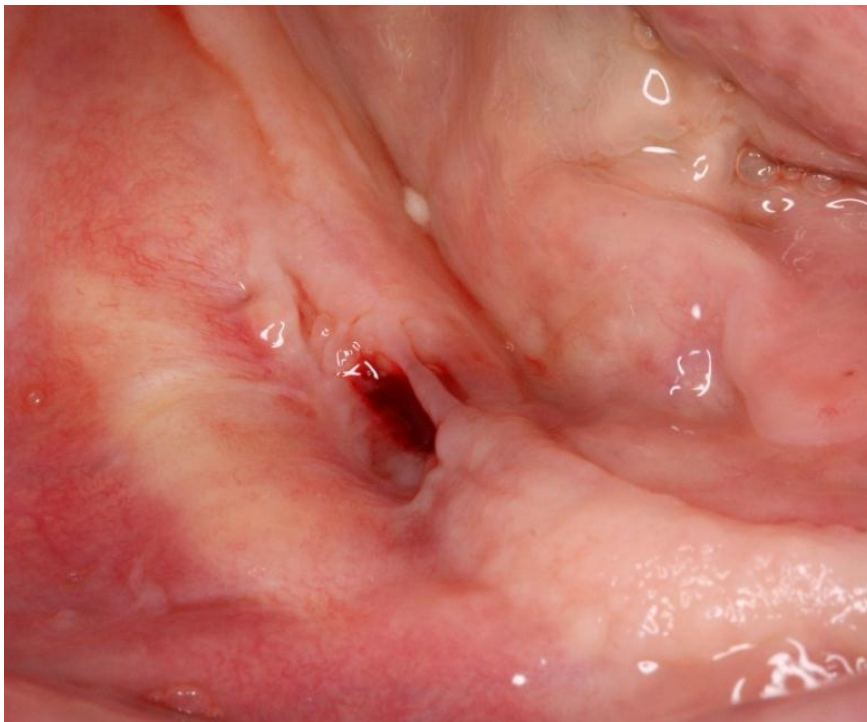
### Descrição de procedimentos realizados

Lavou-se cavidade oral com clorhexidina 0,12%;

Removeu-se o osso exposto recorrendo a cureta cirúrgica;

Realizou-se ortopantomografia de controle;

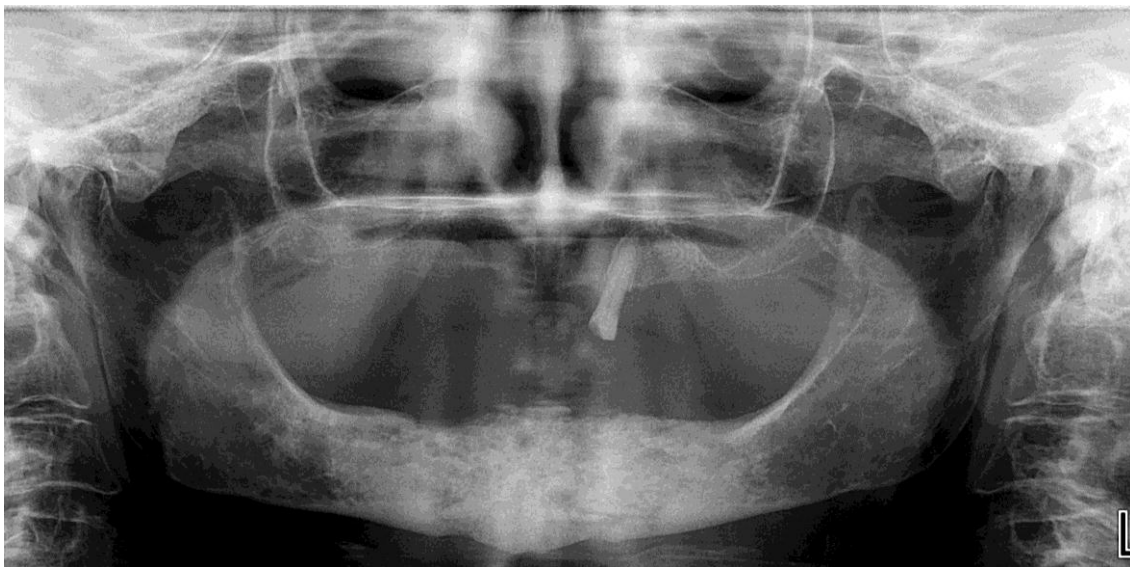
Mantiveram-se os bochechos com clorhexidina 0,12%, 3 vezes ao dia após higiene oral.



**Figura 36** – Aparência da loca cirúrgica após curetagem de osso exposto



**Figura 37** – Aparência do local onde anteriormente drenava a fístula



**Figura 38** – Exame radiográfico panorâmico realizado em 08-08-2011

## 4.3 – CASO CLÍNICO 3



# 1ª Consulta – História Clínica e Diagnóstico – 11-04-2011

## Identificação do doente

Nome: J. F.

Processo Clínica Universitária: 22045

Data de Nascimento: 30-10-1953 (58 anos)

Sexo: Masculino

Profissão: Reformado

## Anamnese

Motivo da Consulta: Avaliação oral devido à terapia com bifosfonatos intravenosos

## História da Doença Actual

Doente queixava-se de desconforto na cavidade oral provocado pelas próteses removíveis e dor apresentava por vezes episódios de dor orofacial difusa.

<b>Data Início Sintomas</b>	Não soube referir
<b>Localização</b>	Mandíbula, maxila, temperomandibular
<b>Irradiação</b>	-
<b>Intensidade</b>	Fraca a Moderada
<b>Duração</b>	
<b>Evolução</b>	Crónica
<b>Modo</b>	Por surtos
<b>Frequência</b>	Diária

## Antecedentes Pessoais Gerais

### História Médica actual

Doente refere visitar regularmente o médico oncologista devido a tumor maligno da próstata diagnosticado em Fevereiro de 2009. Devido a esta patologia realizou tratamentos em oncologia médica com taxotero desde 28/10/2010, com intervalos entre

sessões de 3 semanas tendo realizando 10 ciclos e tendo terminado em 18/05/2011. Foi também submetido a terapia com BFs IV iniciando ácido zoledrónico de 28 em 28 dias em 27/06/2010, sendo a última administração em 05/07/2011.

Realizou análises pela última vez em 31-03-2011, apresentado valor da glicose ligeiramente aumentado, apesar deste facto, nunca lhe foi diagnosticada diabetes mellitus.

Não apresenta outras patologias sistémicas.

Terapia farmacológica realizada:

- Tryptizol 25 mg (amitriptilina);(52)
- Trydural 200mg (tramadol);(52)
- Travex Rapid 50mg (tramadol);(52)
- Metrocloropamida 10mg
- Naproxeno 500mg (Naproxeno);(52)

## Antecedentes pessoais dentários

Edêntulo total há 25 anos usando desde então prótese total acrílica superior e inferior.

## Exame Clínico

### **Exame extra-oral**

Doente com postura e marcha normal. Não apresentava tumefacções nem adenopatias ou outro tipo de patologia associadas às cadeias ganglionares. Apresentava cicatrizes ao nível dos parietais e occipitais.

### **Exame intra-oral**

As próteses do doente revelavam higiene extremamente precária. Na prótese superior havia grande acumulação de restos alimentares calcificados na zona das peças dentárias protéticas e, principalmente, na zona do palato. Referiu nunca realizar

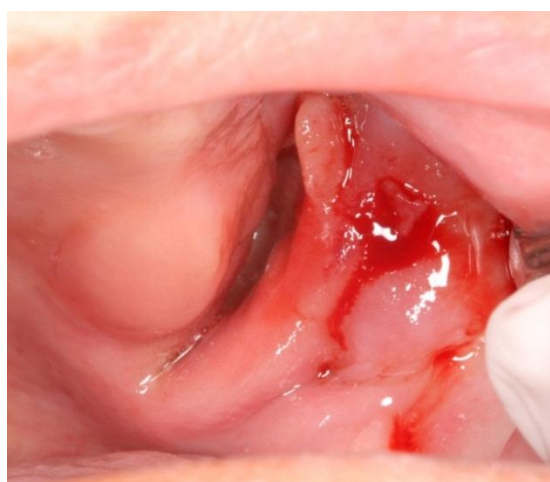
descanso das próteses e fazia a higiene das mesmas apenas passando-as por água corrente.

As próteses apresentavam-se sobre contorneadas, principalmente a prótese superior na zona da tuberosidade maxilar e dos dentes 18 e 28. Devido a este facto doente possuía lesão traumática crónica na zona da tuberosidade maxilar esquerda e do dente 28. A zona mais posterior e profunda da lesão, junto a tuberosidade maxilar esquerda, apresentava-se ulcerada e sangrante quando palpada. Toda a mucosa adjacente nesta região possuía a forma do contorno da prótese, incluindo a própria mucosa jugal esquerda. (**Figura 39 e 40**) O palato duro apresentava úlcera de forma circular, com aproximadamente 2,5mm de diâmetro, sangrante quando palpada, não dolorosa.

Nas gengivas apresentava numerosas úlceras circulares, dolorosas, sangrantes com aproximadamente 2mm diâmetro. Doente refere que esta situação se manifesta, por vezes, após sessões de quimioterapia.



**Figura 39** – Lesão traumática exibindo sangramento após palpação



**Figura 40** – Lesão traumática provocada pela prótese superior

## **Exame dentário**

Edêntulo total.

## Exames complementares

### Exames radiológicos

Radiografia panorâmica 11-04-2010



**Figura 41** – Exame radiográfico panorâmico realizado a 11-04-2011

### Descrição de procedimentos realizados

Foi realizada a história clínica completa, exame extra, intra-oral e exame radiológico panorâmico;

Destartarizou-se a prótese superior e inferior e lavou-se com hipoclorito de sódio a 0,5% (solução de Dakin). Eliminaram-se todas as áreas sobre contornadas da prótese com peça de mão. Na prótese superior toda área adjacente à lesão foi eliminada. Poliram-se as próteses em laboratório, deixando o seu contorno regular sem superfícies potencialmente traumáticas;

Instruções e motivação à higiene oral. Explicou-se todas as consequências que poderiam advir de uma má higiene oral. Explicou-se também as repercussões na cavidade oral que a terapia que estava a realizar poderia causar. Recomendou-se ao doente que realiza-se a higiene das próteses com pastilhas para limpeza de próteses;

Pediou-se ao doente que para além do descanso nocturno recomendado por defeito em qualquer doente que usa prótese removível, realizasse o descanso da prótese sempre que possível, enquanto a lesão persistisse;

Prescreveu-se colutório de cloro-hexidina 0,12% para realizar bochechos 3 vezes ao dia;

Agendou-se nova consulta de controlo para 02-05-2010.

## **2ª Consulta – Controlo - 02-05-2011**

Doente compareceu à consulta para realizar controlo da lesão provocada pela prótese removível superior. Todas as úlceras presentes anteriormente (ver consulta de 11-04-2011) no rebordo alveolar regrediram, bem como a úlcera no palato.

Toda a zona do 2º quadrante junto à tuberosidade maxilar e mucosa jugal apresentava-se substancialmente menos inflamada. A zona já não se apresentava sangrante quando palpada e referiu melhoria na dor sentida anteriormente referindo já não ser tão frequente. Com os tecidos menos inflamados foi possível verificar que não havia presença de osso exposto, havendo uma continuidade da mucosa (**Figura 42**)

As próteses apresentavam agora boa higiene, não havendo qualquer acumulação alimentar ou presença de tártaro.

### **Descrição de Procedimentos realizados**

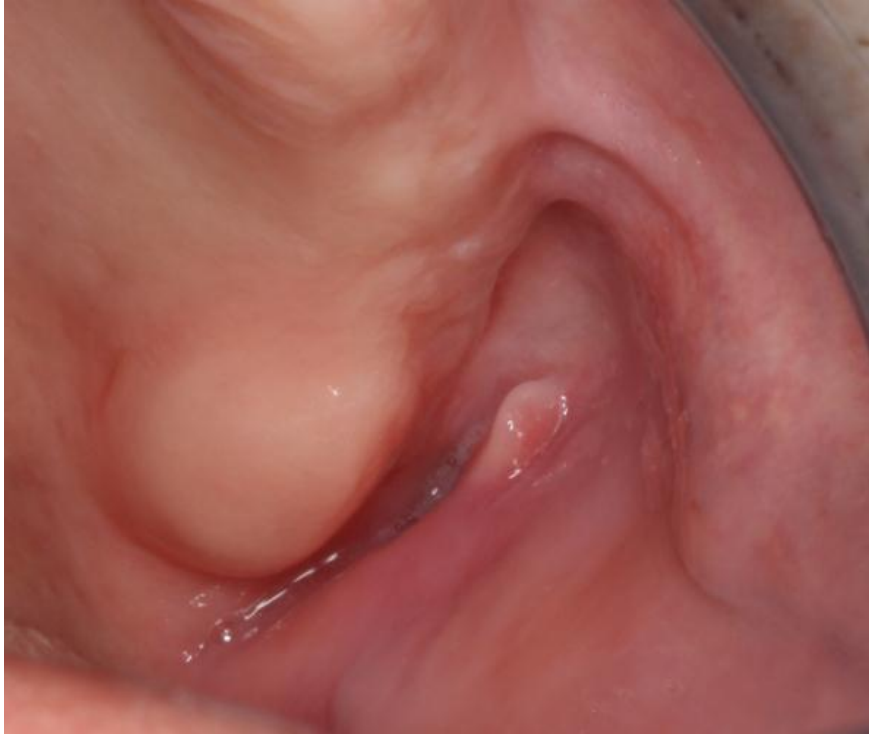
Lavagem da cavidade oral com cloro-hexidina 0,12%;

Novo desgaste e polimento da prótese superior e inferior;

Reforço da motivação para a manutenção da higiene oral;

Manutenção dos bochechos com colutório de cloro-hexidina 0,12%;

Marcação de nova consulta de controlo para 06-06-2011.



**Figura 42** – Aspecto da lesão na consulta de 02-05-2011

### **3ª Consulta – Controlo - 06-06-2011**

A lesão de estomatite provocada pela prótese tinha regredido tendo agora a mucosa aparência saudável, normocloreada. Já não apresentava qualquer tipo de sintomatologia dolorosa e sentia-se confortável usando as próteses.

#### **Descrição de procedimentos realizados**

Lavagem da cavidade oral com clorhexidina 0,12%;

Novo reforço da motivação para a manutenção da higiene oral deixando bem claro ao doente a sua importância;

Avisou-se o doente que a lesão estava controlada. No entanto caso notasse alguma alteração anormal na cavidade oral, ou algum tipo de sintomatologia, deveria dirigir-se de imediato à clínica universitária novamente para ser observado.

## 4.4 – CASO CLÍNICO 4



# **1ª Consulta – História Clínica e Diagnóstico – 14-04-2011**

## **Identificação do doente**

Nome: A. F.

Processo Clínica Universitária: 22071

Data de Nascimento: 27-07-1936 (74 anos)

Sexo: Masculino

Profissão: Agricultor

## **Anamnese**

Motivo da Consulta: avaliação oral devido à terapia com bifosfonatos intravenosos

## **História da Doença Actual**

Doente não se queixava de qualquer problema.

## **Antecedentes Pessoais Gerais**

## **História Médica actual**

Doente refere visitar regularmente o médico oncologista e urologista devido a tumor maligno da próstata diagnosticado em 14/07/2007. Realizou tratamentos em oncologia médica desde 23/05/2008 com taxotero, com um intervalo de 21 dias entre sessões tendo terminado em Março de 2010. Em Maio recomeçou os tratamentos. Em 04/09/2008 iniciou terapia com bifosfonatos IV com ácido zoledrónico de 28 em 28 dias. Em Agosto de 2010 iniciou tratamento com metotexato com prednisolona de 21 em 21 dias.

Realizou análises pela última vez em 01-03-2011 não sendo encontrados valores anormais. Não apresenta outras patologias sistémicas e nunca teve outros problemas de saúde exceptuando o cancro prostático já referido.

Terapia farmacológica realizada:

- Protector gástrico (doente não soube especificar).

## Antecedentes pessoais dentários

Refere escovar os dentes esporadicamente.

A última visita ao dentista foi realizada há aproximadamente 20 anos. Únicos tratamentos realizados foram extracções dentárias.

## Exame Clínico

### **Exame extra-oral**

Doente apresentava postura e marcha normal. Não apresentava tumefacções nem adenopatias ou outro tipo de patologia associadas às cadeias ganglionares. Apresentava diversas lesões circulares ao nível do nariz, em continuidade com a pele, com cerca de 1 mm de diâmetro, não dolorosas, não sangrantes. Aspecto compatível com lesão viral.

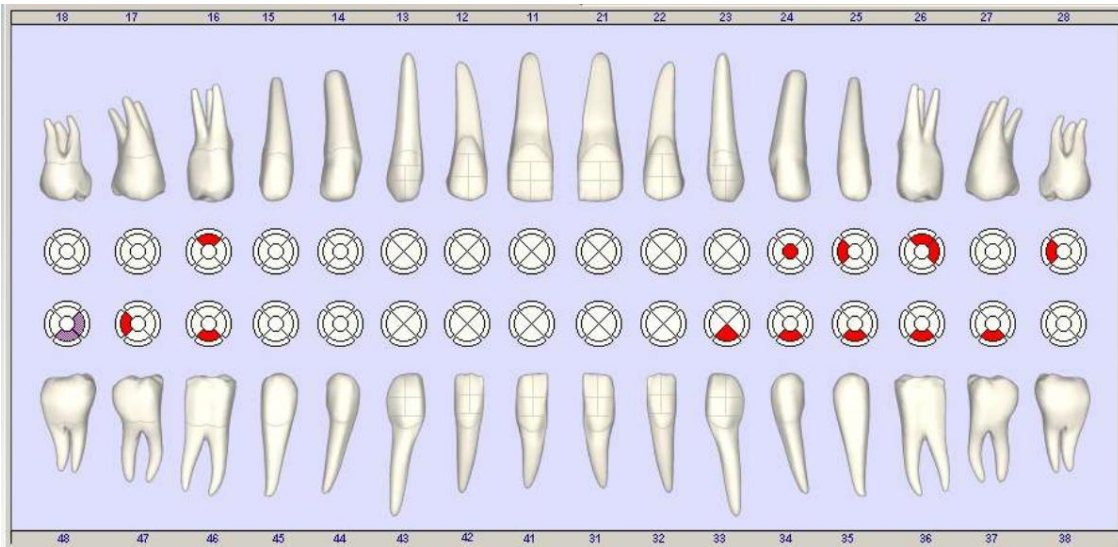
### **Exame intra-oral**

Apresentava a língua com edentações e nas mucosas jugais apresentava linha alba bastante marcada. No palato duro, nomeadamente na rafe mediana, posteriormente à papila retro-incisiva, apresentava lesão em forma de elipse, com 4 mm no seu maior eixo, o sagital. Não era dolorosa à palpação nem sangrante e apresentava forma de “couve-flor”.

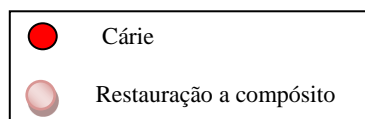
As gengivas apresentavam-se extremamente edemaciadas e inflamadas.

A higiene oral era precária.

## Exame dentário



**Figura 43** – Odontograma



PSR		
3*	3*	3*
4*	3*	4*

Havia grande acumulação de cálculo gengival em todas as peças dentárias.

## Exames complementares

### Exames radiológicos

Radiografia panorâmica 14-04-2010



**Figura 44** – Exame radiográfico panorâmico realizado em 14-04-2011

## Fotografias Intra-Orais



**Figura 45** – Fotografia Intra-oral frontal

### Descrição de procedimentos realizados

Foi realizada a história clínica completa, exame extra, intra-oral e exame radiológico panorâmico;

Instruções e motivação à higiene oral. Explicou-se todas as consequências que poderiam advir de uma má higiene oral. Explicou-se também as repercussões na cavidade oral que poderiam advir da terapia que estava a realizar;

Agendou-se nova consulta de periodontologia para 16-05-2011.

### **2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> Consulta – Periodontologia**

**16-05-2011 / 23-05-2011 / 06-05-2011 / 13-06-2011**

Doente foi avaliado na consulta de Periodontologia sendo-lhe diagnosticado periodontite crónica avançada generalizada. Índice de placa inicial foi de 100% e de “bleeding on probing” (BOP) de 66%. O doente mostrou grande cooperação e motivação desde o início do tratamento. Ao longo das consultas foi havendo uma melhoria significativa na higiene oral, índice de placa e BOP.

## **Descrição de Procedimentos realizados**

Realizou-se destartarização supra e infra gengival;

Raspagem e alisamento radicular de todos os sextantes;

Polimento com pasta de polimento e pedra-pomes;

Deram-se instruções e motivou-se o doente para boa prática de higiene oral;

Prescreveu-se colutório de clorohexidina 0,12% para realizar bochechos 3 vezes ao dia, após realizar higiene oral;

Prescreveu-se pasta dentífrica de manutenção gengival.

## **6ª Consulta – Dentisteria Operatória – 16-06-2011**

### **Descrição de Procedimentos realizados**

Realização de restauração a compósito ocluso mesial do dente 48.



## 4.5 – CASO CLÍNICO 5



# **1ª Consulta – História Clínica e Diagnóstico – 14-04-2011**

## **Identificação do doente**

Nome: A. S. F

Processo Clínica Universitária: 22055

Data de Nascimento: 08-03-1936 (75 anos)

Sexo: Masculino

Profissão: Motorista de pesados de passageiros

## **Anamnese**

Motivo da Consulta: avaliação oral devido à terapia com bifosfonatos intravenosos

## **História da Doença Actual**

Doente não tinha qualquer queixa relacionada cavidade oral

## **Antecedentes Pessoais Gerais**

### **História Médica actual**

Doente refere visitar regularmente o médico oncologista devido a tumor maligno da próstata diagnosticado em 2008. Realizou 12 tratamentos de quimioterapia com taxotero desde 02/10/2009 até Setembro de 2010. No final dos tratamentos de quimioterapia houve necessidade de ser internado por uma semana devido a baixa no sistema imunitário.

Iniciou terapia com bifosfonatos IV com ácido zoledrónico de 28 em 28 dias a 09/12/2010, terapia que ainda mantém.

Realizou análises pela última vez em 31-03-2011 e verificou-se que apresentava ligeira hipercolesterolemia. Tem hipertensão estando a ser controlada farmacologicamente. Apesar disto, na medição realizada na consulta estava ligeiramente aumentada: sistólica 137 mmHg e diastólica 79 mmHg. Refere por vezes ter epistaxis.

Já realizou cirurgia gástrica devido a úlcera nervosa. Tem problemas na vesícula biliar, no entanto ainda não realizou cirurgia de ablação devido aos problemas oncológicos. Refere ainda ter tido um episódio de crise epiléptica encontrando-se farmacologicamente controlado.

Terapia farmacológica realizada:

- Fludex LP (Inapamida)(52);
- Varfine (Warfarina)(52)
- Hyperium (Rilmenidina)(52)
- Deparkine (Ácido valpróico)(52)

### Antecedentes pessoais dentários:

Refere ter parado de escovar os dentes ter deixado de escovar os dentes porque as gengivas sangravam.

A última visita ao médico dentista foi realizada há aproximadamente 2 anos. Diz já ter realizado extracções dentárias.

## Exame Clínico

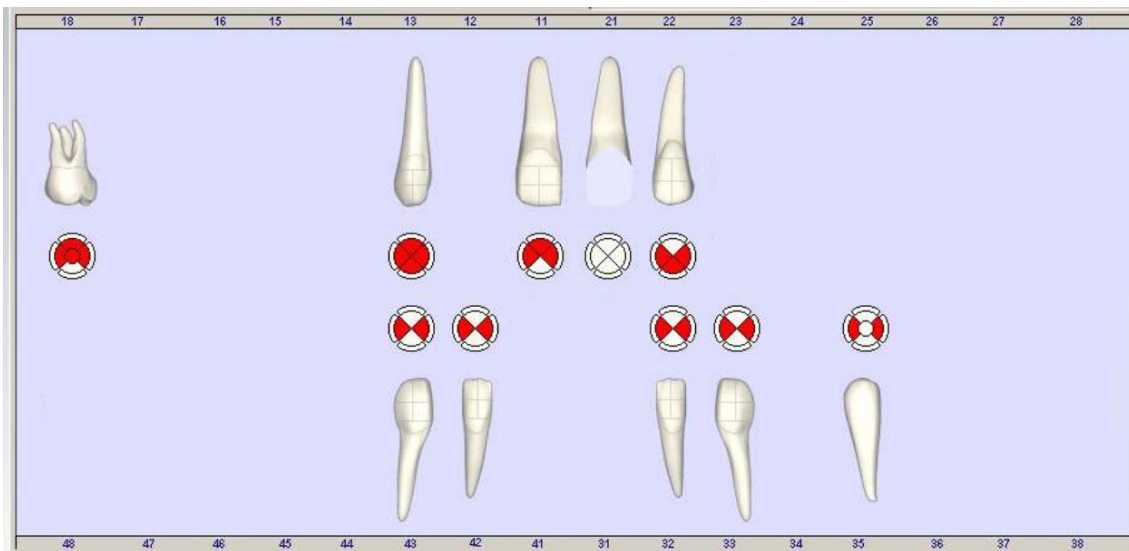
### Exame extra-oral

Doente apresentava postura e marcha normal. Apresentava adenopatia submandibular esquerda dolorosa duro elástica e móvel com cerca de 3 mm. Apresentava “aranhas-vasculares” ao nível do zigomático.

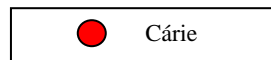
### Exame intra-oral

Apresentava a língua saburosa. As gengivas apresentavam-se extremamente edemaciadas, eritematosas e inflamadas. A higiene oral era muito precária.

## Exame dentário



**Figura 46 – Odontograma**



PSR		
4	4*	
	4*	4*

Havia grande acumulação de cálculo gengival em todas as peças dentárias e elevado índice de sangramento.

## Exames complementares

### Exames radiológicos

Radiografia panorâmica 12-04-2010



**Figura 47** – Exame radiográfico panorâmico realizado em 12-04-2011

### Descrição de procedimentos realizados

Realizou-se história clínica completa, exame extra, intra-oral e exame radiológico panorâmico;

Deram-se instruções e motivação à higiene oral. Explicou-se todas as consequências que poderiam advir de uma má índice higiene oral. Explicou-se também as repercussões na cavidade oral que a terapia que estava a realizar com bifosfonatos poderia causar;

O doente voltou a ser contactado por repetidas vezes não sendo possível estabelecer novo contacto.

## **5 – DISCUSSÃO**



## 5.1 – DIAGNÓSTICO E ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS

### Exame clínico

Na amostra clínica analisada foram diagnosticados três doentes com OMIB (caso clínico 1,2 e 3) pois enquadravam-se nos critérios de inclusão da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*.(39) Todos os doentes realizavam ou tinham realizado terapia com BFs, não tinham sido submetidos a qualquer tratamento de radioterapia da cabeça ou pescoço e nos casos clínicos 1 e 2 havia osso exposto por mais de 8 semanas.

Apesar de ser referido que é necessário que ocorra a presença de osso exposto, *Scullar et al.*(53,54) sugeriram que casos onde não há presença de osso exposto também devem ser tido em conta no diagnóstico, propondo mesmo uma alteração da definição de osteonecrose. Nesta situação enquadra-se o caso clínico 3, que apesar de não possuir osso exposto, havia presença de sintomas inespecíficos como dor orofacial difusa com especial incidência na zona maxilar e temporomandibular que podem ser consequência da terapia com BFs.(3)

Mais do que definir a OMIB, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* sugeriu também um sistema de classificação da OMIB, que foi adoptado nos casos clínicos analisados. Neste sistema os doentes são agrupados em diferentes estadios, tendo em conta o nível de risco clínico e os sinais e sintomas que apresentam.(3) Na **tabela 6** figura a descrição dos estadios, bem como o estadiamento dos doentes da amostra analisada.

O diagnóstico clínico da OMIB é normalmente realizado com base na inspeção visual, e/ou aparência radiográfica.(55) Nos casos clínicos analisados realizou-se inspeção visual, radiografia periapical e panorâmica e exame histológico.

Tipicamente, a área de osso exposto apresenta-se com um aspecto branco – amarelado, variando de alguns milímetros a vários centímetros, encontrando-se cercada de tecido mole eritematoso inflamado.(56).

O caso clínico 1 e 2 chegaram à clínica já numa fase avançada da lesão, em que a presença de osso exposto era perfeitamente identificável. Apesar disto o local da lesão pode permanecer assintomático por um período variável de semanas a meses, sendo por vezes unicamente identificada a presença de osso exposto na cavidade oral, se perturbar a alimentação, a fala ou higiene oral do doente. Numa fase inicial o osso apresenta-se suave a regular, no entanto mais tarde torna-se rugoso, áspero, sendo mais susceptível a fractura induzida pela mastigação. As secreções purulentas podem estar presentes, assim como fístulas intra e extra orais, podendo desenvolver-se secundariamente à infecção.(55)

Desta forma, quando se está perante um quadro de OMIB, podem ser verificados diferentes sinais e sintomas, sendo a apresentação clínica desta problemática variável. Os sinais e sintomas mais comuns são a dor, edema, eritema, exsudado da mucosa, ulceração dos tecidos moles, supuração, presença de fístulas e mobilidade dentária. Pode haver também a presença de trismos e disgeusia(57,58), como se verificou no caso clínico 1.

O doente pode ainda recorrer à consulta de medicina dentária manifestando uma alteração da sensibilidade na zona afectada pela necrose óssea, devido à compressão do feixe vasculo-nervoso. Por outro lado, em casos de necrose óssea com envolvimento da maxila, podem ocorrer episódios de sinusite maxilar crónica secundária à osteonecrose, com ou sem fístula oro-antral.(57,58)

Apesar das manifestações iniciais da OMIB não serem facilmente identificadas, é essencial o seu despiste numa fase inicial. O doente do caso clínico 3 é um bom exemplo ilustrativo dessa importância, pois enquadra-se num quadro de OMIB em estadio 0. Devido ao facto de neste estadio não haver presença de osso exposto o médico a realizar a história clínica pode ser induzido em erro realizando um subdiagnóstico e não detectando a situação de OMIB. Se não se realizar um correcto diagnóstico inicial, corre-se o risco de, ao realizá-lo numa fase tardia, a OMIB já se encontrar numa fase clínica muito avançada(59), como se verificou nos doentes do caso clínico 1 e 2. É importante ter em conta que um doente para chegar a estadios mais avançados da doença, tem de passar pelos sucessivos estadios prévios que podem ser prevenidos.

Os sinais e sintomas mais comuns da OMIB bem como os identificados nos casos clínicos analisados figuram na **tabela 4**. Quanto ao diagnóstico diferencial da OMIB devem ter-se em conta as condições apresentadas na **tabela 5**.

Sinais e Sintomas da OMIB	Casos Clínicos				
	1	2	3	4	5
Ulceração	✓	✓	✓		
Osso Exposto	✓	✓			
Dor	✓	✓	✓		
Eritema	✓	✓	✓		
Supuração	✓	✓			
Edema	✓	✓			
Abcesso com supuração		✓			
Fistula com supuração		✓			
Trismus	✓				
Mobilidade dentária / avulsão dentária					
Disgueusia	✓				
Parestesia	✓				
Imagem radiográfica variável (sem alterações radiográficas/radiolucências/radiopacidades)	✓	✓			✓

**Tabela 4** – Sinais e sintomas que podem figurar num episódio de OMIB (Adaptado de Coelho *et al.* (15))

<b>Entidades Clínicas Importantes no Diagnóstico Diferencial da OMIB</b>
Osteíte alveolar Sinusite
Gengivite / Doença periodontal
Trauma
Periodontite ulcerativa necrosante
Infecções odontogénicas que conduzem à osteomielite
Herpes zóster associado à osteonecrose
Osteomielite infecciosa
Patologia periapical secundária a cárie
Distúrbios temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/metástases ósseas

**Tabela 5** – Entidades clínicas usada para realizar no diagnóstico diferencial da OMIB (Adaptado de Coelho *et al.*(15))

<b>Estadio da OMIB</b>	<b>Características</b>	<b>Casos Clínicos</b>
<b>Em risco.</b>	Não há indícios aparentes de osso necrosado em doentes em terapia com bifosfonatos	<b>4 e 5</b>
<b>Estadio 0</b>	Não há evidência de osso necrosado, mas existem achados clínicos e sintomas não específicos	<b>3</b>
<b>Estadio 1</b>	Existe osso necrosado e exposto em doentes que estão assintomáticos e não têm evidência de infecção	
<b>Estadio 2</b>	Existe osso necrosado e exposto com infecção, evidenciada pela dor e eritema na região. Pode haver secreção purulenta	
<b>Estadio 3</b>	Existe osso necrosado e exposto em doentes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes eventos: osso exposto ou necrótico que abrange a região inferior ao osso alveolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, malar) resultando em fracturas patológicas, fístulas extra-orais, oro-antrais e oro-nasais, osteólise que abrangem o bordo inferior da mandíbula	<b>1 e 2</b>

**Tabela 6** – Sistema de estadiamento das lesões de OMIB (Adaptado de Ruggiero *et al.* (3))

## **Exames auxiliares de diagnóstico**

### **Radiografias Peri-apicais e Panorâmicas**

Outra dificuldade no diagnóstico da OMIB é o facto de numa fase inicial, esta não ser detectada de forma radiográfica, pois não possui características radiográficas identificativas específicas.(56) Podem sim ocorrer alterações radiográficas não específicas que dão aso a serem confundidas com osteólise, osteoesclerose, espessamento do ligamento periodontal e a persistência pós extraccional do osso alveolar.(56,59) Desta forma as radiografias periapicais e panorâmicas não são ferramentas muito eficazes na monitorização desta condição.(56)

No entanto, após exposição prolongada a BFs IV, pode ser notada uma osteosclerose do osso, nomeadamente na lâmina dura, e um espessamento do ligamento periodontal. Em casos mais avançados de ONM, as alterações osteolíticas podem estender-se à zona inferior do ramo da mandíbula e resultar, eventualmente, em fractura patológica. (56)

### **Tomografia computadorizada**

A tomografia computadorizada (CT) pode fornecer informação tridimensional mais detalhada sobre a real extensão da necrose e frequentemente é útil para planeamento de desbridamento cirúrgico. A CT não foi usada nestes casos para o diagnóstico e apesar das potenciais vantagens enunciadas, não foi provado que a CT seja uma ferramenta útil na identificação preliminar da OMIB em indivíduos assintomáticos.(56)

### **Ressonância Magnética**

A ressonância magnética (MRI) tem a capacidade de detectar edema da medula, que pode ser um sinal precoce de isquemia e necrose óssea, porém é-lhe associada uma alta taxa de falsos-positivos. (56)

### **Cintilografia óssea com radionucleótidos**

Esta é uma modalidade extremamente sensível para detectar mudanças na vascularização óssea, e pode ser útil se as alterações vasculares existirem na fase inicial da OMIB. Em geral este exame auxiliar tem sido útil na determinação da extensão do

processo de necrose, no entanto, necessita ainda de mostrar eficácia em avaliar o nível de risco para a OMIB. (56)

### **Exame histológico**

No caso clínico 1 e 2 em que se realizou-se remoção de sequestros ósseos, foram enviados para anatomopatologista de forma a efectuar exame histológico. Histologicamente, a OMIB é muito similar à osteorradionecrose (ORN). No entanto a ORN estão mais presentes áreas de tecido necrosado com ninhos residuais de osso vivo e o efeito antiangiogénico é mais evidente. No exame histológico em lesões de OMIB, são visíveis tal como se verificou no estudo anatomopatológico, áreas de inflamação crónica compostas por um infiltrado celular e capilar, estando diminuídos os osteoblastos e a vascularização óssea.(60)

Tal como se verifica na literatura onde existem vários estudos a evidenciam presença de *Actinomyces* no osso necrosado, também no caso clínico 2 se verificou a possível presença deste microorganismo, no entanto esta suspeita só pode ser confirmada através de estudos micro-bacteriológicos Apesar de o *Actinomyces* ser amplamente encontrado, este facto não pode ser levado excessivamente em conta, pois estas são bactérias abundantemente encontradas na cavidade oral.(43,46)

## Marcadores Serológicos

Como se viu anteriormente, apesar de amplamente conhecido (ver: **1.3.3 – Mecanismo de acção**), o mecanismo de acção dos BFs, não está completamente esclarecido. O principal efeito parece ser a inibição da remodelação óssea através da inibição da actividade dos osteoclastos e indução da sua apoptose. A remodelação óssea pode ser avaliada através da medição dos marcadores biológicos que indicam os níveis de reabsorção e deposição óssea(58), reflectindo a actividade de todo o esqueleto humano.(37)

São exemplos de marcadores biológicos o telopeptídeo amino-terminal do colagénio tipo I (CTX), a hormona da paratiróide (PTH) e a fosfatase alcalina óssea (BAP). Estes são libertados em circulação durante a remodelação óssea. Alguns são metabolizados, preferencialmente no fígado e eliminados principalmente por via renal através da urina. Desta forma, estes marcadores podem ser medidos no soro, plasma e/ou urina.(30)

Os marcadores podem ser divididos em função da sua acção: marcadores de formação, que reflectem a actividade dos osteoblastos e de reabsorção, que reflectem a dos osteoclastos. De entre os primeiros destacam-se a fosfatase alcalina óssea e a osteocalcina e nos últimos os fragmentos derivados da reabsorção do colagénio, como as piridinolinas e os telopeptídeos carboxi e amino terminais.(61)

Os marcadores biológicos têm sido propostos para monitorizar clinicamente o efeito de terapia anti-reabsorção, prever a perda de osso e fracturas na osteoporose, identificar a progressão do dano articular na artrite reumatóide e o envolvimento ósseo em metástases tumorais e mieloma múltiplo.(59)

Apesar de não terem sido realizados estes marcadores biológicos em nenhum doente analisado na amostra, recentemente, estes têm sido propostos como potenciais elementos preditivos e influenciadores do prognóstico para o desenvolvimento de OMIB, nomeadamente antes de se realizarem intervenções orais como colocação de implantes ou extracções dentárias. No entanto o conhecimento destes marcadores aplicados como testes preditivos da ONM é ainda pequeno e, a comunidade científica, tão pouco chegou a um consenso em relação ao seu real valor clínico e previsibilidade (mesmo em relação ao CTX que é o mais viável).(30,58)

## CTX

O telopeptídeo amino-terminal do colagénio tipo I (CTX) é um marcador ósseo serológico da função osteoclástica e é usado para indicar o nível de reabsorção óssea, sendo considerado o marcador serológico mais relevante para este efeito.(37,62) O Colagénio I existe em grande abundância no osso, perfazendo até 90% da matriz orgânica sendo sintetizado primariamente no osso. Assim, os produtos da sua degradação são uma ferramenta na monitorização da reabsorção óssea. (58)

O CTX é usado para monitorizar o efeito da terapia que previne a reabsorção óssea em pacientes com osteopenia, doença de Paget e osteoporose. Recentemente tem sido usado em doentes que vão ser submetidos a cirurgia oral, pois foi proposto que os níveis séricos do CTX podem eventualmente servir como elemento preditivo do nível do risco de desenvolver ONM.(37) Os resultados deste teste poderão orientar o clínico a realizar diferentes recomendações de tratamento antes de qualquer intervenção cirúrgica. Como irá ser apresentado à frente, tem sido constante na comunidade científica, o debate e discussão sobre o real valor clínico deste teste serológico como forma de prever a osteonecrose. (37)

Os níveis do CTX podem assumir diferentes valores consoante determinadas variáveis como: a idade, consumo de álcool, consumo de tabaco, sexo, terapia com determinados fármacos (por ex. corticosteróides BFs), comorbilidades (por ex. diabetes), actividade física e ciclo circadiano.(59)

Em doentes com remodelação óssea activa, o valor CTX está aumentado. Em contraste, quando se realiza terapia que visa a diminuição da reabsorção óssea, como é o caso dos BFs, o valor do CTX está diminuído. No caso de por exemplo BFs orais, esta diminuição dos valores dos marcadores bioquímicos, incluindo do CTX, é normalmente observada 3 meses após o início da terapia anti reabsorção. Em relação aos BFs IV essa diminuição pode dar-se em meros dias(30,37)

A remodelação óssea ocorre aproximadamente a cada 150 a 180 dias, sendo designada por sigma. O fragmento do telopeptídeo em questão para o teste da CTX é clivado a partir das cadeias principais de ligações cruzadas de colagénio pelos osteoclastos, durante a reabsorção óssea. Desta forma, o nível sérico do CTX é proporcional à actividade de reabsorção dos osteoclastos. (62) Cada ciclo de

remodelação óssea é iniciado pelos osteoclastos podendo ser avaliado pelo CTX. Os valores séricos normais para o CTX são superiores a 300 pg/mL e, mais comumente, de 400 a 550 pg/mL em doentes que não estão a realizar terapia com BFs. No caso de doentes a realizar terapia com BFs os níveis séricos de CTX são mais baixos. (37,62)

A primeira vez que o CTX foi usado como forma de prever ONM realizou-se por Marx *et al.*(62) em 2007, num estudo retrospectivo de 30 doentes que desenvolveram OMIB e tinham sido submetidos a terapia oral com BFs. No estudo em questão, Marx *et al.* fizeram recomendações específicas em relação aos doentes a realizar terapia com BFs orais, por um período igual ou superior a 3 anos e/ou a tomar corticosteróides.

Antes de qualquer intervenção cirúrgica, os autores advogavam a realização da medição dos níveis séricos do CTX. Neste estudo, os valores do CTX foram correlacionados com a duração da terapia com BFs. Isto poderia servir potencialmente, como um indicador útil da remodelação óssea e para estratificação do risco de OMIB.(62)

Segundo Marx *et al.*, se os valores do CTX fossem 150pg/mL, a cirurgia poderia ser realizada com risco mínimo de desenvolvimento ONM. Se por sua vez, os valores do CTX fossem menores que 100 pg/mL, o doente seria considerado de elevado risco de desenvolver ONM, devido à actividade dos osteoclastos estar diminuída. Para este caso, estaria aconselhada a descontinuação da terapia com o intuito de restabelecer actividade osteoclástica. Se os valores do CTX fossem maiores que 150 pg / mL, no entanto menores que 100 pg / mL, o doente seria considerado de risco moderado de desenvolver ONM após a cirurgia e também aconselhado a descontinuar a terapia antes da cirurgia.(62)

Após descontinuar a terapia, o teste seria repetido e, se os resultados fossem maiores que 150 pg / mL, o doente poderia prosseguir com a cirurgia. Os estudos clínicos de Marx *et al.*, demonstraram que, por cada mês de pausa na terapia com BFs, os valores foram observados do CTX aumentavam entre 25,9 pg / mL e 26,4 pg / mL.(62)

Estas propostas e conclusões tecidas por Marx *et al.* têm sido alvo de críticas e têm gerado grande controvérsia na comunidade científica. Por exemplo o grupo de

peritos em OMIB da *American Society for Bone and Mineral Research Task* afirmaram que a proposta de Marx *et al.* foi baseada mais na sua opinião pessoal do que realmente, em evidência científica.(58).

Um estudo recente realizado por Lee & Suzuki(63) investigou também o potencial do nível sérico de CTX para avaliar o risco de ONM em doentes com osteoporose, a realizar terapia com BFs orais antes de serem submetidos a cirurgia oral. Havia um grupo controlo (n=109) de doentes a tomar BFs orais, nos quais não se realizou o teste do CTX.(63) Já o segundo grupo (n=54) de doentes formado que se encontravam a tomar BFs orais, realizaram previamente à cirurgia o teste do CTX de forma a avaliar o de risco de desenvolver ONM. Os grupos foram observados por um período de oito semanas para detectar possíveis sinais e sintomas de uma possível OMIB após a cirurgia. Dos 54 doentes, 21 apresentaram valores de CTX menores que 100 pg / mL e, ao contrário do que foi preconizado por Marx *et al.*, a cirurgia foi realizada sem qualquer pausa na toma dos BFs. Os dados clínicos às 8 semanas e nas semanas seguintes não revelaram qualquer evidência de OMIB em todos os doentes.(63)

Segundo Lee & Suzuki(63) no seu estudo com uma amostra de 163 doentes a realizar terapia com BFs orais, apesar de lhe reconhecerem limitações, (por ex. tamanho da amostra) consideravam que não apresentava mais que o estudo em que Marx *et al.* (62) apresentaram as suas propostas. Lee & Suzuki concluíram que o nível sérico do CTX não é um teste pré-operatório que possa avaliar de forma precisa o risco de desenvolver ONM e não está indicado antes de procedimentos de cirurgia oral, podendo estes ser realizados de forma segura.

Ainda partilhando da mesma convicção, Cremers & Farooki(30) na sua revisão bibliográfica concluíram que: “ na nossa opinião e de outros autores, presentemente não há lugar, em ambito clínico, para os marcadores bioquímicos da remodelação óssea (incluindo na estratificação do risco) como factor preditivo da ONM em doentes com osteoporose ou oncológicos, sendo necessária mais investigação”.

Contrariamente às opiniões até agora apresentadas, Lazarovici *et al.*,(58) (n=78) e Kunchur *et al.* (64) (n=348) realizaram um estudo em doentes medicados com BFs orais e IV, concluindo de forma estatisticamente significativa, que os doentes com valores abaixo de 150 ou até 200 pg/mL (no caso de Kunchur *et al.*), valores segundo os

quais, Marx *et al.* aconselhavam descontinuar a terapia, possuíam um risco aumentado de desenvolver OMIB. No entanto não conseguiram validar a hipótese da avaliação do CTX serológico ser preditivo da OMIB. (Kunchur et al., 2009;)

Apesar de haver opiniões distintas na comunidade científica é, de forma geral unânime, que as recomendações para basear a prática clínica tendo em conta os valores do CTX requerem mais investigação. Deve ser esclarecida de forma válida a correlação entre os valores de CTX e os níveis de severidade da OMIB, realizar-se mais estudos de coorte (por ex. doentes a tomar BFs mas sem ONM); deve também adoptar-se uma escala de referência e testes laboratoriais padronizados.(59,65)

Deve ainda ter-se em conta que a remodelação óssea, em que o CTX mede a quantidade de osso reabsorvido, poderá ser importante para diagnósticos preliminares ou para definir estratégias de abordagem clínicas no entanto, esta, como se viu anteriormente poderá ser apenas um elemento no mecanismo fisiopatológico da OMIB.  
(30)

## 5.2 – ANÁLISE DE FACTORES DE RISCO

Desde 2003, quando a OMIB foi pela primeira vez reportada por Marx(35) têm vindo a ser enumerados diferentes factores de risco, que vão sendo actualizados à medida que vai aumentando o conhecimento científico em torno desta complicação oral.

Não é completamente claro quais os doentes que têm um risco acrescido de desenvolver ONM em seguimento da terapia com BFs pois, ainda não há expressão suficiente de dados clínicos que permitam obter conclusões definidas. Devido a este facto, os profissionais de saúde oral estão, compreensivelmente preocupados, com a forma mais correcta de abordarem os doentes. Apesar de tudo, quando estamos perante casos de ONM, parecem existir situações que se verificam com maior frequência.(11)

A enumeração dos factores de risco nos doentes dos casos clínicos foi uma adaptação dos factores de risco descritos pela AAOMS pois, a sua elaboração, partiu de uma extensa revisão bibliográfica da literatura por autores experientes e familiarizados com esta problemática.

Segundo a AAOMS os factores de risco são divididos em 5 grandes grupos: 1-factores medicamentosos; 2-factores de risco locais; 3-factores sistémicos e demográficos; 4-factores genéticos;

### 1) Factores medicamentosos

#### **Potência do BF:**

O maior ou menor risco depende da potência do BF [por exemplo, ácido zoledrónico (Zometa®) é mais potente que pamidronato de sódio (Aredia®)];

#### **Via de administração**

O risco dependerá também da via de administração, ser oral ou IV. A administração IV representa uma maior exposição ao medicamento do que a via oral - doentes que recebem BFs via IV têm maior risco de OMIB.(3)

O risco relativamente menor de desenvolver OMIB em doentes a realizar terapia com BFs orais para a osteoporose pode ser atribuída, pelo menos em parte, à via e frequência de administração. Como se frisou anteriormente conhecido (ver: **1.3.2 – Características e propriedades farmacológicas**) os BFs IV têm 50% da dose disponível, enquanto que de via oral, têm cerca de 1%.(8)

Uma revisão sistemática realizada por Woo et al.(23) verificou que, em 368 casos de ONM, 15 (4.1%) estavam a realizar terapia com BFs orais para a osteoporose, enquanto, 337 (91,6%) - 334 dos quais com BFs IV - estavam a realizar terapia para mieloma múltiplo, cancro da mama ou cancro prostático.

Marx *et al.*(62) afirmam que, apesar da OMIB em doentes a realizar terapia com BFs orais ser uma entidade relativamente rara, esta é real, no entanto é menos severa, mais previsível e tem uma melhor resposta ao tratamento do que a OMIB associada a BFs IV

Otto *et al.*(41) vieram reiterar mais uma vez o que Marx afirmou anteriormente. Num estudo multicêntrico realizado entre 2004 e 2008 em onze departamentos clínicos europeus, com 470 doentes submetidos exclusivamente a terapia com BFs orais, os autores concluíram de forma inequívoca, a associação entre o uso desta via de administração e o surgimento de OMIB. Mais do isso sugeriram à comunidade científica, considerar como factor de risco terapias com BFs orais superiores a 3 anos, quando é necessário realizar cirurgias dento-alveolares.

Todos os doentes analisados nos casos clínicos foram submetidos a terapia com BFs IV, nomeadamente com um dos BFs mais potente existente no mercado (ver: **1.4 – Formas terapêuticas**), ácido zoledrónico. Só o doente do caso clínico 2 foi também submetido a terapia com pamidronato de sódio. Segundo a revisão bibliográfica de Abu-Id *et al.*(66) de 626 estudos de casos que desenvolveram OMIB a realizar terapia com BFs, 43% dos casos desenvolveram-se em terapia com ácido zoledrónico, enquanto 27% com pamidronato de sódio. Já em relação à prevalência na revisão de Migliorati *et al.*(40) verificaram que surgimento de OMIB em doentes submetidos a terapia com

ácido zoledrónico foi de 8,6 %. Já para o pamidronato de sódio foi de 7,3%, no entanto verificou-se que, quando se conjugavam o uso destes fármacos disparava para 21%.

### **Duração do tratamento**

Tratamentos mais longos estão associados a um risco maior de OMIB.(27) Durie *et al.* mostraram uma relação aproximadamente linear entre a prevalência e duração do tratamento e aumento do risco de desenvolver OMIB com o número de infusões de BFs administradas.(38)

Num estudo retrospectivo entre 2003 e 2009, de Otto *et al.*(67) com uma amostra de 126 doentes oncológicos com ONM, em que foram avaliados factores de risco para o desenvolvimento de OMIB, verificaram que esta problemática surgiu essencialmente em indivíduos que se encontravam a realizar terapia de longa duração.

Apesar destes dados, na amostra analisada na clínica universitária, verificou-se que não foram os doentes que realizavam terapia há mais tempo, nos quais surgiram lesões de OMIB. O doente do caso clínico 4, que realizava terapia há mais tempo 33 meses, não tinha qualquer sinal ou sintoma de OMIB. Já os doentes que desenvolveram lesões realizaram terapia por 12 meses (caso clínico 1) e 20 meses (caso clínico 2). No entanto não se podem tirar quaisquer conclusões em relação a esta amostra devido ao reduzido número de indivíduos. No mesmo estudo de Otto *et al.*(67) verificou-se que o tempo médio de terapia para o aparecimento das primeiras queixas foi de 31.2 meses, com um desvio padrão de 28.3 meses.

Ainda a propósito da duração da terapia e surgimento de OMIB, num estudo realizado por Abu-Id *et al.* em que analisaram 7 séries de casos, numa amostra total de 7500 doentes, verificou-se que os episódios de OMIB se despoletaram num período temporal desde menos de 6 meses do início do tratamento da neoplasia, até 60 meses após início da terapia.(38) Tendo em conta que na amostra a duração máxima de terapia com BFs foi 33 meses, os doentes ainda se encontram no intervalo de tempo calculado por Abu-Id *et al.* para desenvolverem esta complicação. Estima-se que se possam encontrar casos de OMIB cada vez mais tardiamente e que a prevalência tenha tendência para aumentar.(38)

## 2) Factores de risco locais

### **Cirurgia dento-alveolar**

Por cirurgia dento-alveolar entende-se, por exemplo, extracções dentárias, colocação de implantes, cirurgia periapical, entre outras. Nestes casos o risco de OMIB aumenta. Especialmente se forem realizadas em doentes em tratamento com BFs IV, como é o caso da amostra analisada, cujo risco de OMIB é 5 vezes maior após cirurgia dento-alveolar.(3)

Entre muitos estudos realizados na tentativa de identificar os factores de risco para a OMIB, Mavrokokki *et al.*(68), numa amostra de 158 casos, verificaram que em 73% destes, esta complicação oral desenvolveu-se após cirurgia de extracção dentária. Já com Marx *et al.*(69) numa amostra com 119 casos, apesar de significativos, os dados não foram tão expressivos, sendo que 37.8% desenvolveram OMIB após extracção dentária. A amostra analisada vai também de encontro aos dados da literatura, pois nos dois casos clínicos da amostra que se desenvolveu esta complicação oral, surgiram em seguimento de procedimentos de cirurgia oral, nomeadamente, extracções dentárias.

Apesar da cirurgia oral ser vista como um factor de risco preponderante para o desenvolvimento de OMIB, existem vários relatos de casos em que esta complicação oral se desenvolveu de forma aparentemente espontânea após alguns meses de terapia.(70)

### **Anatomia local**

Na anatomia local incluem-se situações específicas como, por exemplo, os tórus mandibular ou palatinos. Os dois casos de OMIB na amostra manifestaram-se na mandíbula e segundo a literatura tem-se observado que as lesões aparentam ter predilecção pela mandíbula em detrimento da maxila (rácio de 2:1). Essa tendência aumenta ainda, se se tratar de áreas em que a mucosa que recobre o osso é extremamente fina, como são os casos dos tórus, exostoses ósseas, e a crista milo-hióidea.(3)

## **Patologia oral concomitante**

Uma situação que se verificou em toda a amostra, à excepção do doente caso clínico 2 que era edêntulo total foi a presença da doença periodontal. Segundo o que é enunciado na literatura, indivíduos a realizar terapia com BFs IV com história de doença dentária inflamatória, como por exemplo, periodontite(3) (identificável de forma clínica e radiográfica),(7) abscessos dentários e periodontais, têm maior risco de OMIB.(3)

## **3) Factores sistémicos e demográficos**

### **Idade**

O espectro de idades dos doentes da amostra variou entre os 58 e 83 anos. O Aumento da idade pode estar relacionado com maior risco de OMIB;(3)

Foi referido que, num doente a realizar terapia com BFs, por cada década de vida dá-se um aumento de 10% no risco de desenvolver OMIB. Curiosamente, não existem, pelo menos até aos dias de hoje, quaisquer casos reportados em doentes pediátricos a realizar terapia com BFs IV para a osteogénese imperfecta.(70)

### **Sexo**

Diferenças entre os sexos não são estatisticamente consideráveis e apenas um estudo sugere que a raça tende a ser um factor de risco, sendo que nesse estudo os caucasianos tinham maior probabilidade de OMIB quando comparados com a raça negra; (3)

### **Patologia Sistémica Concomitante**

A presença de comorbilidades, como a obesidade, diabetes(3,7), diálise renal e hipohemoglobinémia são vistas como factores de risco para OMIB. (3)

A diabetes mellitus estava presente no doente do caso clínico. Parece plausível que as conhecidas anomalias na cicatrização destes doentes possam ser relevantes no desenvolvimento da OMIB. Apesar disto, a evidência é escassa, havendo um único

estudo realizado por Khamaisi *et al.*(71) que analisa especificamente a relação a diabetes a OMIB.(72)

**Agentes quimioterapêuticos (ciclofosfamida, eritropoetina, esteróides,(3) talidomida(73), docetaxel(74,75) e bevacizumab)(3)**

Toda a amostra era composta por doentes oncológicos que realizavam ou tinham realizado tratamentos de quimioterapia, sendo que os dois casos clínicos que, à altura da última consulta realizada, tinham desenvolvido OMIB mantinham os tratamentos de quimioterapia. Existem estudos que indicam um risco aumentado para indivíduos expostos a agentes quimioterapêuticos. Os agentes quimioterapêuticos têm variados efeitos nas células e são conhecidos por inibir a proliferação de células da mucosa oral. Se se tiver em conta a teoria “*outside-in*” para o desenvolvimento da OMIB, mencionada anteriormente, **(1.7.4 – Fisiopatologia)** parece plausível que muitos destes agentes poderão desempenhar um papel no desencadear ou na manutenção de uma lesão ONM.(43)

A doente do caso clínico 2 diagnosticada com mieloma múltiplo e o do caso clínico 1 com tumor maligno da próstata encontram-se de momento em tratamentos de quimioterapia e a realizar concomitantemente corticosteróides. É referido por vários autores que, o uso concomitante de agentes quimioterapêuticos e esteróides no mieloma múltiplo mascara associação entre BFs e a ONM por serem considerados também factores de risco (73,75)

O doente do caso clínico 1 encontra-se a realizar terapia com docetaxel. Segundo os dados que Aragon-Ching *et al.*(75) publicaram, em doentes com neoplasia protática incidência de ONM varia de 2,9% a 6,5%. Quando estes estavam a realizar concomitantemente docetaxel, verificaram que a incidência aumentava para valores acima do normal (12%).

A quimioterapia é amplamente documentada em estudos de caso como factor de risco para a ONM, no entanto, é difícil mostrar esta relação de forma inequívoca pois, a maioria dos doentes com patologia óssea estão a receber agentes quimioterapêuticos e BFs concomitantemente.(75) Curiosamente, esse facto não se verificou na amostra pois os doentes que desenvolveram OMIB já tinham descontinuado a terapia com BFs e

mantinham os tratamentos de quimioterapia. As conclusões que se podem tecer sobre este facto são limitadas devido ao reduzido número de doentes analisados.

### **Corticosteróides**

A inibição da cicatrização de uma ferida é um conhecido efeito provocado pelos corticosteróides. Este efeito pode afectar uma ferida cirúrgica após uma intervenção óssea de tal forma, que poderá levar ao desenvolvimento de ONM. Têm sido referidos casos de osteonecrose secundariamente a terapia com corticosteróides orais e IV em doentes oncológicos e com doenças reumáticas.(43,70)

### **Tabaco e Álcool**

O uso de tabaco e o consumo excessivo de álcool nem sempre são referidos como factores de risco, no entanto, quando mencionados, estão associados a um efeito negativo.(57) Nenhum dos doentes da amostra possuíam hábitos tabágicos ou alcoólicos.

#### 4) Factores genéticos

A pré disposição genética pode assumir um papel relevante no desenvolvimento da OMIB e, assim, ser enumerada como um factor de risco. (70) Saraquete *et al.* demonstraram que perturbações genéticas como polimorfismos de base única (SNPs), presentes no gene 2C do citocromo P450, estão associados com um aumento do risco para OMIB em doentes com mieloma múltiplo a realizar terapia com BFs IV.

Outras alterações genéticas que foram também associados ao desenvolvimento da OMIB são polimorfismos genéticos que possam levar à hipercalcémia ou hiperparatiroidismo, como por exemplo no gene do receptor da vitamina D (VDR) ou no gene receptor da paratiróide (PTH1).(70)

Leher *et al.*(76) sugeriram que o gene da metaloproteinase-2 da matriz pode estar associado a defeitos ósseos correlacionados com a ONM. Arduino *et al.*(77) identificaram polimorfismos genéticos e haplótipos em indivíduos italianos do sexo feminino no gene do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). Alterações neste gene estão associadas a efeitos na produção de VEGF em outras patologias ósseas sendo, desta forma, também propostas como possível intervenientes no desenvolvimento da OMIB.

<b>1 – Medicamentosos</b>	<b>Potência BF</b>	N-BFs
	<b>Via de Administração</b>	BFs IV
	<b>Duração da Terapia</b>	Terapias longas
<b>2 – Locais</b>	<b>Cirurgias Dento-Alveolares</b>	
	<b>Anatomia Local</b>	Tórus
	<b>Patologia Oral Concomitante</b>	Periodontite Abscessos dentários e periodontais
<b>3 – Sistêmicos Demográficos</b>	<b>Aumento da Idade</b>	
	<b>Patologia Sistêmica</b>	Obesidade, diabetes mellitus, insuficiência renal, hipohemoglobinemia
	<b>Agentes Quimioterapêuticos</b>	Ciclofosfamida, eritropoítina, talidomida, docetaxel, bevacizumab
	<b>Corticosteróides</b>	
	<b>Hábitos alcoólicos e tabágicos</b>	
	<b>Polimorfismos no gene do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) do citocromo P540, gene receptor da vitamina D (VDR) e gene receptor da paratiratróide (PTH1)</b>	
<b>4 – Genéticos</b>		

**Tabela 7** – Factores de risco para o desenvolvimento de OMIB(3)

Doente	BFs	Dose/ Frequência	Indicação	Factores de risco associados	Lesão	Duração da terapia	Estadio (AAOMS)
<b>L. R. Caso Clínico 1</b>	Ácido zoledrónico	4 mg mensal mente	Cancro Prostático	.BFs IV de alta potência .Cirurgia dento alveolar .Doença periodontal .Agentes quimioterapêuticos (docetaxel) Corticoesteróides	Mandíbula 4º quadrante. Área pré- molar até ao ramo ascendente da mandíbula 55mm sagital / 25mm transversal	1 ano (12 meses)	Estadio 3
<b>S.U.C. L Caso Clínico 2</b>	Ácido zoledrónico	4 mg 28/28 dias	Mieloma Múltiplo	BFs IV de alta potência .Diabetes mellitus .Corticoesteróides . Agentes quimioterapêuticos	Mandíbula 4º quadrante. Área prémolar 15 mm no eixo sagital e 8 mm no eixo transversal	1 ano e 8 meses (20 meses)	Estadio 3
<b>J. F. Caso Clínico 3.</b>	Ácido zoledrónico	4 mg 28/28 dias	Cancro Prostático	BFs IV de alta potência . Agentes quimioterapêuticos	-	1 ano (12 meses)	Estadio 0
<b>A. F. Caso Clínico 4</b>	Ácido zoledrónico	4 mg 28/28 dias	Cancro Prostático	.BFs IV de alta potência .Doença periodontal .Agentes quimioterapêuticos	-	2 anos e 9 meses (33 meses)	Em risco
<b>A. S. F Caso Clínico 5</b>	Ácido zoledrónico	4 mg 28/28 dias	Cancro Prostático	.BFs IV de alta potência .Doença periodontal	-	7 meses	Em risco

**Tabela 8** – Resumo da informação clínica dos doentes da amostra clínica analisada (adaptado de Marx *et al.*(62))

## 5.3 – ABORDAGEM AO DOENTE

Presentemente, não existe uma estratégia de abordagem definitiva para o tratamento da OMIB. A abordagem aos doentes oncológicos que desenvolveram OMIB continua a ser um desafio requerendo uma abordagem multidisciplinar que deve envolver o médico dentista, médico oncologista, cirurgiões maxilo-faciais e, se necessário, outras especialidades da medicina.(3,7)

A abordagem ao doente varia, consoante este tenha já desenvolvido OMIB ou se estiver apenas no grupo de risco. Se o doente tiver já desenvolvido esta complicação oral, como se irá verificar, a abordagem varia também consoante a classificação do estadio em que o doente se encontra.

Na amostra observada na clínica universitária observaram-se três doentes que tinham desenvolvido OMIB, dois num estadio avançado (estadio 3- caso clínico 1 e 2) e um num estadio inicial sem haver osso exposto e com sinais e sintomas inespecíficos (estadio 0- caso clínico 3). Os restantes dois doentes encontravam-se numa situação de risco de desenvolvimento de OMIB (caso clínico 4 e 5). Por uma questão lógica, apesar de não terem sido os primeiros casos clínicos apresentados, irá ser inicialmente discutida a abordagem realizada aos doentes em risco de desenvolver OMIB (procedimentos que visam evitar esta complicação). Posteriormente, será discutida a abordagem realizada aos casos clínicos 1 e 2, cujos procedimentos visam tratar esta condição.

### 5.3.1 – Estratégias preventivas para diminuir o risco de OMIB em doentes a que vão iniciar terapia com BFs

Um ponto fulcral e que deveria ser incontornável em todos os doentes que vão iniciar terapia com BFs é a realização de um exame oral completo pelo médico dentista.(3,7). Desta forma os doentes deveriam ser reencaminhados do hospital onde se encontram a ser seguidos, para a consulta privada de medicina dentária ou, idealmente para o serviço de estomatologia ou, caso existisse, de medicina dentária, do próprio hospital.(3,7,78) Por sua vez o médico dentista deveria fazer um relatório completo ao médico oncologista e realizar todos os procedimentos necessários.(79) Seria de extrema importância para o doente institucionalizar-se este procedimento. Nenhum dos doentes observados na clínica universitária realizou qualquer tipo de exame ou avaliação oral antes de iniciar a terapia com BFs.

Nestas avaliações o médico dentista deve ter em conta que, qualquer peça dentária que não seja passível de ser restaurada, deve ser removida, sendo que todos os procedimentos invasivos devem ser realizados e a saúde periodontal deve ser atingida previamente ao início da terapia (6 a 8 semanas antes). Com excepção de situações agudas a hipercalcémia induzida por tumores, a terapia com BFs só deve ser iniciada após todos os tratamentos dentários necessários serem realizados.(3)

Apesar de também não se ter verificado na amostra observada, outro ponto fulcral é a manutenção de uma higiene oral irrepreensível, mantendo a cavidade oral livre de patologia. (3,7,80,81). Todos os doentes apresentavam higiene oral muito precária e, à excepção do doente caso clínico 3 (edêntulo total) e do caso clínico 2 (possuía apenas o dente 23); todos apresentavam grande quantidade de cálculo gengival. A presença de doença periodontal e inflamação gengival também se verificou em todos os doentes. Houve assim nestes doentes, necessidade de realizar uma forte instrução e motivação para a prática de uma correcta higiene oral.

Outra situação que se verificou nos doentes, foi o facto de estes desconhecerem por completo as possíveis consequências da terapia com BFs, nomeadamente a OMIB. Bauer *et al.*(82) realizaram um estudo em que analisaram o grau de educação e informação sobre BFs, em doentes a realizar terapia com estes fármacos. De uma

amostra de 55 doentes (30 com BFs orais e 25 com BFs IV), 62% obtiveram informações do fármaco no folheto informativo do medicamento; a 16% a informação foi-lhes dada pelo médico oncologista e 13% pelo médico generalista. Apenas 32% dos doentes a realizar terapia com BFs IV tinham conhecimento do possível risco de desenvolver OMIB. É de extrema importância que o doente saiba os possíveis efeitos secundários do fármaco, nomeadamente a OMIB, uma vez esta pode acarretar graves consequências na sua qualidade de vida. Ao doente deve ser mostrado que desempenha um papel fundamental quer na prevenção da OMIB, quer na identificação dos primeiros sintomas devendo assim, comunicar o surgimento de dor, edema ou exposição óssea.

De uma forma geral, a abordagem ao doente, independentemente de ter iniciado ou não terapia com BFs e do tempo que se encontra a realizá-la, segue os princípios básicos do atendimento médico-dentário. Ou seja, parte-se de uma avaliação inicial, para os tratamentos mais preventivos e, só depois, se avança para tratamentos mais invasivos. Se o doente não tiver numa situação de urgência, começa-se sempre pelos procedimentos periodontais simples – fase higiénica com destarização e motivação à higiene oral – passa-se em seguida, se necessário, para a restauração das peças dentárias (dentisteria operatória). Se não houver restauração possível através da dentisteria, recorre-se à endodontia e prostodontia. Tenta-se até a última instância evitar procedimentos dento-alveolares e periodontais complexos, como extracções de peças dentárias, sabendo desde já que pode ter consequências graves como a ONM. As próteses removíveis devem ser verificadas de forma a não haver qualquer área que possa provocar trauma na cavidade oral.(3,7,79)

Estudos recentes(84,85) mostram que uma abordagem preventiva englobando uma avaliação oral, resolução dos problemas na cavidade oral, manutenção da higiene e realização de consultas de controlo pode diminuir o número de casos de OMIB.

### 5.3.2 – Doentes assintomáticos que a realizar terapia com BFs IV

Neste grupo de doentes enquadram-se os casos clínicos 4 e 5 que se encontram a realizar terapia com BFs sem qualquer tipo de sintoma desta complicação oral. Nestes doentes, todos os procedimentos que envolvam dano ósseo directo devem evitar-se, assim, nos dentes não passíveis de serem restaurados devem ser removidas as suas coroas, com posterior tratamento endodôntico da raiz, que não deve passar do foramen apical.(7) A colocação de implantes deve ser evitada nos doentes oncológicos expostos aos BFs (N-BF) mais potentes e com posologia elevada e frequente (4-12 vezes por ano).(3)

Sinais e sintomas como dor, edema ou exposição óssea devem ser reportados pelo doente. Devem ser realizadas consulta de controlo todos os 6 meses e a higiene oral meticulosamente mantida(3)

### 5.3.3 – Tratamento de doente com osteonecrose induzida por bifosfonatos

Infelizmente ainda não existe uma “receita” pré concebida que se possa aplicar a todos os doentes que desenvolveram OMIB e obter sucesso clínico no seu tratamento. Existem apenas recomendações e linhas de orientação que podem ser úteis na abordagem ao tratamento do doente.(3,10) Inicialmente as estratégias de abordagem terapêuticas utilizadas eram baseadas nos protocolos terapêuticos para a osteomielite e osteoradionecrose, que incluíam desbridamento local, curetagem, cobertura antibiótica tópica/sistémica bem com oxigénio hiperbárico. A característica que se evidenciou da OMIB foi a ausência de respostas à terapia levando os clínicos em busca de novas abordagens mais efectivas.

Devido a esta ausência de respostas, o tratamento da OMIB ainda é para a comunidade científica um exercício desafiante e controverso, sendo baseado na associação de diferentes terapias mais convencionais como: antibioterapia, irrigação local com antimicrobianos, desbridamento superficial da lesão, remoção dos sequestros ósseos, ressecções cirúrgicas;(3,7) também têm sido usadas algumas terapias alternativas como: oxigénio hiperbárico,(86) plasma rico em plaquetas,(87) baixas doses de hormona paratiróideia(88), aplicação de laser cirúrgico e laser de baixo nível de irradiação(88,89)

No estudo Migliorati *et al.* (40) apuraram-se os seguintes dados da análise das estratégias de abordagem terapêuticas após se ter desenvolvido OMIB. Nos 13 estudos seleccionados, com uma amostra de 658 casos, realizaram-se os seguintes procedimentos (os procedimento podem ter sido usados em combinação)

- Desbridamento local mínimo com eliminação de arestas (154 casos, 23,4 %);
- Higiene local na área de osso necrosado;
- Antibioterapia (392 casos, 59,7%);
- Antibioterapia IV e hospitalização (4 casos, 0,6%)
- Desbridamento cirúrgico extenso (84 casos, 12,8%) em combinação com terapia antibacteriana tópica/sistémica;

- Suspensão da terapia com bifosfonatos (106 casos, 16,1%).

Um facto extremamente importante e comum na OMIB que, quer o médico, quer o clínico devem estar cientes, é que apesar de ser aplicado um tratamento, a resolução completa da lesão poderá não acontecer e não ser expectável.(56) Posto isto, o objectivo do tratamento é, acima de tudo, preservar a qualidade de vida do doente através do controlo da dor, da infecção e prevenir a ocorrência de OMIB ou o desenvolvimento de novas áreas de necrose.(3,27) Apesar do doente poder permanecer com osso exposto na cavidade oral, este quando não associado a outros fenómenos, como infecção, não é doloroso e permanece estruturalmente viável, sendo compatível com a normal função.(69)

Nos doentes com OMIB observados na clínica universitária foram seguidas as recomendações de abordagem da AAOMS. (**Tabela 8**)

<b>Estádios da OMIB</b>	<b>Estratégias de Tratamento</b>
<p><b>Em risco.</b></p> <p>Não há indícios aparentes de osso necrosado em doentes em terapia com BFs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não existe indicação de tratamento</li> <li>• Educação do doente</li> </ul>
<p><b>Estádio 0.</b></p> <p>Não há evidência de osso necrosado, mas existem achados clínicos e sintomas não específicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abordagem sistémica, incluindo medicamentos para prevenir a dor e antibióticos.</li> </ul>
<p><b>Estádio 1.</b></p> <p>Existe osso necrosado e exposto em doentes que estão assintomáticos e não têm evidência de infecção</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluções de bochecho antimicrobianas</li> <li>• Educação do doente e revisão da indicação da terapia com BFs</li> <li>• Follow-up trimestral</li> </ul>
<p><b>Estádio 2.</b></p> <p>Existe osso necrosado e exposto com infecção, evidenciada pela dor e eritema na região. Pode haver secreção purulenta</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento com antibióticos</li> <li>• Soluções de bochecho antimicrobianas</li> <li>• Controlo da dor</li> <li>• Desbridamento superficial para permitir irrigação superficial</li> </ul>
<p><b>Estádio 3.</b></p> <p>Existe osso necrosado e exposto em doentes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes eventos: osso exposto ou necrótico que abrange a região inferior ao osso alveolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, malar) resultando em fracturas patológicas, fístulas extra-orais, oro-antrais e oro-nasais, osteólise que abrangem o bordo inferior da mandíbula</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da dor</li> <li>• Soluções de bochecho antimicrobianas</li> <li>• Tratamento com antibióticos</li> <li>• Desbridamento cirúrgico/ressecção para palição a longo prazo da dor e infecção</li> </ul>

**Tabela 9** – Estratégias de abordagem terapêutica para doentes que desenvolveram OMIB. (Adaptado de Migliorati et al.(3))

A acrescentar à informação da tabela deve ser mencionado:

- Independentemente do estadió da doença, segmentos ósseos de sequestros móveis, devem ser removidos, no entanto sem expor osso não afectado. Se existirem dentes sintomáticos envolvido de osso necrosado, deve ser equacionada a sua extracção(3);
- O uso de antibióticos não deve ter em conta o paciente estar a fazer terapia com BFs, mas sim o possível risco de contrair infecção. Não há evidência que estes ajudem a prevenir OMIB mas sim a diminuir as suas complicações. (3,7)
- Deve ter-se em conta que ao efectuar-se o desbridamento e remoção de sequestros ósseos, deve ter-se particular atenção na manipulação de áreas de osso não afectada, pois, pode aumentar o risco de se desenvolver osteonecrose. (7)
- A solução antimicrobiana advogada é a clorhexidina 0,12% por um período de 12 semana ou até que se dê cicatrização(3).

Os doentes com OMIB tratados na clínica universitária segundo a AAOMS eram classificados no estadió 0 (caso clínico 3) e estadió 3 (caso clínico 1 e 2). No caso clínico que se encontrava em estadió 0, em que havia presença de sintomas inespecíficos como dor orofacial, sendo o doente edêntulo total, o tratamento passou por eliminar o agente traumático, as próteses removíveis sobrecontorneadas. Após correcta adaptação das próteses removíveis o doente reportou o desaparecimento da dor orofacial bem como da ulceração presente (**ver 4.3 – Caso Clínico 3**). Se esta situação não tivesse sido controlada, o doente poderia ter evoluído para um estadió da doença mais avançado.(3)

Quanto aos doentes em estadió 3, a infecção estava presente nos dois casos clínicos com supuração abundante e, no caso clínico 2, havia uma fístula extra-oral drenante. A remoção dos sequestros ósseos só se realizou após controlo da infecção com antibioterapia e realização de bochechos e irrigação com clorhexidina 0,12%, três vezes ao dia. Foi também prescrita uma pomada de clorhexidina para colocar no local da ferida cirúrgica de manhã e de noite.

Na primeira abordagem realizada a estes dois doentes, foi prescrita clindamicina 150mg 6/6 horas. Esta escolha fez-se não pelos doentes serem alérgicos à amoxicilina, mas sim devido a este fármaco apresentar boa distribuição óssea.(90) Foi também

prescrito metronidazol 250mg 6/6h pois a adição deste fármaco está indicado para os casos mais graves e agressivos, como os que foram tratados. Após resolução da infecção inicial a terapia antibiótica manteve-se com amoxiciclina 875mg e ácido clavulânico 125mg até que não fosse necessária qualquer manipulação de remoção de sequestro ou desbridamento da lesão.(69)

Ao analisar os regimes terapêuticos escolhidos em diferentes estudos, verifica-se que não existe uma uniformização entre eles. Verifica-se que os autores escolhem diferentes antibióticos, diferentes posologias, diferentes tempos de terapia e que muitas vezes a escolha é feita mais empiricamente que cientificamente.(91,92)

Apesar de não ter sido realizada nos casos clínicos 1 e 2, a selecção do fármaco anti-infeccioso deve ser baseada em ensaios microbiológicos (após colheita de material biológico no local da infecção), por permitir um tratamento mais direccionado e, portanto, mais eficaz. Deve também ter-se em conta as características do doente e o custo do fármaco. Relativamente aos antibióticos, as penicilinas são normalmente os fármacos de primeira escolha e, em pacientes alérgicos a estes compostos, os macrólidos e a clindamicina podem ser usados em alternativa.(7)

Quanto à abordagem terapêutica realizada, na comunidade científica existem numerosos autores que defendem uma abordagem conservadora sem manipulação cirúrgica pois alegam que a manipulação cirúrgica pode não levar ao encerramento da lesão, podendo mesmo provocar o efeito contrário, trauma e ruptura no osso e a deiscência.(10) Apesar disto, existem também autores a favor da abordagem cirúrgica e afirmam ter bons resultados principalmente nos casos mais graves e refractários e em casos menos graves (estadio 1 e 2)(66,93,94) Por vezes verificasse que a curto prazo uma abordagem conservadora tem benefícios em doentes que não têm OMIB no estadio 3, porém, esta abordagem pode ser controversa pois, apesar da boa resposta inicial, a lesão pode progredir e agravar-se. (92)

Segundo as recomendações da AAOMS(3) a abordagem a seguir nestes doentes (estadio 3) passa pela realização de soluções antimicrobianas, terapia com antibióticos e desbridamento cirúrgico ou, em casos mais graves e resistentes à terapia, poderá mesmo passar pela realização de ressecção cirúrgica.

Em todas as cirurgias de remoção de sequestro nos dois doentes da amostra, não se realizaram retalhos nem descolamentos; removeram-se apenas os sequestros ósseos e realizou-se a regularização do osso de forma a não haver bordos espiculados que favorecessem o trauma e impedissem o processo de cicatrização da ferida cirúrgica. Durante a remoção dos sequestros procurou obter-se osso vital. A abordagem realizada foi tão conservadora quanto possível.

Apesar de os doentes serem classificados no estadio 3 e de nestes a ressecção cirúrgica estar englobada nas possíveis recomendações de tratamento da AAOMS em casos complexos ou refractários, esta não se realizou pois os doentes responderam com sucesso à terapia aplicada de remoção de sequestros ósseos. **(Figura 48 a 51 / Tabela 9)** A acrescentar, apesar de a ressecção ser uma opção terapêutica que tem sido reportada com bons resultados(93,95-97), é extremamente agressiva para o doente e não apresenta sucesso garantido pois, nas margens onde a ressecção foi realizada pode desenvolver-se novo osso necrosado. Outro problema deste procedimento, é o facto de ser difícil para o clínico discernir qual deve ser a extensão da ressecção, uma vez que os BFs estão uniformemente disseminados pelo osso maxilar e mandibular. Quando a ressecção é efectuada pode ser necessário realizar a reconstrução imediata com placa metálica (“rigid plate”), enxertos de tecido mole ou osso.(93,95)



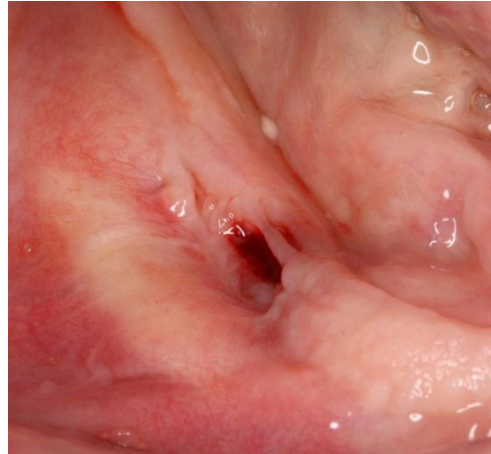
**Figura 48** – Apresentação clínica da lesão na 1ª consulta (14-03-2011) - caso clínico 1



**Figura 49** – Apresentação clínica da lesão no último controlo (08-08-2011) - caso clínico 1



**Figura 51** – Apresentação clínica da lesão na 1ª consulta (06-12-2010) - caso clínico 2



**Figura 50** – Apresentação clínica da lesão no último controle (08-08-2011) - caso clínico 2

Doente	Lesão Inicial	Estadio Inicial (AAOMS)	Lesão Final	Estadio Final (AAOMS)
<b>L. R. Caso Clínico 1</b>	Mandíbula 4º quadrante Área pré-molar até ao ramo ascendente da mandíbula 55mm sagital / 25mm transversal	Estadio 3	Mandíbula 4º quadrante. Pequeno foco de osso exposto 3mm/3mm no ramo ascendente da mandíbula	Estadio 1
<b>S.U.C.L Caso Clínico 2</b>	Mandíbula 4º quadrante. Área pré-molar. 15 mm no eixo sagital e 8 mm no eixo transversal	Estadio 3	Ausência de osso exposto	Em risco
<b>J. F. Caso Clínico 3</b>	Não havia osso exposto. Lesão traumática crónica na zona da tuberosidade maxilar esquerda e do dente 28. Presença de dor	Estadio 0	Inexistência de lesão traumática. Ausência de dor	Em risco

**Tabela 10-** Estado inicial e final das lesões de OMIB dos casos clínicos 1, 2 e 3

No caso clínico 2 e 3 pode considerar-se que os doentes passaram de um estadio 3 e 0, respectivamente, para uma situação de risco. No caso clínico 1, apesar de não ter havido um recobrimento total do osso exposto por mucosa, o resultado do tratamento realizado foi bastante positivo. O doente passou de uma situação de estadio 3, em que existiam lesões extensas, para uma situação de estadio 1. O doente possui apenas um pequeno foco de osso exposto de aproximadamente 3 / 3 mm na transição do e o ramo da mandíbula e o ramo ascendente. Possivelmente se se tivesse efectuado intervenção cirúrgica para remoção do osso exposto, haveria o conseqüente recobrimento mucoso. Apesar disto, considerando as estruturas nobres existentes nesta zona (feixe vasculo nervoso alveolar inferior)(98) e que a intervenção deve ser o mais conservadora possível, decidiu-se não a efectuar, sendo que o risco seria maior que o benefício(3). Apesar disso a lesão encontram completamente estável sem qualquer sinal de infecção ou sintomatologia dolorosa.

Todos os doentes devem agora ser monitorizados trimestralmente, ou serem vistos sempre que se suspeite de qualquer sinal ou sintoma compatível com a OMIB. Desta forma é importante haver um esclarecimento completo dos doentes em relação à OMIB e a possíveis dúvidas que tenham. No caso clínico 1 e 2 bochechos de clorhexidina 0,12% foram mantidos por tempo indeterminado e no caso clínico 1 devem ser mantidos até completa cicatrização da lesão.(3)

O clínico deve ter em conta que, apesar de existirem recomendações e linhas orientadoras da abordagem ao tratamento da OMIB, estas devem sempre ser balanceadas com o julgamento profissional e com as necessidades individuais do doente.(7) Não deve tão pouco encará-las como verdades absolutas imutáveis e estanques, mas sim como um apoio para o clínico realizar as suas decisões, que se encontram em constante actualização a medida que aumenta da evidência científica (7)

### 5.3.3.1 – Descontinuação da Terapia

Existe também grande dúvida e controvérsia na descontinuação da terapia havendo estudos que advogam diferentes decisões.(40)

Gallego *et al.* apresentaram um estudo de caso em que se desenvolveu um quadro de OMIB numa doente com mieloma múltiplo, submetida a um tratamento com ácido zoledrónico (Zometa® 4mg IV de 3/3 semanas). A terapia foi mantida durante 18 meses, até desenvolvimento da OMIB. Após tratamento da OMIB com cirurgia de remoção de sequestro ósseo, houve resolução completa da osteonecrose, confirmada por exame radiológico. No entanto, verificou-se que dois anos após o término da terapia com o ácido zoledrónico, a doente teve fracturas patológicas dos dois úmeros e fémur direito, resultando na necessidade de intervenção cirúrgica.(40)

Segundo Gallego *et al.*(91) seriam poucas as vantagens de descontinuar o tratamento em doentes com OMIB, podendo esta descontinuação ser potencialmente negativa na patologia de base para qual o fármaco foi prescrito. Mais uma vez é frisado, como sustentação científica, o facto de os níveis de BFs poderem persistir no osso até 12 anos após término da terapia. A descontinuação da terapia pode sim, resultar em recorrência de lesões ósseas ou mesmo progressão das metastases ou dor óssea.(91) Quando se opta por descontinuar a terapia em doentes em risco de fractura ou hipercalcemia, a decisão deve ser realizada pelo oncologista.(40)

Saindo da temática dos doentes oncológicos, também nos doentes em que são administrados BFs para a osteoporose foram abordadas as consequências de descontinuar a terapia e os potenciais riscos. Fraser *et al.*(99) realizaram uma meta-análise com uma amostra 1443 casos, entre 1997 e 2006, onde foi avaliado o risco de fractura quando se descontinuava ou mantinha a terapia com BFs, em doentes com osteoporose primária submetidos a terapia por mais de 5 anos Verificou-se que não houve diferença entre o risco de fractura no grupo de doentes em que se manteve a terapia e no grupo de doentes que esta foi suspensa. No entanto, a autora, refere não ser possível tirar conclusões firmes ou mesmo realizar recomendações, devido ao reduzido número de indivíduos da amostra e à qualidade dos estudos.(99)

Já segundo Wutzl *et al.*, (95) apesar da duração da terapia com BFs não influenciar a melhoria do estado da doença após a cirurgia, verificou-se que o cessar da terapia, teve efeito positivo na cirurgia, estatisticamente significativo. Os doentes observados na clínica universitária tinham descontinuado a terapia há aproximadamente um ano e os resultados obtidos foram positivos. Apesar deste facto, não se pode chegar a qualquer conclusão se teve influência no sucesso do tratamento pois, não houve um grupo de controlo submetido ao mesmo tratamento e que tivesse ainda a realizar terapia com BFs.

Sabe-se que aproximadamente 25% do osso esponjoso e 3% do cortical são anualmente renovados, sendo que o novo osso formado não é capaz de absorver BFs após término da terapia com BF IV. Este facto poderá explicar a melhor cicatrização nos indivíduos que descontinuaram a terapia com BFs. Estudos recentes suportam a realização de uma "*drug holiday*", ou seja descontinuar a terapia antes da realização de procedimentos cirúrgicos. Até mesmo a cicatrização espontânea da OMIB se verificou após se descontinuar da terapia com BFs.(95)

### 5.3.3.2 – Estratégias alternativas de abordagem

Como já foi mencionado por vezes, as lesões de OMIB podem não responder com sucesso à terapia convencional instituída. Deste forma têm vindo a ser aplicadas tratamentos coadjuvantes na tentativa de obter melhores resultados na resolução das lesões de OMIB.(92)

#### Oxigénio Hiperbárico

A terapia com oxigénio hiperbárico (HBO) é um método de tratamento que aumenta a concentração de oxigénio no sangue e, conseqüentemente, a levada aos tecidos. Este método tem sido usado no tratamento e prevenção da osteorradionecrose há mais de 30 anos e tem sido também proposto para no tratamento da OMIB, havendo diversas publicações que descrevem tratamentos bem-sucedidos com esta terapia.(100,101)

O pressuposto racional por de trás do benefício do HBO na OMIB é a sua capacidade em aumentar a cicatrização da lesão, reduzir o edema e inflamação, mobilizar células estaminais e atenuar a supressão que a terapia com BFs provoca na remodelação óssea.(100)

Através dos dados anteriores, verifica-se que a HBO poderá ser uma terapia promissora no tratamento da OMIB, no entanto precisa de confirmação com ensaios clínicos controlados e randomizados.(100) Desta forma, neste momento encontra-se em realização um estudo controlado randomizado na Universidade de Duke e na Universidade de Minesota com uma amostra de 70 indivíduos com OMIB e submetidos a terapia com HBO. Os resultados deste estudo vão permitir obter dados mais conclusivos sobre a real eficácia da terapia com HBO na OMIB.(86,102).

Freiberger *et al.*(101) numa pequena amostra de 16 indivíduos com o objectivo de analisar o efeito da terapia de HBO no tratamento da OMIB verificaram que, com 40 sessões de terapia com HBO houve remissão da lesão ou melhoramento em 62,5 % dos casos e desaparecimento da lesão em 37,5 % dos casos.

Havia a preocupação que o HBO poderia favorecer a proliferação tumoral e favorecer o crescimento de células metastáticas. Contudo, Feldmeierr *et al.* reviram toda a informação publicada disponível e concluíram que não havia evidência científica para a infundada preocupação.(100)

## Teriparatida

A teriparatida consiste nos primeiros 34 aminoácidos recombinantes da hormona humana da paratiróide. Doses intermitentes de teriparatida têm mostrado ter um efeito anabólico estimulando a formação óssea e ganho de massa na sua micro arquitectura.(103,104)

Harper & Fung reportaram um caso de OMIB de uma necrose mandibular numa doente diagnosticada com osteoporose, do sexo feminino com 75 anos, que após 7 meses de terapia conservadora sem sucesso, iniciou tratamento com teriparatida e remoção superficial de sequestro 3 meses depois. Após 10 meses com teriparatida apresentava recobrimento mucoso completo e a radiografia panorâmica mostrava a zona alveolar pós-extraccional completamente cicatrizada.(103)

Apesar do efeito da teriparatida ser especialmente benéfico nos doentes com osteoporose (devido ao seu efeito preventivo nas fracturas), esta, infelizmente não é recomendada em doentes com hipercalcémia, osteossarcoma, doentes oncológicos com metástases ósseas, na doença de Paget, na gravidez e em doentes sujeitos a radioterapia do esqueleto ou do tecido mole em que o esqueleto seja atingido. (103) Desta forma verificasse que a teriparatida não poderia ser utilizada como método coadjuvante no tratamento da OMIB em qualquer um dos doentes da amostra analisada na clinica universitária, uma vez que se tratavam de doentes a realizar terapia com BFs devido a metastização óssea.

## Laser

A luz Laser tem diversas propriedades únicas que fazem útil a sua utilização na medicina. O laser é passível de realizar a ablação e vaporização de detritos orgânicos residuais, possui propriedades antimicrobianas e favorece da angiogénese. Tem também capacidade de cortar osso sem fricção, que é responsável por trauma mecânico e térmico, minimizando assim o risco de morte celular e cicatrização tardia. Comparando o laser com os procedimentos cirúrgicos convencionais, no primeiro não há produção de partículas ósseas.(89)

Muitos estudos *in-vitro* em que foram utilizados diferentes lasers, têm demonstrado o benefício do laser de irradiação de baixo nível na promoção da formação de osso, incluindo a proliferação de osteoblastos. Têm também sido mostrados efeitos de bioestimulação, provocando uma proliferação de macrófagos, linfócitos, células endoteliais e queratinócitos. Quando aplicado sobre tecidos orais, sendo muito usado, entre outras, em cirurgias periodontais e cirurgias de terceiros molares, promovem a epitelização, cicatrização e diminuem o edema.(89).

Apesar de ainda gerar alguma controvérsia na abordagem ao tratamento da OMIB e de se referir que ainda não é conclusivo se esta apresenta melhores resultados clínicos que a abordagem cirúrgica convencional(89,92), a abordagem com laser (laser de baixo nível de irradiação e laser cirúrgico) parece, presentemente, ser uma modalidade promissora, sendo segura, bem tolerada e permite uma intervenção minimamente invasiva nos estádios iniciais da lesão.(105)

Atalay *et al.*(89) num estudo publicado em 2011 com uma amostra de 20 doentes que desenvolveram lesões de OMIB (estadio 1 e 2), compararam a abordagem cirúrgica convencional com a abordagem cirúrgica conjugada com laser. Obtiveram uma cicatrização completa da lesão em 70% dos casos quando a cirurgia foi conjugada com a terapia laser (remoção com pinça goiva de osso necrosado; laser ER:YAG para remover o tecido necrosado e de granulação; laser Nd:YAG de emissão de baixo nível para bioestimulação), contra 30% quando era apenas realizada procedimentos cirúrgicos convencionais (incisões mucoperiosteas minimamente evasivas e remoção de osso com pinça goiva e brocas esféricas).

## Plasma rico em plaquetas

O plasma rico em plaquetas (PRP) como o nome diz é um plasma com altas concentrações de plaquetas autólogas obtidas a partir da centrifugação sanguínea. Este contém diversos factores de crescimentos proteicos que são activamente segregados pelas plaquetas e iniciam o processo de cicatrização. Assim pode ser estimulada a produção de colagénio, produzir agentes anti-inflamatórios, iniciar a formação de vasos sanguíneos, induzir a diferenciação celular, controlar a resposta inflamatória local e otimizar a cicatrização de tecidos moles e osso. Desta forma o PRP tem sido usado por diversos autores na OMIB como terapia coadjuvante para o favorecimento da cicatrização óssea.(87,92,96)

Curi *et al.*(96) num estudo publicado em 2011, com uma amostra de 25 doentes oncológicos submetidos a terapia com BFs IV que não respondiam à abordagem cirúrgica convencional, realizou ressecção marginal da mandíbula e terapia com PRP obtendo uma cicatrização completa das lesões em 20 casos. Desta forma pode concluir que a alta concentração de factores de crescimento proteicos autólogos das PRP ajudavam no processo de cicatrização.

Martins *et al.*(88) realizaram também em 2011 um estudo clínico com uma amostra de 22 indivíduos (a realizar terapia com BFs IV doentes oncológicos – mesma condições que doentes da amostra analisada nos casos clínicos desta dissertação) em que compararam o tratamento da OMIB com uma apenas uma abordagem cirúrgica convencional (remoção de sequestro ósseo e/ou osteotomia e/ou osteoplastia até sangramento medular) com abordagem cirúrgica coadjuvada com PRP e fototerapia laser. Os autores verificaram que, apesar do número reduzido da amostra, um número significativamente mais elevado de indivíduos obtiveram uma cicatrização completa quando a abordagem cirúrgica convencional era conjugada com PRP e fototerapia laser.

Dos 22 indivíduos com OMIB, dois, tal como os doentes dos casos clínicos 1 e 2 apresentavam lesões de OMIB em estadio 3, ambos realizando quimioterapia e apenas um a realizar terapia com corticosteróides. Verificou-se que estes após cirurgia convencional coadjuvada com PRP e laser apresentaram cicatrização completa da lesão após um período de 6 meses.(88)

## **6 – CONCLUSÕES**



Após realização da introdução teórica, apresentação e discussão dos casos clínicos, podem ser enunciadas as seguintes conclusões:

- ✓ Os BFs são fármacos amplamente usados à escala mundial com sucesso clínico em doenças como a osteoporose, doença de Paget, osteogenesis imperfecta, displasia fibrosa poliquística, mieloma múltiplo e tumores com grande potencial de metastização como cancro da mama, da próstata ou pulmões.
- ✓ A OMIB é uma condição relativamente recente cujo mecanismo fisiopatológico não está totalmente esclarecido sendo multifactorial. Apesar de ser um efeito adverso de baixa prevalência associado à terapia com BFs, este poderá apresentar consequências graves para a saúde e qualidade de vida do doente.
- ✓ Estão enunciados factores de risco para a OMIB que devem ser considerados identificados e analisados no doente em observação. No entanto não é completamente claro quais os que têm um risco acrescido de desenvolver ONM na sequência da terapia com BFs pois, ainda não há expressão suficiente de dados clínicos que permitam obter conclusões definidas.
- ✓ O médico dentista assume um papel vital no diagnóstico, prevenção e tratamento da OMIB.
- ✓ Não existem estratégias de abordagem definitivas e estanques, quer para doentes a realizar terapia com BFs em risco de OMIB, quer para doentes que desenvolveram OMIB. Existem sim linhas orientadoras que se encontram em constante actualização à medida que são publicados estudos bem estruturados que aumentam a evidência científica. O médico dentista deve, impreterivelmente, estar em constante actualização de forma a poder avaliar e discernir qual a melhor conduta a seguir para obter o sucesso clínico no seu doente.
- ✓ É essencial que o doente que vai iniciar terapia com BFs faça uma avaliação oral, devendo esta ser institucionalizada nos protocolos hospitalares.

- ✓ A OMIB é uma condição de difícil resolução, cuja cicatrização completa poderá não ocorrer. Desta forma é essencial que o médico dentista realize uma correcta e completa história clínica, esclareça o doente em relação ao tratamento com BFs e enfatize a importância de uma conduta preventiva. Assim deve haver a manutenção da cavidade oral livre de patologia, higiene oral irrepreensível e realização de controlos periódicos para minimizar o risco de OMIB. Deve ser mostrado ao doente que este desempenha um papel activo na minimização do risco e tratamento da OMIB.
- ✓ A abordagem ao doente que desenvolveu OMIB deve ser tão conservadora quanto possível.
- ✓ Em todos os cenários (doentes em risco de desenvolver OMIB/doentes que desenvolveram OMIB) deve realizar-se uma abordagem multidisciplinar, havendo uma estreita colaboração entre médico dentista/cirurgião maxilo-facial e médico responsável pela prescrição dos BFs (oncologista ou médico de clínica geral).

## **7 – BIBLIOGRAFIA**

1. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. Bone [Internet]. 2011 Jul [cited 2011 Jul 7];49(1):2-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555003>
2. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc [Internet]. 2006 Aug;137(8):1144-1150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873332>
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael L a, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2009 May [cited 2011 Jan 31];67(5 Suppl):2-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371809>
4. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Pediatrics [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Aug 25];119 Suppl :S150-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332236>
5. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. Health Technol Assess [Internet]. 2004 Jan;8(4):1-176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960258>
6. Pubmeddev. Pubmed [Internet]. [cited 2011 Jul 10];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
7. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. 2008.
8. Pazianas M, Miller P, Blumentals W a, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther [Internet]. 2007 Aug;29(8):1548-1558. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919538>
9. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2011 Mar 2 [cited 2011 Jul 31];103(3):232-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189409>
10. Migliorati CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL MA, WOO SBIN. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc [Internet]. 2005 [cited 2011 Mar 4];136(12):1658. Available from: <http://jada.ada.org/cgi/content/abstract/136/12/1658>
11. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-

- aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2011 Jul 31];64(3):198-207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>
12. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of Bisphosphonates. *Bone*. 2011;49:42-49.
  13. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Mar 27];4(1):221-233. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987295>
  14. Janner M, Mühlbauer R, Fleisch H. Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 1991;49:280-3.
  15. Coelho AI, Sousa Gomes P, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* [Internet]. 2010 [cited 2011 Mar 4];51:95-101. Available from: [http://www.spemd.pt/rev/rev\\_pdf/51\\_2/Rev2\\_2010\\_95.pdf](http://www.spemd.pt/rev/rev_pdf/51_2/Rev2_2010_95.pdf)
  16. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2006 Oct;12(20 Pt 2):6222s-6230s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062705>
  17. Almubarak H, Jones A, Chaisuparat R, Zhang M, Meiller TF, Scheper M a. Zoledronic acid directly suppresses cell proliferation and induces apoptosis in highly tumorigenic prostate and breast cancers. *J Carcinog* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Mar 4];10:2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3030761&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  18. Saif MW. Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *JOP. J Pancreas (Online)* [Internet]. 2009 [cited 2011 Mar 5];10(5):581-582. Available from: <http://www.joplink.net/prev/200909/18.html>
  19. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* [Internet]. 2011 Jul [cited 2011 Jul 31];49(1):34-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111853>
  20. Kim Y-G, Lee B-S, Kwon Y-D, Suh J-H, Jeon S-M. Study on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010 [cited 2010 Oct 27];36(4):291-302. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5125/jkaoms.2010.36.4.291>
  21. Zhao H, Patrick Ross F. Mechanisms of osteoclastic secretion. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116:238-244.

22. Infarmed. Infomed [Internet]. [cited 2011 Aug 19];Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
23. Woo S-bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review : Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144:753-761.
24. Infarmed. Infomed [Internet]. [cited 2011 Jun 10];Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
25. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc [Internet]*. 2009 Jan;140(1):61-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19119168>
26. Brandi M. Current treatment approaches for Paget's Disease of Bone. *Discov Med*. 2010;10:209-212.
27. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci [Internet]*. 2011 Feb [cited 2011 Aug 3];1218:38-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946580>
28. Rocha O, Lunet N, Costa L, Barros H. Tratamento da Osteoporose em Portugal. Tendência e Variação Geográfica. *Acta Med Port [Internet]*. 2006 [cited 2011 Mar 4];19:373–380. Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2006-19/5/373-380.pdf>
29. Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and Its Implications for Dental Patients. *J Am Dent Assoc [Internet]*. 2008;139:545-552. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220807>
30. Cremers S, Farooki A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Ann N Y Acad Sci [Internet]*. 2011 Feb [cited 2011 Aug 2];1218:80-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946577>
31. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA [Internet]*. 2005;16(10):1291-1298. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986101>
32. Eastell R, Walsh J, Watts N, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2011;49:82-88.
33. Mehrotra B. Bisphosphonates--role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2009 May [cited 2011 Aug 31];67(5 Suppl):19-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371811>

34. Kumar V, Pass B, A S, Ludlow J, Emery RW. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc.* 2007;138:602-609.
35. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of the Jaws: Growing Epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003 Mar [cited 2011 Mar 15];61:1115-1118. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.870130520/pdf>
36. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004 May [cited 2011 Aug 10];62(5):527-534. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239104001958>
37. Lee CYS, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: biological concepts with a review of the literature. *Implant Dent* [Internet]. 2009 Dec [cited 2011 Aug 1];18(6):492-500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009603>
38. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* [Internet]. 2009 Jan [cited 2010 Aug 13];44(1):4-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948230>
39. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Dec;65(12):2698-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925998>
40. Migliorati CA, Woo S-B, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FKL, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2010 Aug [cited 2011 Jan 31];18(8):1099-1106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411279>
41. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *JCMS* [Internet]. 2011 Jul [cited 2011 Jul 31];39(4):272-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580566>
42. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010 May [cited 2011 Jan 31];68(4):889-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056305>
43. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N*

- Y Acad Sci [Internet]. 2011 Feb [cited 2011 Aug 3];1218:62-79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291478>
44. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008 May;28(5):667-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447663>
  45. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* [Internet]. 2009 Mar [cited 2011 Jul 31];122(2 Suppl):S33-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187811>
  46. Naik NH, Russo T a. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2011 Jul 31];49(11):1729-132. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19886792>
  47. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008 May [cited 2011 Jul 12];66(5):839-47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2426967&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  48. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2011 May [cited 2011 Aug 2];56(5):491-498. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146154>
  49. Cornish J, Bava U, Callon KE, Bai J, Naot D, Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* [Internet]. 2011 Jul 23 [cited 2011 Aug 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807133>
  50. Stepan J, Burr D, Pavo I, Sipos A, Michalska D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2007;41:378-385.
  51. Stefanik D, Sarin J, Lam T, Al E. Disparate osteogenic response of mandible and iliac crest bonemarrow stromal cells to pamidronate. *Oral Dis*. 2008;14:465-471.
  52. Infarmed. *Prontuário Terapêutico* [Internet]. 2010 [cited 2011 Sep 4]; Available from: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
  53. Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol*. [Internet]. 2009 Jul [cited 2011 Oct 14];45(7):645-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715813>

54. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol*. [Internet]. 2009 Jul [cited 2011 Sep 21];45(7):551-554. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251474>
55. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2006 Jan;2:7-14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2794643&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
56. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the Jaws and Bisphosphonate Therapy. *J Dent Res* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2011 Sep 3];86(11):1013-1021. Available from: <http://jdr.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/154405910708601101>
57. Coelho AI, Sousa Gomes P, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* [Internet]. 2010 [cited 2011 Mar 4];51:185-191. Available from: [http://spemd.keepsitsimple.com/uploads/rev/rev\\_pdf/51\\_3/Rev3\\_2010\\_185.pdf](http://spemd.keepsitsimple.com/uploads/rev/rev_pdf/51_3/Rev3_2010_185.pdf)
58. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010 Oct [cited 2011 Jan 31];68(9):2241-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728033>
59. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2010 Oct [cited 2011 Jul 20];110(4):509-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674404>
60. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2008 May;13(5):E318-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449117>
61. Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq Brasi Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Dec;43(6):415-422. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27301999000600005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
62. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2011 Jul 26];65(12):2397-410. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022461>

63. Lee CYS, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Jul 10];19(1):29-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147814>
64. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(6):1167-1173.
65. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. [Internet]. 2008 Sep [cited 2011 Jul 20];106(3):389-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554944>
66. Abu-Id MH, PH W, J G, I S, J W, Y A, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008;36(2):95-103.
67. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*. [Internet]. 2011 Jun 13 [cited 2011 Jul 4];:1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676622>
68. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Jun 26];65(3):415-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307586>
69. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2005 Nov [cited 2011 Jun 26];63(11):1567-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243172>
70. Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* [Internet]. 2009 Nov [cited 2011 Mar 20];14(11):1154-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897878>
71. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Aug 31];92(3):1172-1175. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179196>
72. Favus MJ. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Aug 31];92(3):817-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341579>

73. Carvalho A, Amaral Mendes R, F.C. Carvalho J. Osteonecrose da Mandíbula Associada a Bifosfonatos Intravenosos em Doentes Oncológicos. *Acta Med Port.* 2008;21:505-510.
74. Bi Y, Gao Y, Ehirchiou D, Cao C, Kikuri T, Le A, et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2011 Aug 3];177(1):280-90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2893671&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, et al. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* [Internet]. 2009 [cited 2011 Mar 26];27(2):221–226. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/07357900802208608>
76. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Feb 1];67(1):159-161. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070762>
77. Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M, Battaglio C, Mozzati M, Chiecchio A, et al. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Jan 31];(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251073>
78. Campisi G, Fedele S, Colella G, Casto AL, Fusco V. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. 2008 Feb;35(7):451-3; author reply 453. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208579>
79. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* [Internet]. 2009 Aug [cited 2011 Jan 31];18(4):213-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19651512>
80. Cheng a, Mavrokokki a, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian dental journal* [Internet]. 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S4-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416712>
81. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008 May;28(5):667-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447663>
82. Bauer JS, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *JCMS* [Internet]. 2011 May

23 [cited 2011 Jul 31];6:1-6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612939>

83. Edwards BJ, Hellstein JW, L P, Kaltman S, Mariotti A. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1674-1677.
84. Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009;20:137–145.
85. Dimopoulos M, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20:117–120.
86. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:96-106.
87. Lee CYS, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol [Internet].* 2007 Jan;33(6):371-82. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240798>
88. Martins MAT, Martins MD, Lascala C a, Curi MM, Migliorati C a, Tennis C a, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol [Internet].* 2011 Sep 20 [cited 2011 Oct 19];:9-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940198>
89. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci [Internet].* 2011 Nov [cited 2011 Oct 19];26(6):815-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21809068>
90. Fernandes MH. *Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária.* 1st ed. Porto: 2006.
91. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2009 Jan [cited 2011 Mar 27];47(1):67-68. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639371>
92. McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan P a. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J*

- Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2011 Jul [cited 2011 Jul 27];49(5):335-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863603>
93. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Watzinger F, Schicho K, Ewers R. Treatment Results of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Head & Neck*. 2008;30:1224-1230.
  94. Tirelli G, Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, De Nardi E, Di Lenarda R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: the limits of a conservative approach. *Head Neck*. 2009;31:1249-1254.
  95. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head & Neck* [Internet]. 2011 [cited 2011 Mar 28];10:1-7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21708/full>
  96. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2011 Oct 19];69(9):2465-2472. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763050>
  97. Carlson E, Basile J. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:85-95.
  98. Netter FH. *Atlas de anatomia humana*. 3rd ed. São Paulo: 2003.
  99. Fraser L, Vogt K, Adachi J. risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2011 [cited 2011 Aug 2];7:157-166. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116803/>
  100. Erkan M, Bilgi O, Mutluoğlu M, Uzun G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *JOP* [Internet]. 2009 Jan;10(5):579-80; author reply 581-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734644>
  101. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2011 Aug 24];65(7):1321-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577496>
  102. ClinicalTrials.gov. Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen in Patients Who Have Taken Bisphosphonates [Internet]. 2011 [cited 2010 Oct 10]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00462098>

103. Smith RB, Editor S, Lee J-jaer, Cheng S-jung, Jeng J-huei, Chiang C-pin, et al. Successful Treatment of Advanced Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Mandible with Adjunctive Teriparatide Therapy. *Head & Neck*. 2010;10:1-7.
104. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, others. Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity. *N Engl J Med*. 2010;:1-10.
105. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol*. 2010;59:181-203.

# ÍNDICES DE ABREVIATURAS

<b>AAOMS</b>	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
<b>ADA</b>	American Dental Association
<b>BF</b>	Bifosfonato
<b>BFNN</b>	Bifosfonato não nitrogenado
<b>BOP</b>	Sangramento à sondagem
<b>CT</b>	Tomografia computadorizada
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiamino tetra-acético
<b>FPP</b>	Farnesil-difosfato sintase
<b>GGPP</b>	Geranylgeranyl difosfato
<b>HBO</b>	Oxigênio hiperbárico
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>IPP</b>	Isopentenil difosfato
<b>N-BF</b>	Bifosfonato nitrogenado
<b>NTPPPH</b>	Nucleosídeo trifosfato-pirofosfohidrolase
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ONM</b>	Osteonecrose maxilar
<b>ORN</b>	Osteorradionecrose
<b>PPi</b>	Pirofosfato inorgânico
<b>PRP</b>	Plasma rico em plaqueta
<b>SNPs</b>	Single Nucleotide Polymorphisms
<b>TNAP</b>	Fosfatase alcalina tecidual não-específica
<b>TNF</b>	Factor de necrose tumoral
<b>VDR</b>	Gene receptor da vitamina D
<b>VEGF</b>	Gene receptor do factor de crescimento endotelial vascular



# ÍNDICES DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Apresentações farmacológicas dos BFs .....	15
<b>Tabela 2</b> – Datas de aprovação de diferente BFs nos E.U.A. e em Portugal.....	16
<b>Tabela 3</b> – Número de casos de ONM em diferentes patologias	23
<b>Tabela 4</b> – Sinais e sintomas que podem figurar num episódio de OMIB .....	104
<b>Tabela 5</b> – Entidades clínicas usada para realizar no diagnóstico diferencial da OMIB... .....	104
<b>Tabela 6</b> –. Sistema de estadiamento das lesões de OMIB .....	105
<b>Tabela 7</b> – Factores de risco para o desenvolvimento de OMIB .....	121
<b>Tabela 8</b> – Resumo da informação clínica dos doentes da amostra clínica analisada.	122
<b>Tabela 9</b> – Estratégias de abordagem terapêutica para doentes que desenvolveram OMIB.....	129
<b>Tabela 10</b> - Estado inicial e final das lesões de OMIB dos casos clínicos 1, 2 e 3 .....	133



# ÍNDICES DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura química dos pirofosfatos inorgânicos (adaptado de Ross et al., 2004(5)) .....	6
<b>Figura 2</b> – Estrutura química de bifosfonato germinal inorgânicos (adaptado de Ross et al., 2004(5)) .....	6
<b>Figura 3</b> – Possível mecanismo explicativo da fisiopatologia da OMIB. (55)(38)(43)	26
<b>Figura 4</b> - Aparência clínica da lesão na 1ª consulta .....	47
<b>Figura 5</b> - Odontograma realizado na 1ª consulta .....	48
<b>Figura 6</b> – Exame radiológico panorâmico realizado a 14-03-2011 .....	48
<b>Figura 7</b> - Radiografia periapical do alvéolo do dente 47 .....	49
<b>Figura 8</b> – Lesão de osteonecrose uma semana após a 1ª consulta e terapia com antibiótico .....	51
<b>Figura 9</b> – Lesão de osteonecrose uma semana após a 1ª consulta e terapia com antibiótico (pormenor zona molar) .....	51
<b>Figura 10</b> – Sequestro ósseo removido de maiores dimensões .....	52
<b>Figura 11</b> – Loca cirúrgica após remoção de sequestros ósseos e regularização .....	52
<b>Figura 12</b> – Loca cirúrgica suturada após remoção de sequestros ósseos .....	52
<b>Figura 13</b> – Loca cirúrgica 1 semana após remoção de sequestros ósseos e desbridamento. Alguma acumulação de placa bacteriana .....	53
<b>Figura 14</b> – Loca cirúrgica 1 semana após remoção de sequestros ósseos e desbridamento após remoção de sutura e lavagem.....	53
<b>Figura 15</b> - Lesão 2 semanas após remoção de sequestros ósseos e desbridamento.....	54
<b>Figura 16</b> – Lesão no controlo a 3 semanas após desbridamento e remoção de sequestro .....	55

<b>Figura 17</b> – Lesão com acumulação alimentar antes da lavagem com clorohexidina 0,12% .....	56
<b>Figura 18</b> – Loca cirúrgica após novo desbridamento com remoção de sequestros de osso necrosado.....	56
<b>Figura 19</b> – Lesão de osteonecrose após regularização óssea (consulta de 30-05-2011) .....	58
<b>Figura 20</b> – Zona anterior da lesão com recobrimento mucoso. Consulta de 20-06-2011 .....	59
<b>Figura 21</b> – Novo foco de osso exposto na zona média da lesão .....	60
<b>Figura 22</b> – Região onde se encontrava o novo foco de osso exposto na consulta anterior.....	61
<b>Figura 23</b> – Região posterior da antiga lesão após remoção de osso exposto.....	61
<b>Figura 24</b> – Exame radiológico panorâmico de controlo (08-08-2011).....	62
<b>Figura 25</b> – Fotografia extra-oral de tumefacção submentoniana e fístula .....	68
<b>Figura 26</b> – Lesão osteonecrose. Apresentação clínica na 1ª consulta.....	68
<b>Figura 27</b> – Odontograma.....	69
<b>Figura 28</b> – Exame radiográfico panorâmico realizado a 06-12-2010.....	69
<b>Figura 29</b> – Lesão após uma semana de terapia antibiótica .....	71
<b>Figura 30</b> – Loca cirúrgica após remoção de todo osso exposto, regularização óssea e sutura .....	71
<b>Figura 31</b> – Aspecto da fístula extra-oral na consulta de 13-12-2010.....	71
<b>Figura 32</b> – Loca cirúrgica antes da remoção de sutura. Consulta de 21-02-2011 .....	73
<b>Figura 33</b> – Loca cirúrgica após remoção de sutura. Consulta de 21-02-2011 .....	73
<b>Figura 34</b> – Aspecto da loca cirúrgica na consulta de 21-03-2010 .....	74

<b>Figura 35</b> – Fístula extra-oral completamente encerrada. Consulta de 21-03-2011.....	74
<b>Figura 36</b> – Aparência da loca cirúrgica após curetagem de osso exposto .....	75
<b>Figura 37</b> – Aparência do local onde anteriormente drenava a fístula .....	76
<b>Figura 38</b> – Exame radiográfico panorâmico realizado em 08-08-2011 .....	76
<b>Figura 39</b> – Lesão traumática exibindo sangramento após palpação .....	81
<b>Figura 40</b> – Lesão traumática provocada pela prótese superior .....	81
<b>Figura 41</b> – Exame radiográfico panorâmico realizado a 11-04-2011 .....	82
<b>Figura 42</b> – Aspecto da lesão na consulta de 02-05-2011 .....	84
<b>Figura 43</b> – Odontograma.....	89
<b>Figura 44</b> – Exame radiográfico panorâmico realizado em 14-04-2011 .....	89
<b>Figura 45</b> – Fotografia Intra-oral frontal .....	90
<b>Figura 46</b> – Odontograma.....	97
<b>Figura 47</b> – Exame radiográfico panorâmico realizado em 12-04-2011 .....	98
<b>Figura 48</b> – Apresentação clínica da lesão na 1ª consulta (14-03-2011) - caso clínico 1 .....	132
<b>Figura 49</b> – Apresentação clínica da lesão no último controlo (08-08-2011) - caso clínico 1 .....	132
<b>Figura 50</b> – Apresentação clínica da lesão no último controlo (08-08-2011) - caso clínico 2 .....	133
<b>Figura 51</b> – Apresentação clínica da lesão na 1ª consulta (06-12-2010) - caso clínico 2 .....	133



# **ANEXOS**



# A 1 – Anexo 1



## Relatório Médico

### 1 – IDENTIFICAÇÃO

NOME		
ESTADO CIVIL	DATA DE NASCIMENTO	SEXO
MORADA, RUA E Nº		
CÓDIGO POSTAL E LOCALIDADE		CONCELHO
NATALIDADE	TELEFONE	
PROFISSÃO	CODIGO – DOENTE	

### 2 - ANAMNESE (História Clínica)

#### 2.1 MOTIVO DA CONSULTA

---

---

#### 2.2 HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL

Data (aproximada) início dos sintomas: \_\_\_\_\_

Localização: \_\_\_\_\_ Irradiação: \_\_\_\_\_

Intensidade: fraca  moderada  forte  muito forte

Duração: \_\_\_\_\_ (min, horas, dias) Frequência: \_\_\_\_\_

Modo: súbito  lento  insidioso  por surtos

Evolução: aguda  crónica  recidivante

Outros Sintomas:

---

---

---

---

---

---

---

---



Utente nº \_\_\_\_\_

## 2.3 ANTECEDENTES

2.3.1- PESSOAS GERAIS (se verificar algo grave, deve realçar com uma seta no lado esquerdo correspondente ao item)

	Não	Sim
Visita regularmente algum médico?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Porque razão? _____		
Fez análises pela última vez, em que data? __/__/__ Foram detectados valores anormais?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais _____		
Está a tomar algum medicamento (incluindo anticoncepcionais)? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indique quais _____		
Senhoras, diga se está grávida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantos meses: _____ em __/__/__		
Tem problemas cardíacos? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais? _____		
Tem tensão alta?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qual o valor da última vez que mediu? Max __Hg; Min __Hg; em __/__/__		
Sofre de diabetes tipo ____?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem doenças de sangue?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> anemia <input type="checkbox"/> hemofilia <input type="checkbox"/> Outras _____		
Quando sofre um corte, sangra durante muito tempo ou demora a cicatrizar? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faz (pisaduras) hematomas com facilidade? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Costuma sangrar pelo nariz, espontaneamente? (epistaxis) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem alguma doença infecto-contagiosa? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hepatite tipo ____ <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> Outra _____		
Tem doenças de fígado?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais _____		
Tem problemas de estômago? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais _____		
Tem problemas renais?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem epilepsia? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sofre de alguma destas doenças.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Urticária <input type="checkbox"/> Pólen <input type="checkbox"/> Sinusite <input type="checkbox"/> Outras _____		
É alérgico a algum medicamento ou dispositivo médico?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Penicilinas <input type="checkbox"/> Sulfamidas <input type="checkbox"/> Tetraciclina <input type="checkbox"/> Anestésicos <input type="checkbox"/> Aspirina		
<input type="checkbox"/> Níquel <input type="checkbox"/> Crómio/cobalto <input type="checkbox"/> Acrílico <input type="checkbox"/> Látex <input type="checkbox"/> Outros _____		
Sofreu de alguma doença cancerígena? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Que região foi afectada? _____		
Foi submetido algum tratamento de radioterapia ou quimioterapia?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indique qual? _____ Há quanto tempo? _____		
Existem na família doenças como: .....		
<input type="checkbox"/> D. Cardíacas <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Cancro <input type="checkbox"/> Alergias <input type="checkbox"/> Outras _____		
Hábitos:		
<input type="checkbox"/> Alcoólicos <input type="checkbox"/> Tabágicos, __cig/dia <input type="checkbox"/> Hig. oral __X/dia <input type="checkbox"/> fio dentário		
Tem outros problemas de saúde não mencionados em cima?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quais _____		

Observações \_\_\_\_\_



Utente nº \_\_\_\_\_

### 2.3.2- PESSOAS DENTÁRIOS

---

---

---

### 2.3.3-FAMILIARES E DENTÁRIOS

---

---

---

## 3 - EXAME CLÍNICO

### 3.1 EXTRA-ORAL

Face: \_\_\_\_\_  
Cicatrizes: \_\_\_\_\_  
Tumefacções: \_\_\_\_\_  
Adenopatias: \_\_\_\_\_  
Edemas: \_\_\_\_\_  
Assimetrias: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_

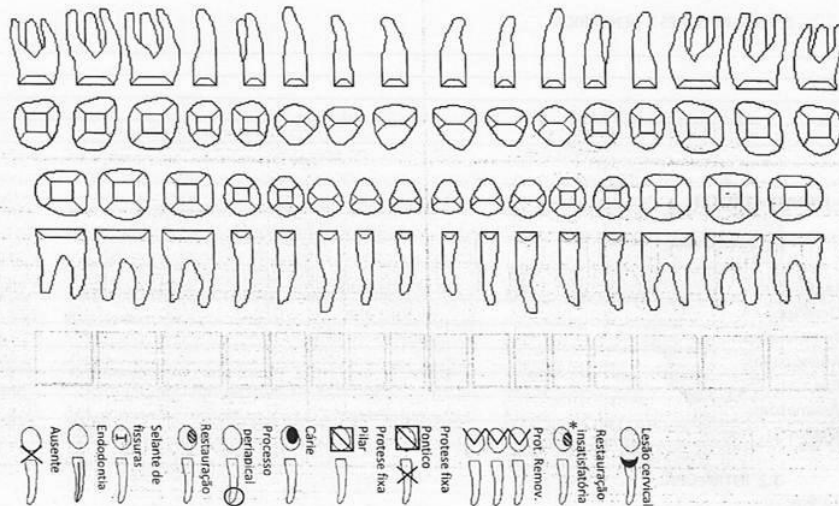
### 3.2 INTRA-ORAL

Lábios: \_\_\_\_\_  
Língua: \_\_\_\_\_  
Palato Duro: \_\_\_\_\_  
Palato Mole: \_\_\_\_\_  
Vestibulos e freios: \_\_\_\_\_  
Pavimento da boca: \_\_\_\_\_  
Reg. Jugal direita: \_\_\_\_\_  
Reg. Jugal esquerda: \_\_\_\_\_  
Gengivas: \_\_\_\_\_  
Prótese: \_\_\_\_\_  
Higiene oral: \_\_\_\_\_  
ATM: \_\_\_\_\_  
Sintomatologia: \_\_\_\_\_  
Abertura da boca: \_\_\_\_\_  
Classe de Angle: \_\_\_\_\_  
**GLÂNDULAS SALIVARES:**  
Parótidas: \_\_\_\_\_  
Submaxilares: \_\_\_\_\_  
Sublinguais: \_\_\_\_\_  
Menores: \_\_\_\_\_  
Ductos excretorios (Stenon , Warton): \_\_\_\_\_  
Saliva: \_\_\_\_\_



Utente nº \_\_\_\_\_

### 3.2 DENTÁRIO:



### 3.3 PERIODONTAL

#### PSR

NOTA; Todos os dentes são examinados. Cada sextante é classificado de acordo com a "pior" situação encontrada nesse sextante

1	2	3
6	5	4

Code 0	Sem sangramento/saudável
Code 1	Sangramento (com placa)
Code 2	Cálculos supra ou infra
Code 3	Bolsas entre 3,5 e 5,5 mm
Code 4	Bolsas com mais de 5,5 mm
*	Envolvimento de furca/ recessões/problemas mucogengivais

#### OBSERVAÇÕES - AVALIAÇÃO INTRA-ORAL

---



---



---



---



---



Utente nº \_\_\_\_\_

### 3.3 EXAMES COMPLEMENTARES

#### RADIOLÓGICOS

CONTABILIZAÇÃO DE EXAMES COMPLEMENTARES

	sim	não	Anotações (Descreva <u>só</u> os aspectos radiográficos)
Panorâmico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Periapical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Bite-Win	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros exames			_____

#### 4 - DIAGNÓSTICO


#### PLANO DE TRATAMENTO

	DESCREVA OS TRATAMENTOS POR PRIORIDADES	ÁREA DA MEDICINA DENTÁRIA
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		



## A 2 – Anexo 2



**Lab HC**

anatomia patológica, urp, lda

Dir. Técnica:  
Dr.ª M.ª Teresa Dias de Carvalho

Rua Afonso de Portugal, 27  
Apartado 39 EG, S. João - 3501-107  
Tel: 232 456 611 - Fax: 232 456 612  
www.lab.anatomia.pt  
lab@egsantjoao.pt

**Data de Nascimento:** 27-12-1962

**Telefone:** 232301180

**Data entrada:** 22-03-2011

**Médico Requirente:**  Bernardo Pinheiro Andrade

**Produto:** B. Mandíbula

**Exames anteriores:**

**Diagnóstico Clínico:** Osteonecrose mandibular associada a bifosfonatos.

N.º: 83360

L [REDACTED] S [REDACTED] R [REDACTED]

T PRINCIPAL 9

VILA NOVA MÔES

3600-434 CASTRO DAIRE

### RELATÓRIO ANATOMO-PATOLÓGICO

**Descrição Macroscópica:**

Vários fragmentos brancos, de consistência cálcica ou friáveis, com um volume total aproximado de 0,7 cc.

**Descrição Histológica:**

Material estudado na totalidade por meio de descalcificação, impregnação em parafina e cortes seriados.

Identifica-se abundante tecido ósseo, com lacunas ósseas acelulares e bordos espiculados; os espaços medulares estão, na sua maior parte, ocupados por material grumoso e basófilo, contendo também células inflamatórias de padrão misto, polimorfonuclear neutrófilo ou linfo-histiocítico e plasmocítico. Focalmente, identificam-se células multinucleadas, indicando actividade osteoclástica focal. Não se identifica actividade osteoblástica.

Este material está de acordo com o diagnóstico clínico. Não há evidência de neoplasia maligna.

**Data de saída:** 21-04-2011

**Assinatura**

Dr.ª M.ª Teresa Dias de Carvalho



## A 3 – Anexo 3



Obs: jcarvalho / 2010126625

Data Inc: 27-11-2010

Utente:

HST 198936

S [REDACTED] T [REDACTED] C [REDACTED] I [REDACTED]

Data Nasc: 12-04-1928

Exames Realizados:

M17185

Ecografia de partes moles

Na região submentoniana direita observa-se área ovalada, com cerca de 22\*18 mm, hipocogénica em relação aos tecidos adjacentes, de limites mal definidos, aparentemente não vascularizada, que deverá corresponder a colecção abcedada.

---

Josquim Agostinho M. Carvalho  
Médico Assistente



## A 4 – Anexo 4



**LHC**  
anatomia patológica

**Dr.ª M.ª Teresa Dias de Carvalho**

NIF.: 138 310 700

Rua Amor de Perdição, Lt. 2 - 1 - Viso Sul  
Ranhados – 3500-608 VISEU

Tel.: 232 436 614 – Fax 232 432 808

**Data de Nascimento:** 12-04-1928

**Telefone:** 232083673

**Data entrada:** 13-12-2010

N.º: 81719

S [redacted] U [redacted] C [redacted] I [redacted]

ESTR VELHA ABRAVESES

3500 VISEU

**Médico Requisitante:** Dr. Rui Amaral Mendes

**Produto:** B. Mandíbula

**Exames anteriores:**

**Diagnóstico Clínico:** Mandíbula com osteonecrose. Retirou-se osso necrosado exposto ao meio oral. Diagnóstico Provável: Osteonecrose induzida por bifosfonatos.

### RELATÓRIO ANATOMO-PATOLÓGICO

**Descrição Macroscópica:**

Vários fragmentos, o maior com 0,6 cm de maior eixo, de aspecto e consistência óssea.

**Descrição Histológica:**

Tecido ósseo, fragmentado, com espaços medulares, totalmente ocupados por microorganismos filamentosos, com morfologia compatível com Actinomyces.

Dois retalhos de mucosa revestida por epitélio irregularmente acantótico e córion com intenso infiltrado inflamatório misto de predomínio linfo-plasmocítico, sem displasia.

Solicita-se confirmação do agente infeccioso por meio de estudos micro-bacteriológicos.

**Data de saída:** 24-12-2010

**Assinatura** \_\_\_\_\_

Dr.ª M.ª Teresa Dias de Carvalho