



Universidade Católica Portuguesa
Centro Regional das Beiras – Pólo de Viseu
Departamento de Ciências da Saúde

Insucessos em implantologia em doentes submetidos a tratamento com
Bifosfonatos – estudo de casos clínicos

Dissertação de Mestrado em Medicina Dentária
apresentado à Universidade Católica Portuguesa

Por

Mariana Saraiva Henriques Seco

Outubro de 2012



Universidade Católica Portuguesa
Centro Regional das Beiras – Pólo de Viseu
Departamento de Ciências da Saúde

**Insucessos em implantologia em doentes submetidos a tratamento com
Bifosfonatos – estudo de casos clínicos**

Dissertação de Mestrado em Medicina Dentária
apresentado à Universidade Católica Portuguesa

Orientador: Professor Doutor Rui Amaral Mendes

Co-Orientador: Professor Dr. João Joaquim Tinoco Torres Lopes

Por

Mariana Saraiva Henriques Seco

Outubro de 2012

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Amaral Mendes,
Pelo esforço, sabedoria, paciência e disponibilidade demonstradas ao longo da elaboração deste trabalho. Obrigada pela sua colaboração.

Ao Professor Dr. João Tinoco,
Pelo seu apoio, disponibilidade e preocupação que muito prezo. Obrigada.

À minha mãe e avó,
Por serem os meus pilares. Obrigada pelo apoio incansável que sempre me deram.

À Mafalda,
Por ter sido amizade “à primeira vista” e ter demonstrado sempre ser uma amiga exemplar. Obrigada por tudo.

Às minhas amigas Sílvia e Margarida,
Pela amizade e dedicação. Obrigada por estarem sempre comigo e me apoiarem em todos os momentos.

À Sara e à Eduarda,
Obrigada pela vossa amizade e pela partilha que temos feito juntas.

Aos meus amigos Vasco, Pedro e Martins,
Obrigada por poder contar sempre convosco e pela paciência demonstrada.

Ao Dr.Egdar, Dra.Susana, Fatinha e Armando,
pela ajuda ,disponibilidade e alento que me deram.

RESUMO

Os bifosfonatos (BF) são fármacos que diminuem a actividade osteoclástica sendo utilizados no tratamento de doenças osteodegenerativas tais como a osteoporose, doença de Paget, osteogénese imperfeita e em pacientes oncológicos com metástases ósseas de tumores sólidos e mieloma múltiplo.

Apesar do sucesso dos BF como agentes terapêuticos na redução da morbilidade dos doentes oncológicos, da sua utilização prolongada, advêm diversas complicações, destacando-se o aparecimento de osteonecrose dos maxilares, diagnosticada por Marx, pela primeira vez em 2003.

Assim, a osteonecrose dos maxilares induzida por BF (OMIB) define-se como uma entidade clínica, caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, sem resolução entre oito a doze semanas, em doentes tratados com BF, que não fizeram radioterapia da cabeça e pescoço.

A OMIB pode desenvolver-se espontaneamente, contudo está mais frequentemente associada a situações de trauma e a cirurgias invasivas.

Embora a eficácia dos BF no tratamento de diversas patologias seja irrefutável, são ainda necessárias mais pesquisas para a utilização irrestrita dos mesmos na clínica, bem como a terapêutica mais eficaz para obtenção de sucesso clínico. Isto prende-se com o facto dos BF possuírem diversos efeitos adversos, principalmente na cavidade oral.

A colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF e os seus riscos inerentes, são ainda alvo de debate e controvérsia, não havendo protocolos de actuação específicos que reúnam o consenso da comunidade científica.

A presente monografia visa avaliar os insucessos em implantologia em doentes submetidos a tratamento com BF, procedendo à sua caracterização clínica e à valorização da história clínica e dos novos métodos de diagnóstico bioquímico quer no diagnóstico precoce da OMIB, quer na definição do prognóstico envolvendo a sua evolução e a definição das respectivas abordagens terapêuticas.

Foram observadas 2 doentes em terapia com BF, uma das quais submetida a terapia com BF orais e outra que fez terapia com BF endovenosos (BF EV). Ambas desenvolveram OMIB após a colocação de implantes. Foi efectuada a apresentação dos respectivos casos clínicos, a sua discussão baseada na fundamentação teórica e o tratamento aplicado mediante as guidelines existentes.

Palavras chave: osteonecrose induzida por bifosfonatos; bifosfonatos; zoledronato; alendronato; bifosfonatos endovenosos; bifosfonatos orais; implantes; CTX; osteoporose; osteointegração.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that decrease osteoclast activity and are used to treat metabolic diseases such as osteoporosis, Paget disease, osteogenesis imperfect and in cancer patients with bone metastases from solid tumors and multiple myeloma.

Despite the success of BF as therapeutic agents in reducing the morbidity of cancer patients, their prolonged use can lead to several complications, such as the emergence of osteonecrosis of the jaws, diagnosed by Marx for the first time in 2003.

Thus the osteonecrosis of the jaws is defined as a clinical entity characterized by a region of necrotic exposed bone in the maxillofacial area, without resolution of eight to twelve weeks in patients treated with bisphosphonates which did not performed radiotherapy of the head and neck.

The OMIB may develop spontaneously, but is more often related with trauma situations and invasive surgeries.

Although the efficacy of BF in the treatment of various pathologies is irrefutable, more research is still needed for unrestricted use of them in the clinic, as well as the most effective therapy to obtain clinical success. This relates to the fact that they have various adverse effects, particularly in the oral cavity.

The placement of implants in patients on therapy with BF and its inherent risks are still the subject of debate and controversy, with no specific action protocols that meet the consensus of the scientific community.

This present research aims to evaluate the failures of implants in patients undergoing treatment with BF, as well as the characterization and enhancement of clinical history and new early diagnosis of OMIB. Nevertheless, I have considered also crucial in defining the prognosis, involving the evolution and definition of the therapeutic approaches.

In this study were observed in two patients BF therapy, one of which undergoing therapy with oral BF and other therapy did intravenous BF. Both developed OMIB after

implants placement. Was made for the relevant clinical cases, their discussion based on theoretical and applied treatment through the existing guidelines.

Keywords: bisphosphonate induced osteonecrosis, bisphosphonates; zoledronate, alendronate, intravenous bisphosphonates, oral bisphosphonates; implants; CTX; osteoporosis; osseointegration.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Tecido Ósseo.....	1
1.1.1. Histologia do Tecido Ósseo	1
1.1.2. Células do Tecido Ósseo.....	2
1.2. Bifosfonatos	7
1.2.1. Estrutura Química dos BF.....	7
1.2.2. Farmacocinética e mecanismo de acção dos BF	10
1.2.3. Indicações Terapêuticas dos BF	13
1.2.4. BF EV na terapia do mieloma múltiplo.....	14
1.2.5. BF EV na terapia do carcinoma da próstata	15
1.2.6. BF EV na terapia do cancro da mama	15
1.2.7. BF na terapia da Hipercalcémia Maligna.....	16
1.2.8. BF na terapia da Osteoporose.....	16
1.2.9. BF na terapia da Doença de Paget	17
1.2.10. Efeitos Adversos dos BF	18
1.3. Epidemiologia e características da Osteonecrose dos maxilares induzida por BF.....	19
1.3.1. Etiologia e Fisiopatologia.....	22
1.3.2. Aspectos clínicos e estadiamento	25
1.4. Osteointegração	27
1.5. Análise dos marcadores serológicos.....	33
1.6. Estratégias e Tratamento.....	37
1.6.1. Tratamento com oxigénio hiperbárico.....	40
2. Objectivos	41
3. Materiais e Métodos.....	43
4. Casos Clínicos	45
5. Discussão.....	63

5.1.	Doentes submetidos à colocação de implantes que tomaram ou tomam BF EV e Orais	63
5.2.	Diagnóstico dos sinais e sintomas de OMIB	65
5.3.	Tratamento dos doentes com OMIB após colocação dos implantes	71
5.4.	Resolução da dor e cicatrização completa da ORN recorrendo à pentoxifilina e ao tocoferol.....	76
5.5.	Suspensão da terapia com BF.....	78
5.6.	Considerações.....	81
5.6.1.	BF Orais- Caso Clínico 1	81
5.6.2.	BF EV-caso clínico 2	85
5.7.	Recomendações.....	88
6.	Conclusão.....	89
7.	Bibliografia	91
8.	Índice de Abreviaturas	101
9.	Índice de Imagens	103
10.	Índice de Tabelas.....	105
11.	Anexos.....	107

1. Introdução

1.1. *Tecido Ósseo*

1.1.1. **Histologia do Tecido Ósseo**

O mecanismo de acção dos BF no osso maxilar e mandibular é ainda um processo complexo e que suscita algumas controvérsias na literatura. O facto dos BF interferirem com os mecanismos de reabsorção óssea, inibindo a capacidade dos osteoclastos de o reabsorver, conduz a alterações nos mecanismos de renovação e formação de novo osso, podendo levar a alterações no processo de osteointegração dos implantes. Assim, é fundamental uma abordagem sobre a constituição do tecido ósseo bem como da interacção existente entre as suas células e os BF.

Existem diversas patologias que envolvem um elevado índice de reabsorção óssea tais como a hipercalcémia neoplásica, doença de Paget, metastização óssea e osteoporose, recorrendo-se à utilização dos BF [1]. Isto prende-se com o facto destes fármacos provocarem uma redução excessiva da remodelação óssea através da sua propriedade anti-angiogénica, que leva à obliteração dos vasos sanguíneos produzindo uma necrose óssea avascular [1, 2].

O esqueleto é uma estrutura altamente dinâmica que sofre uma remodelação constante, enquanto que o osso é um tecido conjuntivo rígido composto por células diferenciadas, matriz mineralizada e não mineralizada e espaços que incluem a cavidade medular óssea, canais vasculares, canalículos e lacunas. O tecido ósseo calcificado é constituído por uma matriz extracelular que contém cerca de 35% de material orgânico, essencialmente colagénio e 65% de material inorgânico, sendo os seus principais componentes cálcio e fosfato. A presença destes constituintes, designados de cristais de hidroxiapatite torna este tecido único, não apenas do ponto de vista biosintético, mas também em termos metabólicos. Assim, durante o crescimento e desenvolvimento do organismo, o osso é um tecido vital em constante actividade e remodelação [3].

Existem dois tipos de ossos principais: esponjoso e compacto. O osso esponjoso é constituído por placas ósseas interligadas denominadas trabéculas. Estas são compostas

por várias lamelas com osteócitos. As trabéculas encontram-se orientadas ao longo das linhas de tensão no interior do osso. Caso haja alteração da direcção da tensão, o padrão de trabéculas realinha-se com novas linhas de tensão [4].

O osso compacto é mais denso e possui menos espaços que o osso esponjoso. Neste tipo de osso, os vasos sanguíneos penetram na massa óssea e a orientação dos osteócitos e das lamelas é em torno desses vasos sanguíneos. É constituído por um sistema Haversiano cujos componentes constam num canal de Havers, lamelas concêntricas e osteócitos. As superfícies externas do osso compacto são cobertas por lamelas circunferenciais formando placas achatadas que constituem os limites do osso compacto [4].

A remodelação óssea é um mecanismo fundamental para manter a integridade estrutural do esqueleto, bem como para assegurar as funções metabólicas, tais como o armazenamento de cálcio, fosfato e magnésio. Esta actividade óssea ocorre seguindo um mecanismo complexo e altamente regulado, dependente da acção de uma estrutura denominada de Unidade Multicelular Básica (BMU), composta por diferentes grupos celulares [4].

Desta forma, existem três tipos de células, cada qual com a sua respectiva função: os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea; os osteoblastos pela formação óssea; os osteócitos (osteoblastos maduros) são células que após a formação de matriz óssea pelos osteoblastos são rodeados por esse osso neoformado e têm a função de manter essa estrutura óssea [3].

1.1.2. Células do Tecido Ósseo

Existem diferenças intrínsecas entre a génese das células formadoras de osso no maxilar e de outras zonas do esqueleto humano. 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 [1].

As células ósseas podem ser encontradas no próprio tecido ósseo, tecido conjuntivo ou até mesmo na medula óssea, rica em células estaminais. Existem cinco tipos de células capazes de se diferenciar a partir das células estaminais: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipócitos e mioblastos, dependendo dos sinais moleculares que iniciam a diferenciação dessas mesmas células [5]. Essas diferenças podem desencadear e influenciar o desenvolvimento de OMIB [1].

É essencial ter um conhecimento acerca do papel, origem e características de cada uma destas células e da interação entre elas para compreender o mecanismo de acção dos BF. Todas elas estão presentes no processo de formação, remodelação e cicatrização óssea existindo uma interação entre as mesmas.

Osteoblastos

A diferenciação dos osteoblastos a partir de células estaminais é controlada por um grupo de genes designado Hedgehog family; dois dos principais são: Ihh (Indian Hedgehog) e Shh (Sonic Hedgehog). Os dois factores mais relevantes na diferenciação osteoblástica são o factor de transcrição Cbfa1 e as proteínas morfogénicas ósseas (BMP, bone morphogenics proteins) [5].

Os osteoblastos são responsáveis pela síntese de matriz óssea, expressando uma enzima característica, a fosfatase alcalina (FAL), que permite a mineralização desta matriz a um ritmo de 1 a 2 μm por dia. As suas principais funções são: síntese de proteínas de colagénio e não-colagénio na matriz óssea; organização das fibras na matriz extracelular através da FAL; mineralização da substância osteóide; mediadores no processo de reabsorção óssea por parte dos osteoclastos através da síntese de várias citocinas e ainda sintetizam factores de crescimento [5].

A vida média de um osteoblasto varia entre 1 a 10 semanas e, após este tempo, estes podem entrar em apoptose ou então transformar-se em “bone lining cells” (BLCs), também designadas de células de revestimento ósseo ou em osteócitos.

Osteócitos

Após o processo de mineralização, alguns dos osteoblastos ficam rodeados por matriz óssea, dando origem à formação de lacunas, passando a designar-se osteócitos. Estes vão ser encontrados no meio do osso e não na superfície óssea como acontece com os osteoblastos, osteoclastos e BLCs. (bone lining cells) [4].

Os osteócitos são a célula mais abundante no osso (10 vezes mais em relação aos osteoblastos), tendo uma forma de estrela e encontram-se em lacunas. Os seus processos citoplasmáticos comunicam entre si através de canalículos, repletos de fluido ósseo extracelular [4].

Participam na síntese e mineralização da matriz osteóide, apesar das suas funções primordiais serem controlar o processo de remodelação óssea, detectar variações mecânicas de pressão e carga, um fenómeno designado de mecanotransdução. Os osteócitos são também o estadio final na linha de maturação dos osteoblastos, não sendo capazes de se renovarem a eles mesmos. No caso de haver um trauma ósseo dá-se uma interrupção do suprimento sanguíneo, conduzindo à hipóxia e necrose dos osteócitos que estejam a 0,1 mm de um vaso capilar intacto [4].

Osteoclastos

Os osteoclastos são as células ósseas mais relevantes neste estudo, uma vez que os BF actuam directamente sobre estes, após serem fagocitados no processo de dissolução óssea. Os BF interferem com vários processos intracelulares levando à apoptose dos osteoblastos e diminuindo o turnover ósseo [6].

São células grandes (100 μm), multinucleadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos, responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo. Possuem receptores para a calcitonina que inibe a sua actividade para diminuir os níveis séricos de cálcio (Ca^{2+}) [6].

Os osteoclastos formam-se a partir das células estaminais hematopoiéticas provenientes da medula óssea, conhecidas como unidades formadoras de colónias de granulócitos-macrófagos (CFU-GM), precursores de macrófagos e monócitos [5].

Não obstante dos BF serem efectivos em inibir os osteoclastos, ainda não está esclarecido se estes fármacos exercem diferentes efeitos consoante derivem dos tecidos do esqueleto craniofacial ou das restantes partes do organismo. Estudos recentes em doentes oncológicos que desenvolveram osteonecrose dos maxilares e que se encontravam a realizar terapia com denosumab, um inibidor do ligante anti-RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), sugeriram que o local de onde os osteoclastos derivavam ou o ambiente específico das células poderia influenciar o desenvolvimento de OMIB [1].

Embora existam estudos acerca da origem das células envolvidas no processo de remodelação óssea bem como das características próprias do osso alveolar e das respostas deste aos BF, ainda não há contudo uma causa-efeito conclusiva por parte da comunidade científica.

Metabolismo do Cálcio

Os ossos têm como função regular os níveis de Ca^{2+} na corrente sanguínea. É fundamental que estes apresentem valores normais, de forma a que a contracção muscular e os potenciais de membrana ocorram dentro da normalidade [5].

O tecido ósseo é o principal local de armazenamento de Ca^{2+} . Assim, conforme as necessidades, pode ser “armazenado” pelos osteoblastos ou libertado para o sangue pelos osteoclastos [5].

A hormona PTH é responsável pela regulação dos níveis de Ca^{2+} no sangue. Quando os níveis de Ca^{2+} no sangue diminuem, a produção de PTH aumenta, estimulando a actividade dos osteoclastos e libertando consequentemente cálcio para o sangue (os tumores segregam mais quantidade de PTH levando à fragilização do tecido ósseo).

A presença de níveis elevados de Ca^{2+} no sangue, provocam a inibição na secreção de PTH, redução da actividade osteoclástica, diminuição da libertação de Ca^{2+} do tecido ósseo e dos níveis de Ca^{2+} no sangue. A secreção de PTH leva também a um aumento de absorção de cálcio no intestino delgado. O aumento de PTH promove a formação de vitamina D nos rins, reduzindo a sua excreção na urina [5].

A calcitonina tem o efeito contrário da PTH, provocando a diminuição da actividade dos osteoclastos.

Os rins e os ossos são os órgãos responsáveis pelas variações dos valores do Ca^{2+} no sangue, sendo que a sua reposição nos ossos é mais lenta e no túbulo renal é mais rápida.

Remodelação óssea

O osso é um tecido metabolicamente activo no qual ocorre constantemente um processo de remodelação. A remodelação óssea, através da actividade osteoclástica e osteoblástica, cujo objectivo é a renovação do esqueleto para a manutenção da sua capacidade de sustentação e resistência, envolve também a participação activa do tecido ósseo, nomeadamente no metabolismo do Ca^{2+} . Este processo está então relacionado com o crescimento e alteração da anatomia óssea, ajuste dos ossos à tensão e reparação óssea [4].

A partir de um estímulo inicial, os osteoclastos removem o tecido osteóide, em certas áreas do osso, denominadas de unidades ósseas de remodelação, constituindo as lacunas de Howship. De seguida os osteoblastos preenchem a cavidade óssea feita pelos osteoclastos com osso recentemente formado [4].

A remodelação óssea é regulada pelo Ca^{2+} , paratormona (PTH), hormonas da tiróide, vitamina D, estrogénio, androgénios, cortisol, calcitonina, hormona do crescimento, factores do crescimento (IGF-1) e citocinas. Num ciclo de remodelação típico, a reabsorção óssea ocorre entre 7 a 10 dias e a formação de osso, entre 2 a 3 meses. Aproximadamente 25% do osso esponjoso é renovado anualmente, enquanto que apenas 3% do osso cortical é substituído nesse período [4].

Durante a vida adulta, os osteoblastos produzem osso novo em quantidade ligeiramente menor que o reabsorvido pelos osteoclastos, sendo o resultado final um balanço ósseo negativo, cerca de 0,5% a 1% anualmente, fenómeno conhecido como osteopenia associada à idade. Há vários factores envolvidos como a idade e outras condições tais como doenças osteometabólicas, acção de drogas como os corticosteróides e outras

condições nutricionais, sedentarismo, imobilidade física, entre outras, que podem alterar o equilíbrio entre a formação e reabsorção de osso, com predomínio desta última [4].

Assim, é a partir da terceira década de vida que os níveis de massa óssea se encontram no máximo e até aos 50 anos de idade são mantidos, com apenas ligeiras alterações. Após este pico, a reabsorção predomina e os níveis de massa óssea diminuem. Esse desequilíbrio é acentuado pela deficiência de estrogénio, bem como por outras condições e doenças, que vamos ver mais à frente.

1.2. *Bifosfonatos*

Os BF são fármacos amplamente utilizados nomeadamente no tratamento das doenças ósseas metabólicas e dos doentes oncológicos. Eles alteram o mecanismo de reabsorção e remodelação ósseas, sendo por isso utilizados também no tratamento de diversas patologias como as metástases ósseas, cancro do pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget e doenças que envolvem o metabolismo do cálcio [7, 8].

Se os BF evitam uma progressão da destruição óssea, não levam contudo, a uma reparação das lesões existentes. Embora não existam estudos conclusivos a este respeito, alguns médicos prescrevem os BF num estadio precoce da doença, como medida preventiva e de forma a proporcionar uma melhoria na qualidade de vida dos doentes.

1.2.1. Estrutura Química dos BF

Na década de 60, na sequência de diversas experiências, concluiu-se que os BF inibem a reabsorção do osso, passando a ser utilizados como agentes terapêuticos em diversas patologias ósseas [9-13].

Constituem um grupo de fármacos com elevada afinidade para o tecido ósseo, depositando-se sobre os cristais de hidroxiapatite, interferindo com as enzimas, inactivando e lizando os osteoclastos [11, 14-16].

Quimicamente, são análogos sintéticos e estáveis de uma substância endógena denominado de ácido pirofosfórico, que no organismo se encontra sob a forma de pirofosfato (P-O-P) e que se ligam selectivamente a zonas activas de reabsorção óssea [11, 17, 18]

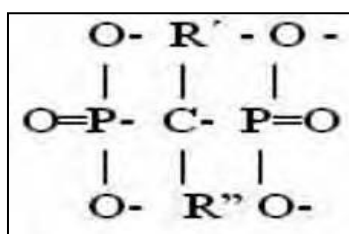


Figura 1- Estrutura química dos BF

Adaptado de Ortega *et al.* [37]

Contrariamente ao pirofosfato que não pode ser utilizado como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas porque sofre uma rápida hidrólise enzimática, os BF possuem dois grupos de fosfato unidos a um átomo de carbono central (P-C-P) e a duas cadeias laterais (R' e R'') [19, 20]. Essa modificação faz com que os BF sejam mais resistentes à degradação enzimática e possuam uma semi-vida maior, e assim, uma capacidade suficiente para influenciar o metabolismo ósseo, interrompendo a reabsorção mediada pelos osteoclastos [21, 22].

A estrutura P-C-P, juntamente com as cadeias laterais permitem um grande número de variações possíveis, daí surgirem diversos tipos de BF [21]. O radical R'(R1) designado de cadeia lateral curta, é responsável pela afinidade dos BF à estrutura óssea, influenciando as propriedades químicas e cinéticas dos BF, já o radical R'' (R2), designado de cadeia lateral longa, é responsável pela potência e actividade farmacológica do fármaco [5]. Este vai determinar a actividade biológica nas células alvo (osteoclastos), ou seja, a capacidade antireabsortiva óssea da molécula de BF. Assim quando a cadeia R2 é modificada, é alterada a potência do BF [5].

A incorporação de grupos funcionais amina (NH₂) ou de um grupo carboxilo (OH) aumenta a afinidade do BF para os iões de cálcio, proporcionando uma maior capacidade do fármaco actuar em locais de remodelação óssea[12]. Desta forma,

derivados com um grupo amina no final da cadeia lateral são extremamente activos. O comprimento da cadeia lateral é também importante, sendo a maior actividade encontrada em compostos com quatro carbonos como é o caso do *alendronato* [5].

A cadeia central P-C-P dos BF forma uma estrutura tri-dimensional, capaz de estabelecer ligações bivalentes com iões metálicos como os iões de magnésio, ferro e cálcio, especialmente para este último ião. Esta elevada afinidade dos BF para o cálcio torna a matriz óssea mineralizada, um alvo selectivo *in vivo*, com particular relevo para os locais onde a remodelação óssea está exacerbada [20, 23].

Estes fármacos são classificados em duas categorias mediante a presença ou ausência de um grupo amina (NH₂), em amino-BF e não amino-BF [20, 24].

Os amino-BF ou BF nitrogenados são muito potentes e os mais comumente utilizados. Estão incluídos neste grupo o *alendronato*, o *zoledronato*, o *ibandronato*, o *risedronato* e o *pamidronato*. Além de induzirem a apoptose das células osteoclásticas, actuam através da inibição da função da enzima farnesil-difosfato-sintase, necessária para a síntese de lípidos isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações proteicas essenciais para a função dos osteoclastos. Interferem no citoesqueleto provocando a alteração da membrana lipídica do osteoclasto, modificando o seu mecanismo celular [28]. Os não amino-BF, entre os quais o *etidronato*, o *clodronato* e o *tiludronato*, interferem nos processos metabólicos como a glicólise, a produção de lactato e a oxidação de ácidos gordos, afectando assim a actividade osteoclástica. Actuam sobre as células competindo com a adenosina trifosfato [28].

Os primeiros BF a surgir foram o clodronato e o etidronato que possuem grupos laterais halogenados, designados de 1ª geração devido à semelhança com os Ppi (pirofosfato inorgânico). A 2ª geração como é o caso do *pamidronato*, *ibandronato*, *tiludronato* e *alendronato* é caracterizada por uma porção aminoterminal e tem 10 a 100 vezes mais potência antireabsortiva que os de 1ª geração. Por fim, surgiram os BF mais potentes, como é o caso do *zoledronato*. Representa um BF de 3ª geração que incorpora um composto imidazol no anel da cadeia lateral [8].

Os BF podem ser administrados por duas vias: via oral (VO) ou via endovenosa (VE). A VE tem uma absorção mais acelerada, estando o fármaco mais rapidamente disponível para se depositar no osso e actuar [3].

Assim, o *alendronato*, o *etidronato*, o *risedronato* e o *tiludronato*, são BF de administração oral. O *zoledronato* e o *pamidronato*, são administrados por via EV [11, 25, 26]. O *ibandronato* e o *clodronato* podem ser administrados quer por via VO ou EV, como se pode observar na tabela abaixo indicada.

Tabela I. Apresentações farmacológicas dos BF e as suas diferentes vias de administração

Adaptado de *Junquera et al [28]*

Princípio activo	Nome comercial	Via de administração
Alendronato	Fosamax, Fosavance, Adronat	VO
Etidronato	Osteum, Difosfen, Didronel	VO
Risedronato	Actonel, Acrel, Losentral	VO
Tiludronato	Skelid,	VO
Zoledronato	Zometa, Aclasta	VE
Pamidronato	Aredia, Linoten, Pamifos, Xinsidona	VE
Ibandronato	Boniva, Bonviva	VO e VE
Clodronato	Bonefos	VO e VE

1.2.2. Farmacocinética e mecanismo de acção dos BF

Os BF são fármacos pouco absorvidos pelo trato digestivo (1 a 5% da dose ingerida). Isto é explicado pela sua baixa liposolubilidade, o que dificulta o transporte transcelular. Na circulação sanguínea, os BF ligam-se às proteínas ou formam agregados polinucleares. Os BF desaparecem rapidamente do sangue, sendo incorporados no tecido ósseo através da sua forte ligação aos cristais de hidroxiapatite. Uma vez depositados no tecido ósseo, os BF serão eliminados quando se iniciar o processo de reabsorção. Podem permanecer no tecido ósseo até 10 anos após a sua administração [15].

Os BF são fármacos que diferem entre si no que concerne às vias de administração, potência e propriedades farmacocinéticas. Possivelmente por isso, os resultados clínicos são diferentes bem como os efeitos secundários [28].

Os BF orais são absorvidos no intestino e apenas entre 1 a 10% fica disponível no osso, quando ingerido em jejum. A contrastar com a baixa absorção dos BF orais pelo trato gastrointestinal, mais de 50% da dose dos BF EV fica disponível para incorporação na matriz óssea. O tempo de semi-vida dos BF EV em circulação varia entre ½ hora até um máximo de 2 horas. 30 a 70% acumula-se rapidamente no osso e a exposição clínica do osso necrótico ocorre normalmente após 3 anos de administração do medicamento [14, 29].

Todos os BF são excretados por via renal, por secreção tubular, contudo não são excretados de imediato, porque além de serem incorporados pelo osso, são também incorporados por órgãos como o fígado, rins e baço. Eles não são metabolizados devido à estabilidade da ligação P-C-P, resistente ao calor e à hidrólise enzimática [30].

A administração oral pode ser acompanhada de efeitos esofágicos e gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, dor, diarreia e úlceras na parede esofágica. Estes efeitos podem ser atenuados pela ingestão de água [30].

Os BF administrados em elevadas doses por VE, levam à formação de complexos com o ferro (levando à hemólise) e com o cálcio. Estes complexos formados com o cálcio, são fagocitados por macrófagos do sistema reticulo-endotelial e depositados no estômago, fígado e baço. Estes complexos insolúveis também podem ser depositados no rim, levando a insuficiência renal aguda [31].

Os BF nitrogenados (mais potentes) administrados por VE, podem causar pirexia transitória semelhante à gripe, além de fortes dores ósseas. Estes sintomas tornam-se agudos nas primeiras 24 a 48 horas, desaparecendo com a continuidade do tratamento. São acompanhados pela diminuição dos linfócitos periféricos (linfócito T CD3), estimulação de macrófagos com libertação de IL-6 (interleucina 6) e TNF (factor de necrose tumoral), aumento de proteína C reactiva e diminuição do zinco sérico [30].

Mecanismo de acção

De que forma é que os BF comprometem a remodelação dos ossos maxilares?

Como já foi referido, a remodelação é um processo fisiológico do osso que tem como objectivo a sua renovação e reparação.

Os BF ligam-se ao osso, incorporam-se na matriz óssea e durante a remodelação são captados pelos osteoclastos, onde vão inibir as suas funções e conduzir à sua apoptose. Os BF possuem propriedades antiangiogénicas pelo que vão levar a um menor aporte sanguíneo ao osso maxilar e mandibular, ambos bastante vascularizados [1].

Como resultado, a reparação óssea vai ficando suprimida até a um nível em que a sua taxa de renovação é mínima. Isto leva a que o osso fique mais frágil e não seja capaz de reparar as microfracturas que ocorrem diariamente, devido às forças suportadas pelo mesmo [1].

Assim, um doente que faça terapia com BF não é capaz de reparar estas microfracturas, levando a uma maior susceptibilidade de ocorrência de OMIB [1].

Os BF actuam a nível molecular, intracelular e funcional, tendo como célula alvo o osteoclasto [31].

Sabe-se que eles actuam diminuindo o elevado turnover ósseo, através da inibição da diferenciação celular das células precursoras dos osteoclastos, podendo mesmo induzir a apoptose das mesmas. O mecanismo de acção dos BF consiste na inibição do recrutamento dos osteoclastos. Este processo é mediado pela PTH, PTHrp, calcitriol, prostraglandinas e citocinas (IL-1, TNF) [28]. A nível celular, como consequência do processo descrito anteriormente, os BF inibem a actividade osteoclástica, a adesão à matriz óssea e levam à diminuição da vida média dessas células com uma apoptose precoce [32].

Por outro lado, é também conhecida a sua actividade antiangiogénica que se traduz na redução do factor de crescimento endotelial (VEGF). O VEGF é determinante na angiogénese tumoral estimulando a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais. O aumento da expressão do VEGF e dos seus receptores tem sido associado

à progressão, metastatização e mau prognóstico em diversos tumores malignos [10, 11, 20, 33].

Alguns autores têm demonstrado, por exemplo, que o zoledronato inibe os níveis em circulação do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) que como já referido anteriormente é um potente estimulador da angiogénese [2].

A nível molecular, os BF incorporam-se na célula como análogos não hidrosolúveis do ATP e inibem as enzimas intracelulares ATP-dependentes. Os BF nitrogenados (*alendronato*, *zoledronato*, *risedronato*, *pamidronato*) inibem a via do mevalonato, bloqueando a enzima FPP (farnesil-difosfato sintetase) necessária para a síntese da enzima farnesil difosfato. Isto resulta numa carência intracelular, entre outros, de geranilgeranil difosfato e de farnesil difosfato, ambos necessários para a alteração lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras na actividade da GTPase [25].

Como resultado desta disfunção, há uma alteração da membrana celular lipídica do osteoclasto, levando a uma modificação do seu mecanismo celular, provocando desta forma a apoptose osteoclástica. Os menos potentes são os BF não nitrogenados (*etidronato*, *clorodronato*, *tiludronato*), que são metabolizados pelos osteoclastos, capazes de inactivar análogos não hidrolizáveis do ATP, que se acumulam intracelularmente, sendo directamente citotóxicos para as células induzindo a apoptose [20, 24].

A nível funcional, os BF actuam sobre os osteoblastos, aumentando a sua síntese e diferenciação. Estas células regulam a formação dos osteoclastos através da produção do factor inibidor dos osteoclastos. Se a sua produção está aumentada, consequentemente também aumenta a produção do factor inibidor osteoclástico, diminuindo o número de osteoclastos [31].

1.2.3. Indicações Terapêuticas dos BF

A principal aplicação clínica dos BF tem sido como inibidores da reabsorção óssea, contudo foram necessários vários anos para que as suas indicações se tornassem bem claras.

Estes fármacos conseguem em consonância com o uso de analgésicos e outras medidas terapêuticas como a radioterapia, controlar a dor óssea, o risco de fracturas e cessar o desenvolvimento de metástases ósseas. Os BF de administração oral têm como principal objectivo o tratamento da osteoporose, da doença de Paget e da osteogénese imperfeita da infância, enquanto que os BF de administração EV são a terapia de eleição em doentes oncológicos com hipercalcémia maligna, mieloma múltiplo, displasia fibrosa e metástases ósseas (cancro da mama, próstata e pulmão). Além disso também diminuem as dores ósseas e a ocorrência de fracturas patológicas [14-16, 18, 24, 27, 34].

Alguns estudos demonstraram que existem tumores secundários que recrutam células precursoras de osteoclastos na medula, estimulando-as a reabsorver o osso, onde mais tarde se irão instalar células tumorais [35].

A estratégia clínica que tem sido adoptada é bastante explícita. O *pamidronato* e o *zoledronato* diminuem a população de osteoclastos existente, havendo menor número de células disponíveis para responder ao mecanismo de activação do tumor. A partir do momento em que não há reabsorção, o tumor fica bloqueado e o seu desenvolvimento limitado. Os BF promovem a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes com metástases ósseas [16]. O zoledronato é considerado cerca de 100 vezes mais potente que o pamidronato e mais forte que a 1ª geração de BF [8].

Alguns estudos revelam que para o zoledronato actuar nas metástases, são necessárias aproximadamente 6 dozes mensais de BF EV para que os doentes apresentem risco de desenvolver OMIB. Enquanto que para os BF orais como é o caso do alendronato, seriam necessários três anos ou 156 doses semanais. Isto acontece devido à baixa solubilidade lipídica dos BF orais, havendo uma absorção intestinal de apenas 0,63% do fármaco [29].

Neste capítulo abordar-se-ão as principais indicações terapêuticas e efeitos colaterais dos BF.

1.2.4. BF EV na terapia do mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, grave e incurável. É caracterizada por infiltração da medula óssea por plasmócitos e presença de proteína

monoclonal no sangue ou urina. Esta doença atinge normalmente idosos (65 anos) e caracteriza-se por dores ósseas, predominantes na região lombar. Estes doentes sofrem fracturas, anemia, insuficiência renal, hipercalcémia, infecções recorrentes, dor óssea e osteopenia difusa. O aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos é acompanhada pela diminuição da função dos osteoblastos. Para contrariar estes processos, os BF mais utilizados são o *pamidronato* e o *zoledronato* [16].

A incidência de OMIB em pacientes com mieloma múltiplo varia entre 6,8% e 12,8% [11].

1.2.5. BF EV na terapia do carcinoma da próstata

O carcinoma da próstata metastiza em cerca de 15% a 20% dos casos e cerca de 90% destes tumores avançados desenvolvem metástases ósseas. Estas metástases são usualmente osteoblásticas com uma elevada deposição de tecido ósseo. Por este motivos os BF são utilizados no tratamento da metastização óssea destes tumores [36].

O *zoledronato* revelou-se útil no tratamento desta doença. A incidência de OMIB nestes pacientes varia entre 0,03% e 6,5% [16, 36].

1.2.6. BF EV na terapia do cancro da mama

O cancro da mama é um processo oncológico em que as células da glândula mamária se alteram, transformando-se em células tumorais, as quais se multiplicam descontroladamente até formarem o tumor. Os doentes beneficiam da terapêutica com BF, pois em 50% dos casos há controlo da dor. A utilização do *zoledronato* por VE, por períodos curtos, é a forma mais adequada da terapia. Isto porque existem efeitos colaterais, como o aparecimento de OMIB em cerca de 2,5% a 12% dos doentes com cancro da mama, submetidos a este tipo de tratamento [16, 37].

Em 2003, foram estabelecidas as recomendações do emprego dos BF na terapia do cancro da mama [38]: 1- Fazer terapia com *zoledronato* (4mg durante 15 minutos) nos casos de cancro da mama com lesões osteolíticas simples. O *pamidronato* (90 mg durante 2 horas) por VE em cada 3 a 4 semanas é recomendável. Ao iniciar o

tratamento, a presença ou não de dor, não deveria ser relevante. 2- Quando é feito um rastreio ósseo patológico, contudo as radiografias apresentam-se normais, é recomendável realizar uma Tomografia Computurizada ou uma Ressonância Magnética; se estas últimas apresentarem destruição óssea, é aconselhada a terapia com BF. 3- Se há um achado ósseo patológico, mas tanto as radiografias como a TC e a RM estão normais, não devem ser empregues os BF. 4- Em diversos ensaios clínicos é realçada a utilização dos BF como adjuvantes no tratamento do cancro da mama. Quando há valores de creatinina iguais ou inferiores a 3 mg/dl, não é necessário modificar a dose, o tempo de infusão, nem o intervalo terapêutico. O tratamento com BF deve manter-se até haver uma melhoria significativa [39, 40].

Além disso é recomendável a monitorização periódica dos níveis de creatinina, electrólitos, magnésio, cálcio, fósforo e hemoglobina. A Food and Drug Administration passou a abranger nas indicações dos BF EV as metástases ósseas de qualquer tumor sólido [2].

1.2.7. BF na terapia da Hipercalecémia Maligna

Dos vários tipos de cancro que podem provocar hipercalecémia maligna, os mais frequentes são o carcinoma do pulmão, carcinoma da mama, mieloma múltiplo, carcinoma da próstata e raramente carcinoma espinhocelular da faringe. É comum estes doentes apresentarem níveis séricos elevados de Ca^{2+} (14-18 mg/dl), ocasionando vários sintomas como dores ósseas, confusão mental, letargias, dores abdominais e paragens cardíacas [41].

A hipercalecémia provoca reabsorção óssea, envolvendo os osteoclastos. Os BF podem reverter todo este processo reduzindo a dor e prevenindo o desenvolvimento de lesões osteolíticas e de fracturas [42].

1.2.8. BF na terapia da Osteoporose

A osteoporose é uma doença que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ocós, finos e de extrema sensibilidade, estando o esqueleto

mais sujeito a fracturas. Esta fragilidade óssea faz parte do processo normal de envelhecimento e é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 4 para 1 [43]. Estima-se que entre Maio de 2003 e Abril de 2004 foram utilizados aproximadamente 22 milhões de prescrições de alendronato nos EUA, sendo os BF o fármaco mais prescrito no tratamento desta doença [29, 44].

O aparecimento da osteoporose está relacionado com os níveis hormonais do organismo, principalmente com uma hormona feminina, o estrogénio. As mulheres são as mais atingidas, já que na menopausa os níveis de cálcio diminuem bruscamente. Como consequência os ossos passam a incorporar menos cálcio, tornando-se mais frágeis [42].

A terapêutica com BF é utilizada no tratamento desta doença, estimando-se que em 2005 mais de 14 milhões de mulheres foram tratadas com BF [16]. Na figura seguinte pode-se observar a diferença entre o osso normal e o osso osteoporótico (Fig.2).

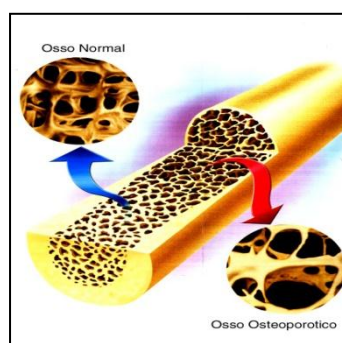


Figura 2- Diferença entre osso normal e osso osteoporótico

Adaptado de www.lookfordiagnosis.com

1.2.9. BF na terapia da Doença de Paget

A doença de Paget também designada de osteíte deformante, é uma doença óssea causada pela alteração do “turnover” ósseo. Nesta doença a reabsorção está acelerada. Esta patologia é um distúrbio benigno e sistémico, aumentando a velocidade do metabolismo ósseo. A reabsorção óssea, francamente aumentada, causa a destruição progressiva de ossos do organismo e posterior reconstrução de um osso desorganizado,

com pouca resistência compressiva, muito vascularizado e normalmente com elevados níveis serológicos de FAL [16, 45].

Não estão referidas quaisquer etiologias desta doença, embora factores hereditários e ambientais possam estar implicados como desencadeadores da doença.

Na maioria dos casos, a doença de Paget é assintomática, sendo diagnosticada através de uma radiografia óssea de rotina, feita ao tórax. Pode causar diferentes sintomatologias, como dor óssea, perda auditiva (devido a alterações dos ossos do ouvido) e fracturas ósseas. A dor provocada por esta doença é contínua, não melhorando com o repouso e piorando à noite [46].

O tratamento somente está indicado, em pacientes com dor óssea ou naqueles com comprometimento de regiões como a coluna vertebral.

Actualmente o tratamento da doença de Paget é quase exclusivamente dependente dos BF (*Alendronato, Etidronato, Pamidronato, Risedronato e Zoledronato*), já que diminuem as dores ósseas e normalizam os níveis de FAL [42, 46].

Os efeitos do zoledronato são notáveis, não só na redução do excesso de actividade destrutiva dentro do osso, mas também na durabilidade dos efeitos, tornando possível que muitos dos doentes necessitem apenas de uma infusão [2].

1.2.10. Efeitos Adversos dos BF

Apesar dos benefícios indubitáveis destes fármacos, diversas complicações advêm da sua terapia. Os efeitos adversos mais comuns são a mialgia e a esofagite [29], mas existem outros, tais como a intolerância gastrointestinal, cefaleias, dor óssea, febre, hipertensão, tonturas, fadiga, anemia e edema. Também pode surgir hipocalcémia, hipofosfatémia, hipercolesterolemia, úlceras esofágicas e aumento da creatinina sérica [12, 15, 20, 32, 42].

1.3. Epidemiologia e características da Osteonecrose dos maxilares induzida por BF

É essencial, ao abordarmos esta temática, conhecer os dados epidemiológicos, nomeadamente identificar a prevalência de OMIB.

Em 2003, foi descrita pela primeira vez, uma complicação a nível da cavidade oral, a osteonecrose dos maxilares induzida por BF [17, 32, 47]. Trata-se de uma entidade clínica, na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa [48]. Caracteriza-se por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilo-facial, que persiste mais de oito semanas sem cicatrizar. Clinicamente pode apresentar um quadro de dor quando há infecção, tumefacção ou mobilidade dentária [33].

No caso de haver envolvimento de zonas nervosas, os sintomas são a presença de sensações alteradas e a parestesia do nervo dentário inferior [32, 49]. Extra-oralmente podem existir fístulas e aumento do volume dos tecidos moles na região cervico-facial. Esta patologia tem predilecção pela mandíbula, numa proporção de dois para um [11].

A prevalência varia significativamente entre diferentes estudos, de 1% a 10%, no entanto, o relato de casos tem aumentado significativamente nos últimos cinco anos [26].

As principais determinantes do risco de osteonecrose são o tipo e a dose de BF utilizado, a via de administração e a duração da terapêutica. Apesar de se verificarem casos de OMIB em doentes com osteoporose pós-menopausa ou doença de Paget tratados com baixas doses de BF por VO, cerca de 94% dos casos de OMIB relatados, surgem em pacientes com cancro medicados com altas doses de BF EV [50].

Esta doença tem sido associada à utilização de formulações EV, porque estas possuem maior biodisponibilidade e potência que as formulações orais. Apesar de ainda não haverem estudos conclusivos acerca das condições que desencadeiam o desenvolvimento da OMIB, acredita-se que a história de trauma e infecções dentárias constituam factores de risco. Factores como o tabaco, doenças sistémicas, idade avançada, polimedicação constituem também factores desencadeantes. Há também

casos descritos de aparição espontânea, nomeadamente em pacientes com mieloma múltiplo e cancro a receberem BF por VE. Procedimentos cirúrgicos invasivos que envolvam remodelação óssea, tais como cirurgias dentoalveolares, cirurgias periapicais e colocação de implantes potenciam o aparecimento de osteonecrose dos maxilares por BF [12, 14].

Tabela II. Principais diferenças entre osteonecrose por BF orais e EV

Adaptado de Junquera et al. [28]

	BF EV	BF orais
Incidência	Frequente: 0,8 a 1,2%	Muito raro: 0,01 a 0,04%
Tempo de administração	Curto: 9,3 a 14,1 meses	Grande: 3,3 a 10,2 anos
Localização	Mandíbula/Max. Sup./ambos	
Sectores posteriores	Maioritariamente na mandíbula	
Tamanho de exposição de osso	Habitualmente maior tamanho	Menor tamanho
Antecedente cirúrgico	70% dos casos	50% dos casos
Evolução	Imprevisível	Mais favorável

Em 2003, Marx publicou pela primeira vez 36 casos de OMIB, posteriormente em 2004, Ruggiero publicou 63 casos e Bagan publicou 10 casos em 2005. Desde então muitos outros estudos têm sido reportados com casos clínicos semelhantes 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. Nunca foram encontradas complicações orais em estudos clínicos anteriores à comercialização do pamidromato e zoledronato [2, 13].

Em 2004 a Novartis, o fabricante destes fármacos publicou as guidelines de pós venda sobre a OMIB [12].

Embora a OMIB seja considerada uma complicação invulgar, consequência da toma dos BF, um estudo recente a nível mundial, avaliou a incidência em 1203 pacientes (904 com mieloma múltiplo e 299 com cancro da mama). Encontraram suspeita ou confirmação de OMIB em 12,8% dos doentes com mieloma e 12% em pacientes com cancro da mama. Nestes doentes, depois de 36 meses a tomar BF, a incidência estimada de OMIB, foi de 10% nos doentes recebendo *zoledronato* e 4% nos que recebiam *pamidronato*. O risco de desenvolver OMIB em doentes a tomar *alendronato*, o BF mais prescrito, estimou-se em aproximadamente 0,7 por cada 100 000 pessoas. Por outro lado, a incidência de OMIB para o *risedronato* e *ibandronato* não está quantificada devido à escassez de casos relatados, respectivamente 12 casos e 1 caso [12].

Assim, o risco de desenvolver OMIB em pacientes oncológicos tratados com elevadas doses de BF EV foi claramente elevado (na faixa de 1 a 10 em 100 pacientes dependendo da duração da terapia) [51].

Uma das maiores séries de casos publicada, foi relatada em 2005, em que foram descritos 119 casos de OMIB. A maioria dos doentes recebia tratamento oncológico, nomeadamente para o mieloma múltiplo (52,1%), cancro da mama (42%) e cancro da próstata metastáticos (3,4%). Apenas uma pequena minoria recebia tratamento para a osteoporose (2,5%). Relativamente ao BF utilizado, 26% recebiam *pamidronato* EV, 40,3% ácido zoledrónico EV, 30,2% *pamidronato* EV e alteraram para ácido zoledrónico EV e apenas 2,5% *alendronato* oral. Praticamente todos os doentes apresentavam comorbilidades e 59,7% estavam medicados com corticosteróides. A mandíbula foi o local mais afectado (68,1%) e poucos doentes apresentaram lesões em ambos os maxilares (4,2%). Apenas 25,2% dos casos surgiram espontaneamente, tendo a maioria sido precipitados por uma cirurgia dento-alveolar (46,2%) ou doença periodontal significativa (28,6%) [44].

Muitos outros estudos semelhantes foram publicados na literatura desde a descrição inicial de Marx, sugerindo também a associação de osteonecrose dos maxilares com os BF [51].

1.3.1. Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da OMIB ainda não está completamente esclarecida, podendo estar associada a duas vias principais: a inibição da remodelação óssea e a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo [52].

Nos últimos anos têm sido descritas diversas hipóteses e modelos etiológicos da OMIB, no entanto os BF como já foi referido anteriormente, incorporam-se na estrutura da matriz óssea. Durante a remodelação do osso, o fármaco actua sobre os osteoclastos e é incorporado no citoplasma celular, inibindo a função osteoclástica e induzindo a apoptose dessas células. Como resultado, a regeneração óssea fica comprometida e, com o evoluir deste processo, o osso perde capacidade de remodelação fisiológica. Deste modo, o osso torna-se frágil e incapaz de reparar as microfracturas fisiológicas que ocorrem no esqueleto humano aquando das actividades diárias como a mastigação [53].

Os BF, pela sua propriedade anti-angiogénica, obliteram os vasos sanguíneos locais produzindo uma necrose óssea avascular. Assim, a propriedade anti-angiogénica dos BF associada à de outros fármacos concorrentes ou à presença de comorbilidades podem aumentar o risco de persistência e progressão desta condição [3].

Há diversas características que fazem da cavidade oral um ambiente único. O osso alveolar tanto na mandíbula como na maxila é coberto por uma fina camada de periosteio, epitélio e uma camada atenuada de tecido conjuntivo [1].

A mandíbula e a maxila são normalmente os únicos ossos envolvidos na OMIB, sendo que a região mais afectada é a mandíbula, principalmente a região dos molares (70% dos casos), seguida da zona posterior do maxilar (cerca de 30%). Existem apenas alguns casos que envolvem simultaneamente quer a mandíbula quer o maxilar. Ocorre nos ossos maxilares porque estes possuem um maior suprimento sanguíneo e um turnover ósseo mais acelerado, devido à sua actividade diária e à presença de dentes, que exige uma remodelação óssea diária circundante ao ligamento periodontal [54].

O maxilar e a mandíbula estão sujeitos a uma sobrecarga constante daí que ocorram diariamente microfracturas [52]. Associam-se a isso as especificidades anatómicas que envolvem estes ossos, separados da cavidade oral por uma mucosa fina facilmente rompida pelas actividades fisiológicas [29]. A OMIB apresenta uma maior incidência na

mandíbula relativamente à maxila numa proporção de 2:1 em zonas com a mucosa menos espessa como as áreas com proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioideia [29].

A necessidade de reparação e remodelação sofre um grande aumento quando existe uma infecção dos maxilares ou uma extracção. Em alguns casos de pacientes a tomar BF, o osso é incapaz de responder a esse aumento de necessidade, devido não só à sua reduzida capacidade de remodelação e regeneração mas também devido à hipovascularidade, o que desencadeia a necrose óssea [56].

Assim, a OMIB resulta de uma interacção entre o metabolismo ósseo, trauma local, necessidade acrescida de reparação óssea, infecção e hipovascularização [55].

Embora a colonização bacteriana seja frequente na osteonecrose dos maxilares associada aos BF, não está claro se a infecção desempenha um papel primário ou secundário no desenvolvimento da lesão e se esta surge inicialmente no osso ou nos tecidos moles. A cavidade oral é propensa a traumatismos e à contaminação bacteriana devido à sua mucosa fina e a uma flora abundante e diversificada [28].

Num estudo efectuado, verificou-se que a infecção por *Actinomyces* estava presente em todos os casos de osteonecrose dos maxilares, no entanto, são necessários mais estudos para concluir a interrelação desta infecção com a necrose óssea [56].

Outros factores podem estar implicados, como os factores sistémicos, tais como a saúde geral do doente, a presença de Diabetes Mellitus, a duração da terapia e a via de administração, o grau de imunossupressão, a medicação prévia com corticóides, quimioterapia e/ou radioterapia, a extensão do tumor, o estadio da doença e o grau de envolvimento ósseo. Fármacos como a talidomida ou o bevacizumabe podem aumentar o risco de desenvolvimento da OMIB [57].

Os principais sinais e sintomas da OMIB são a dor, mucosa irregular, ulceração e eritema [8].

As causas etiológicas da osteonecrose foram classificadas mediante as seguintes categorias: medicação sistémica; radiação (osteoradionecrose); infecção; traumatismo químico e mecânico; idiopática [58].

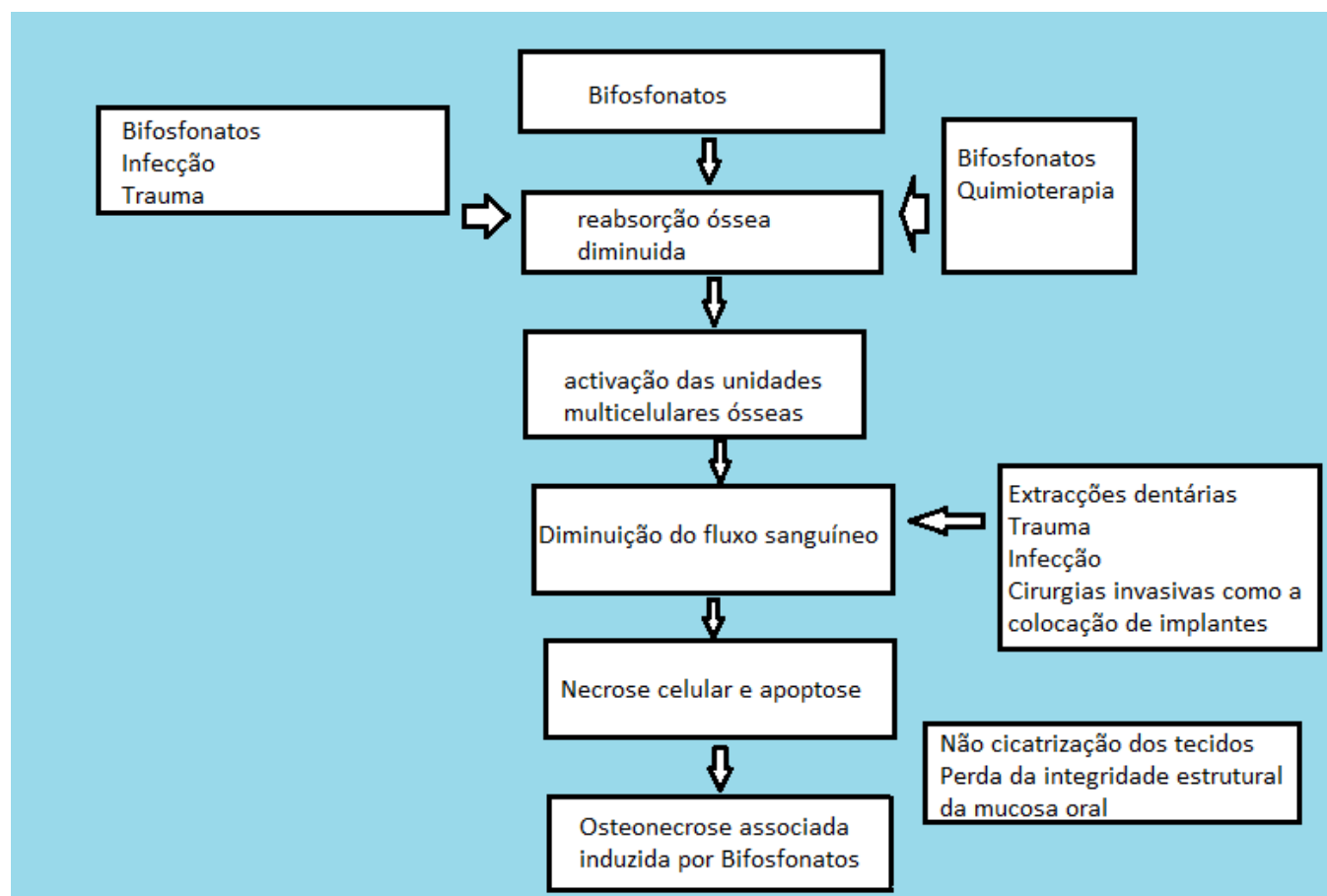


Figura 3- Possível mecanismo explicativo da fisiopatologia da OMIB. Adaptado de Landesberg et al. [2]

1.3.2. Aspectos clínicos e estadiamento

Clinicamente, os pacientes com OMIB apresentam a nível dos maxilares, osso exposto com a mucosa irregular, durante mais de oito semanas. Podem ainda apresentar infecção com supuração, bem como dificuldade em engolir e parestesias quando há grandes destruições ósseas [55, 59, 60]. A presença de fístulas, mobilidade dentária, edema e eritema também podem ser encontradas [14].

Em pacientes que desenvolveram espontaneamente OMIB, a queixa inicial mais comum é a presença súbita de desconforto intraoral e de rugosidades na mucosa oral, que podem evoluir até à perda de integridade desses tecidos moles orais que circundam a área de osso necrosado [15].

Numa fase mais avançada pode ser identificada radiograficamente observando-se uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical, perda de trabeculação esponjosa e de densidade óssea (imagem típica de osteomielite) [62].

A osteonecrose menos avançada ou restrita a pequenas áreas de exposição óssea (<1cm) pode ser indetectável em ortopantomografias, mas em tomografias computadorizadas já se podem detectar os sinais de destruição óssea [61].

Perante a suspeita de OMIB, deve ser efectuado um correcto diagnóstico diferencial, para exclusão de outras patologias como quistos, tumores e metástases. Os mais usados são as radiografias periapicais, as ortopantomografias, as tomografias computadorizadas e as culturas microbiológicas [27].

O diagnóstico diferencial de osteonecrose dos maxilares associada aos BF deve excluir todas as patologias intraorais mais comuns, incluindo a doença periodontal, gengivite ou mucosite, osteomielite infecciosa, disfunção temporo-mandibular, sinusite, patologia periapical por cárie dentária, osteoradionecrose, osteonecrose cavitária induzindo nevralgia e tumores ósseos ou metástases. Deve ainda excluir patologias que se apresentam com exposição óssea sem história da utilização de BF como trauma, infecção odontogénica indutora de osteomielite, infecção por herpes zoster associada a osteonecrose, sequestro benigno da tábua óssea lingual ou periodontite ulcerativa necrotizante associada ao VIH [62].

A biópsia deve ser realizada se houver suspeita de doença com metástases e parte do material pode ser enviado para cultura microbiológica [27, 49].

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial propôs um sistema de estadiamento dividido nos seguintes grupos [2]:

Em risco: doente assintomático que recebeu BF por VO ou EV e sem lesões ósseas necróticas aparentes.

Estadio 0: doente sem evidência de necrose óssea que apresenta sintomas ou sinais clínicos ou radiográficos inespecíficos.

Sintomas: odontalgia sem causa odontogénica, dor no corpo da mandíbula com possível irradiação para a articulação temporo-mandibular, dor sinusal e função neuro-sensitiva.

Sinais clínicos: mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crónica ou fístula periapical/periodontal não associada a necrose pulpar por cárie.

Sinais radiográficos: reabsorção do osso alveolar não atribuível a doença periodontal crónica, espessamento do ligamento periodontal ou estreitamento do canal alveolar inferior.

Estadio 1: Exposição de osso necrosado em doente assintomático e sem evidência de infecção.

Estadio 2: Exposição de osso necrosado acompanhada de dor e evidência clínica de infecção, com ou sem drenagem purulenta associada.

Estadio 3: Exposição de osso necrosado acompanhada de dor e evidência clínica de infecção e uma ou mais das seguintes complicações: necrose óssea estendendo-se para além do osso alveolar (envolvendo, por exemplo, o ramo inferior da mandíbula, o seio maxilar ou a apófise zigomática da maxila), fractura patológica, fístula extra-oral, comunicação oro-nasal ou oro-sinusal ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar [3].

1.4. Osteointegração

Como foi já referido, a osteonecrose desenvolve-se maioritariamente em pacientes sujeitos à terapêutica com BF EV, designados de azotados ou nitrogenados. Estes apresentam uma potência antireabsortiva maior que os BF orais e a maior parte dos casos de OMIB está associado à sua utilização. Contudo os BF orais, apesar de possuírem uma menor potência reabsortiva, também contribuem para o aparecimento de OMIB [28].

Deste modo, a colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF pode apresentar algumas limitações. É fundamental neste tipo de pacientes uma avaliação rigorosa da história clínica, sendo essencial a recolha de dados como o tipo de BF, a via de administração dos mesmos, a duração da terapêutica, a potência reabsortiva e as interações medicamentosas, antes de qualquer intervenção invasiva.

Segundo Tsetsenekou et al, a maioria das pessoas submetidas ao tratamento com implantes tem mais de 65 anos de idade, apresentando um osso com baixa qualidade e um potencial de osteointegração reduzido. São estes factores que contribuem para a redução do sucesso na reabilitação com implantes [63].

Diversos tipos de implantes têm sido utilizados na substituição de dentes perdidos, incluindo implantes subperiósteos, implantes endoósseos com encapsulamento fibroso e implantes endoósseos com contacto directo com o osso (osteointegrados). Uma das definições de osteointegração é descrita como “um processo onde se consegue atingir a fixação rígida, e clinicamente assintomática, de materiais aloplásticos com o osso durante cargas funcionais”. Schoreder et al (cit.in Lindhe, 2008, p 99) usou o termo “anquiose funcional” para descrever a fixação do implante ao osso maxilar e referiu “o novo osso estabelece-se directamente na superfície do implante, isto garantindo que as regras para a colocação atraumática do implante são cumpridas e o implante apresenta estabilidade primária”. Esta estabilidade primária resulta do contacto ou fricção que é estabelecida após a inserção do implante, entre o osso mineralizado e o implante [94].

O mecanismo de osteointegração inicia-se após a colocação de implantes no leito implantar. Após a colocação destas as partes mais periféricas da rosca do implante entram em contacto com o osso, enquanto os espaços entre as espirais, designadas de câmaras de cicatrização, são ocupadas por sangue. Este sangue vai posteriormente formar um coágulo sanguíneo onde estão presentes eritrócitos, neutrófilos, macrófagos numa rede de fibrina. Depois de 4 dias de cicatrização, o coágulo é em parte substituído por tecido de granulação, contendo células estaminais mesenquimais, componentes da matriz e estruturas vasculares recém-formadas (angiogénese) [94].

Após uma semana as câmaras de cicatrização são ocupadas por tecido conjuntivo provisório rico em estruturas vasculares e contêm inúmeras células estaminais mesenquimais. O número de células inflamatórias neste estadio é relativamente baixo. Circundantes aos vasos sanguíneos, presentes nas câmaras, onde está o tecido mesenquimal, já é visível osso imaturo ou primário. Este aparecimento de osso imaturo, tanto no centro das câmaras de cicatrização como nas áreas em contacto com a superfície de titânio do implante, é considerado como a primeira fase da osteointegração [94].

Passadas 2 semanas já existe uma formação de osso imaturo mais significativa em todos os locais de cicatrização. Nas câmaras de cicatrização são visíveis porções de osso imaturo, aparentemente a estenderem-se do “osso mãe” já existente, até ao tecido conjuntivo e à superfície de titânio do implante. As zonas do implante que entraram em contacto directo com o osso no momento da colocação e conferiram uma estabilidade inicial sofreram reabsorção e também estão implicadas na produção de novo osso após as 2 semanas [94].

Às 4 semanas da colocação do implante, o osso mineralizado recém-formado, estende-se da zona onde o osso foi cortado até às câmaras de cicatrização e uma camada de osso imaturo, cobre a maioria das paredes da câmara de cicatrização. Na zona central da câmara é formada uma zona esponjosa primária, rica em estruturas vasculares e um grande número de células mesenquimais [94].

A fase de remodelação ocorre após 6 a 12 semanas de cicatrização e a substituição de osso imaturo por osso mineralizado está quase concluída. Nesta fase, a maioria das câmaras já estão preenchidas com osso mineralizado. Pode-se observar o tecido ósseo

mineralizado em contacto com a superfície do implante, incluindo o sistema de Havers [94].

A osteointegração do implante pode ser afectada pela quantidade de BF presente no osso, diminuição da taxa de remodelação óssea, inibição da angiogénese, redução da quantidade de osteócitos, flora microbiana oral, podendo gerar o aparecimento de OMIB.

O sucesso da osteointegração dos implantes depende também de alterações sistémicas como a osteoporose, condição esta que pode comprometer o sucessos dos implantes em doentes osteoporóticos.

Devido ao facto dos BF interferirem com a remodelação óssea, alguns estudos foram efectuados no âmbito de aproveitar os efeitos antireabsortivos desses fármacos, bem como melhorar o padrão de densidade óssea tanto em áreas periodontais como em zonas periimplantares [64].

O estudo de Frenkel foi o primeiro a conjugar a administração sistémica dos bifosfonatos e a integração do osso perimplantar em torno do implante num modelo de estudo de osteoporose em animais. Porém, neste estudo inicial, os autores observaram que injeções subcutâneas de alendronato não afectam a resposta do hospedeiro na osteointegração dos implantes nem o crescimento ósseo em cães, com deficiência de estrogénio e deficiência de cálcio [64] .

A avaliação do uso sistémico de alendronato nas três fases de osteointegração é pouco estudada e há poucos relatos que investiguem os mecanismos ósseos perimplantares em relação ao uso do alendronato. O estudo de Chacon avaliou o efeito da terapia sistémica com alendronato sobre a osteointegração de implantes baseado nos valores de torque de remoção de implantes, em coelhos [65].

O propósito desse estudo foi determinar o efeito do alendronato na osteointegração de implantes dentários nos ossos longos de coelhos. A colocação dos implantes em titânio foi realizada em fémures e tíbias de 20 coelhos brancos, num total de 79 implantes colocados. Uma semana antes da colocação dos implantes, 10 coelhos foram escolhidos para receber doses semanais de 10 mg de alendronato durante as seis semanas seguintes à colocação dos implantes. Outros 10 coelhos fizeram parte do grupo-controlo que não

administraram o medicamento. O torque de remoção de implantes foi utilizado como meio biomecânico para avaliar a osteointegração após seis semanas da colocação dos implantes e também foram realizados exames radiográficos. Os valores de torque de remoção dos implantes não mostraram nenhuma diferença estatística entre o grupo-teste e o grupo-controlo em fémures e tíbias. Contudo, uma diferença estatística foi observada no torque de remoção dos implantes nos locais do fémur e tíbia, em ambos os grupos. Como conclusão, os autores observaram que a administração oral de alendronato em coelhos não teve nenhum efeito significativo no torque de remoção de implantes avaliados seis semanas após colocação em fémures e tíbias. No entanto, deve-se ter em conta que a maioria dos implantes das tíbias foram bicorticalizados, o mesmo não ocorreu nos implantes colocados nos fémures. Os resultados comprovaram evidências de que o uso sistémico de alendronato não interfere com a mineralização nem com a osteointegração dos implantes [65].

Alguns estudos têm avaliado a acção do alendronato como inibidor local de reabsorção óssea alveolar nos leitos cirúrgicos após cirurgias periodontais, cirurgias de enxertos ósseos e cicatrização dos seus defeitos após exodontias.

Para verificação do potencial deste medicamento, alguns autores fizeram exames radiográficos e análises histológicas e histomorfométricas. Um estudo realizado [66] baseou-se na observação do osso periférico após cirurgia de colocação de implantes revestidos com alendronato de sódio com o objectivo de avaliar o efeito do fármaco na regeneração óssea. Foram seleccionados implantes revestidos por hidroxiapatite e implantes maquinados, e cada um dos grupos foi dividido para a comparação, com e sem o uso do alendronato de sódio. Na ocasião, 48 implantes foram colocados imediatamente após extrações dentárias de pré-molares em cães de caça. Os resultados indicaram que o alendronato promoveu uma taxa de formação óssea maior e mais rápida. A aplicação local de alendronato resulta num aumento significativo da quantidade de osso na periferia dos implantes. A percentagem do osso perimplantar foi superior em ambos os módulos revestidos por alendronato de sódio. Entretanto, o factor mais influente na análise qualitativa do osso periférico foi o tipo de superfície do implante. Os implantes podem ser de superfície maquinada ou de superfície texturizada. Os implantes maquinados (lisos, implante clássico de Branemark) demonstraram maior quantidade de osso por área do que os implantes texturizados de hidroxiapatite. A

hidroxiapatite em contacto com os fluidos orgânicos forma uma capa de fosfato de cálcio, que tem propriedades osteocondutoras para a formação óssea e propriedades químicas e cristalográficas semelhantes à apatite óssea [66] .

Verificaram que em estudos experimentais em animais tratados com BF, houve uma melhoria na osteointegração em redor de implantes dentários, ao contrário dos resultados obtidos em seres humanos em que a OMIB se pode desenvolver. A grande inconsistência entre os resultados obtidos em estudos de experimentação animal e os dados disponíveis sobre a administração em pacientes pode ser devido a: a) a curta duração da medicação e do follow-up com BF em animais, onde uma melhoria da osteointegração foi encontrada e b) os poucos estudos disponíveis onde os implantes foram colocados no interior da cavidade oral, sendo este o único local descrito até ao momento em que a OMIB se pode desencadear [66].

O alendronato, que é um fármaco utilizado por via sistémica no tratamento da osteoporose, aumenta o volume ósseo pela supressão dos osteoclastos. Atentos à actividade de modulação da reparação óssea desse medicamento, muitos investigadores realizaram trabalhos, associando-o a uma maior qualidade da osteointegração [67].

O alendronato, na implantologia tem sido aplicado de forma sistémica, ou na forma de aplicação local. Grande parte dos trabalhos demonstrou haver maior e mais rápida formação óssea quando se associa esse medicamento (sistémico ou local) aos implantes dentários, não apresentando qualquer efeito prejudicial sobre a osteointegração . Da mesma forma, o alendronato pode contribuir para a recuperação de perdas ósseas periodontais ou perimplantares [67].

Actualmente, muito se tem investigado acerca de substâncias que possam aumentar o contacto entre o osso e o implante tais como as proteínas morfogénicas BMP-2 e 7, coral carbonato de cálcio (BioCoral), polimetilmetacrilato e osso mineral poroso (Bio-Oss) melhorando assim a osteointegração, tanto na superfície do implante como na modulação da reparação óssea. Essas proteínas são capazes de regenerar e remodelar o periodonto, incluindo o osso alveolar e o ligamento periodontal. O conhecimento dos factores que controlam a função osteoblástica é importante para estabelecer o sucesso da osteointegração. O controlo farmacogenético dos osteoblastos de forma a aumentar o conteúdo mineral à volta dos implantes pode oferecer a única vantagem clínica na

melhoria da osteointegração e na redução do tempo de espera para a aplicação da carga.
[68].

1.5. *Análise dos marcadores serológicos*

A remodelação óssea pode ser avaliada através da medição dos marcadores serológicos que indicam os níveis de reabsorção e deposição óssea, reflectindo a actividade do esqueleto humano. Avanços recentes na caracterização das células envolvidas no metabolismo ósseo e dos componentes extracelulares da matriz óssea, possibilitaram o desenvolvimento de métodos para a medição sérica ou urinária de novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Tais marcadores retratam a formação ou a reabsorção óssea. Os marcadores de formação óssea desenvolvidos até ao momento são produtos dos osteoblastos, enquanto que os marcadores de reabsorção são oriundos da matriz colagénica degradada pelos osteoclastos [69].

Os marcadores de formação óssea incluem a fosfatase alcalina específica do osso (FAL-O), uma enzima produzida somente pelos osteoblastos e essencial para a mineralização óssea. A osteocalcina (OC) também chamada de proteína GLA, é uma pequena proteína não-colagénica, específica do tecido ósseo e da dentina. Secretada por osteoblastos maduros, é primariamente depositada na matriz óssea recém-formada, sendo que apenas uma pequena fração entra na circulação. Apesar de estar depositada em quantidades significativas na matriz óssea, não é um marcador de reabsorção óssea, pois é totalmente destruída pela actividade osteoclástica.

A osteocalcina circulante tem uma semi-vida curta (< 1 hora) e é rapidamente eliminada pelo rim. A OC tem mostrado seguir um padrão circadiano e reflectir a formação óssea. As proteínas não-colagénicas produzidas pelos osteoblastos (OC e FAL-O) são os marcadores de formação óssea clinicamente mais sensíveis e específicos, podendo ser medidos no soro, plasma ou urina [69].

Os marcadores úteis de reabsorção óssea são geralmente produtos de degradação do colagénio. O N-telopeptídeo cross linked do colágeno tipo I (NTx) e o C-telopeptídeocross linked do colágeno tipo I (CTX) são produtos de degradação do colágeno tipo I, sendo medidos na urina e, atualmente, também no soro [69].

O CTX é utilizado para monitorizar o efeito da terapia que previne a reabsorção óssea em doentes com patologias ósseas e recentemente tem sido usado em doentes que vão ser submetidos a cirurgia oral, uma vez que os níveis séricos do CTX podem servir como elemento preditivo do nível de risco de desenvolver OMIB [70].

Para a avaliação do risco de desenvolvimento de OMIB, efectua-se então um exame laboratorial, designado de serum CTX teste (telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo I ou ICTP). Este exame avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise do colagénio tipo I [29]. É um método padrão para avaliação da osteoporose, não sendo completamente fiável no diagnóstico de osteonecrose, porque a diferença entre a precisão do exame (1%) e a taxa geral anual média da perda óssea pós-menopausa (1,2%) é tão pequena que requer a espera de um ano ou mais antes da densitometria poder confirmar as alterações na densidade óssea. Os marcadores químicos, tanto da urina como do sangue, constituem indicadores mais fidedignos e rápidos das alterações que ocorrem na reabsorção óssea [54].

Durante a reabsorção óssea, o colagénio dominante tipo I é degradado, libertando o telopeptídeo C-terminal conhecido como CTX ou CrossLaps. Em pacientes com um turnover ósseo aumentado, os níveis de CTX são elevados. Quando o turnover ósseo é diminuído por um BF, os valores de CTX são baixos [54].

É recomendado que os níveis de CTX sejam determinados antes do início do tratamento com BF, nomeadamente antes de se realizarem intervenções orais como a colocação de implantes ou extracções dentárias [9].

Marx et al utilizou pela primeira vez o teste CTX como indicador de risco de desenvolvimento da OMIB . Comprovou-se uma relação directa exponencial entre o tamanho do osso exposto e a duração da terapêutica com BF orais. Ficou estabelecido que valores menores que 100 pg/mL representavam um grande risco de OMIB; valores situados entre 100 a 150 pg/mL representam risco moderado; e valores superiores a 150 pg/mL, risco mínimo ou nulo. Recomenda-se que pacientes com valores de CTX inferiores a 150 pg/ml sejam vistos por um médico dentista ponderando a suspensão do fármaco por um período de 4 a 6 meses [54, 71]. Após este tempo, o teste deve ser repetido e se este valor continuar abaixo dos 150 pg/ml deve prolongar-se a suspensão durante 6 a 9 meses [29].

Num estudo recente, 348 pacientes foram avaliados acerca dos níveis de CTX. Desta investigação, os autores concluíram que o teste de CTX não prevê o desenvolvimento da OMIB para um paciente específico, mas identifica aqueles que estão numa zona de risco. Os autores também recomendaram que estes exames fossem realizados em centros em que hajam pacientes a administrar BF orais e endovenosos. Vale a pena salientar que nesse estudo a maioria das pacientes (215) eram mulheres com osteoporose, com uma média de 71 anos (+/- 16 anos) e a administrarem BF orais a longo prazo [70].

Em indivíduos sujeitos a terapia com BF orais, apenas uma pequena percentagem desenvolve osteonecrose dos maxilares. Recentemente, foi efectuado um estudo, de 215 doentes expostos a BF orais, todos eles sem osteonecrose. Dos 215 doentes, 194 fizeram extracções dentárias e 21 foram submetidos a tratamentos alternativos como terapias endodônticas. Apenas 1 dos doentes em que foram efectuadas extracções dentárias, apresentou valores de CTX de 126 pg/ml (risco moderado para Marx) desenvolvendo osteonecrose [72].

Este foi o primeiro estudo que permitiu fazer uma estimativa acerca do risco de desenvolvimento de osteonecrose em doentes sujeitos a terapia com BF orais. Concluíram que o risco de desenvolver osteonecrose após extracções dentárias em doentes sem a patologia é de 5,2 por 1000 doentes, ou seja, um risco mínimo [72].

Este autor também reportou os níveis de CTX em doentes com osteonecrose expostos a BF orais. Obteve valores elevados de CTX (70 para 1,391 pg/ml) associados à duração da terapia. Há evidência que após a descontinuação da toma de BF orais, os níveis de CTX decrescem significativamente, sugerindo o restabelecimento da função metabólica do osso associado hipoteticamente ao baixo risco de desenvolver osteonecrose.

Apesar dos diversos estudos existentes, ainda é necessário mais investigação para se chegar a um consenso por parte da comunidade científica e basear a prática clínica considerando os valores do CTX [72].

Será que o CTX é fiável no diagnóstico da OMIB?

Como já foi referido anteriormente, os marcadores biológicos servem para monitorizar clinicamente o efeito de terapia anti-reabsortiva, 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 [73].

Recentemente, estes marcadores têm sido considerados como potenciais elementos preditivos e influenciadores do prognóstico para o desenvolvimento de OMIB, principalmente antes de se realizarem extracções dentárias e colocação de implantes.

Apesar disso, o conhecimento acerca destes marcadores como testes preditivos da OMIB é ainda reduzido, não havendo um consenso por parte da comunidade científica em relação ao seu real valor clínico [73].

Em suma, o teste de CTX não é ainda fidedigno no diagnóstico de OMIB. Ele é apenas um complemento para averiguar e controlar o risco de desenvolvimento de osteonecrose durante o tratamento com BF [72].

CTX VS achados radiográficos

Segundo a maioria dos autores, o teste do CTX permite determinar o grau de supressão pelos osteoclastos e diagnosticar o risco de OMIB após cirurgias. Marx et al reportou que valores menores que 100 pg/ml estão associados a um elevado risco de OMIB, valores entre 100 e 150 pg/ml apresentam risco moderado e valores maiores que 150pg/ml risco mínimo, após cirurgias dentoalveolares [54].

Há diversos factores que interferem com os níveis de CTX tais como : a idade, o alcool, consumo de tabaco, sexo, terapia com determinados fármacos (corticosteróides), doenças (diabetes), actividade física e ciclo circadiano. Este teste deve ser efectuado em jejum de modo a minimizar a variação do CTX [55].

Num outro estudo avaliaram achados radiográficos e os níveis de CTX em 68 doentes com história de BF submetidos a extracções dentárias ou que foram diagnosticados com OMIB. Desses doentes, 26 com níveis de CTX menores que 150 pg/ ml que tinham

efectuado extracções dentárias tiveram uma correcta cicatrização. Também é sabido que o diagnóstico de OMIB nos estadios iniciais é difícil de efectuar através da análise radiográfica, contudo mais tarde existem algumas alterações evidentes como a presença de osteólise, osteoclerose, espessamento do LPD e sequestros ósseos [74].

Dos 55 doentes que fizeram avaliação radiográfica, 24 com OMIB exibiram um LPD espesso associado a extracções dentárias [74].

Os resultados deste estudo sugerem que o teste do CTX não pode prever a evolução da cicatrização pós-operatória, mas que alterações subtis no LDP representam um factor de risco no desenvolvimento de OMIB. Estes achados radiográficos (espessamento do LPD) podem sugerir uma alteração do tipo de bactérias, alteração da remodelação óssea, risco de infecções periodontais durante a quimioterapia e osteoporose, factores de virulência ou ainda a presença de biofilme. Além disso, o espessamento do LPD após extracções predispõe os doentes a desenvolver OMIB [74].

Este estudo concluiu, que a cicatrização em doentes que fizeram extracções dentárias ou que foram diagnosticados com OMIB apresentando valores baixos de CTX, é possível. Isto acontece, porque nos casos em que há suspensão da terapia com BF, os valores de CTX diminuem apenas 25 pg/ml por mês, não tendo um impacto significativo no diagnóstico. Nestes casos não foi realizado a análise do CTX previamente à colocação dos implantes, contudo não haveria alterações significativas Assim, o espessamento do LPD pode ser um indicador mais fidedigno que o CTX na avaliação do risco de OMIB [74].

1.6. Estratégias e Tratamento

A OMIB é uma complicação oral recentemente documentada, pelo que ainda não foram identificadas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes. O principal objectivo do tratamento, em pacientes com diagnóstico estabelecido de OMIB, é eliminar a dor, controlar a infecção nos tecidos moles e duros e minimizar a progressão ou ocorrência da necrose óssea [2, 15].

Podemos categorizar os pacientes sujeitos a tratamento com BF em diferentes estádios, em relação à ocorrência de OMIB: pacientes em risco, estadio 0, pacientes de baixo risco (I), de médio risco (II) e de elevado risco (III). Esta classificação é baseada na existência de exposição óssea/necrose na cavidade oral, sintomatologia e também presença ou ausência de infecção, em todos os pacientes que tomaram ou se encontram a tomar BF [3].

Os pacientes em risco, são aqueles que não têm osso necrótico/exposto aparente e que foram tratados com BF orais ou EV, não revelando qualquer tipo de sintoma quer doloroso quer infeccioso.

Os doentes no estadio 0 não têm evidência de necrose óssea e apresentam sinais ou sintomas clínicos ou radiográficos inespecíficos.

Os pacientes de baixo risco têm osso exposto necrótico, contudo estão assintomáticos e não têm evidência clínica de infecção (I).

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

Pacientes de elevado risco têm osso exposto necrótico com dor, infecção e fratura patológica ou fístula extra-oral (III) [42].

Todos os pacientes que se encontram no estadio 0, sem exceção, que vão iniciar a terapia com BF EV devem ser observados previamente por um médico dentista. Pacientes que tenham administrado BF orais nos últimos 3 meses devem igualmente submeter-se a uma avaliação dentária, apesar de a evidência apontar para uma baixa incidência de OMIB, antes dos 6 meses a contar do início da terapia com BF [75].

O uso de medicamentos para controlar a dor ou a infecção, podem estar indicados [2].

Aos pacientes no estadio I deve medir-se o tamanho da lesão e suspender os BF. Devem bochechar com clorhexidina (CHX) de 12 em 12 horas durante 15 dias. Se após 15 dias, o tamanho da lesão diminuir, continuar com CHX durante mais 15 dias. Caso contrário, aplicar o tratamento do estadio II. Se passado um mês houver melhoria ou já não houver lesão, sugerir a retoma do BF. Caso a lesão tenha aumentado com dor e sinais de infecção, aplicar o tratamento do estadio II [27, 47].

No estadio II, deve-se quantificar o tamanho da lesão. Recomendar, se for possível, a suspensão do BF. Higienização oral com CHX de 12 em 12 horas durante 15 dias. Administrar a antibioterapia oral de maneira empírica: amoxicilina associado ao cancro (875/125mg) de 12 em 12 horas, durante 15 dias. No caso de haver alergia à penicilina, administrar Levofloxacina 500 mg, uma vez por dia, durante 15 dias. Como alternativa, prescrever Azitrominica. Fazer anti-inflamatórios não esteróides (AINES) por VO (Nimesulida, 100mg, 2 id durante 6 a 7 dias). Após duas semanas deve ser feito um controlo: se houver uma diminuição do tamanho da lesão, passar ao tratamento do estadio I. Se houver persistência ou agravamento da sintomatologia, manter o mesmo tratamento antibiótico por mais 15 dias e solicitar estudo complementar (TAC). Controlar passado um mês. Se desapareceu a dor e os sinais de infecção, passar ao tratamento do estadio I. Promover, se a situação clínica o requerer, a retoma de BF, seguindo as normas de prevenção. Se houve persistência ou agravamento da sintomatologia, seguir o tratamento recomendado para o estadio III [2, 27].

No estadio III deve-se suspender os BF. Fazer antibioterapia oral e bochechos com CHX, seguindo as regras do estadio II. Eliminar o sequestro ósseo, e se for preciso, extrair os dentes sintomáticos, irrigar com CHX a 0,12% e encerrar o defeito com material reabsorvível. Fazer controlo passados 15 dias: se houver evolução favorável, suspender a antibioterapia oral e os AINES. Manter a CHX. Aplicar as normas de prevenção nos dentes remanescentes e controlar após 15 dias. Se houver uma evolução desfavorável, programar nova cirurgia, conservadora [3, 28].

Em circunstâncias graves com o fracasso de todas as medidas prévias, podem instaurar-se situações mais complexas e assim opta-se pela cirurgia sempre o mais conservadora possível [3,28].

No caso de ocorrer fractura patológica devemos remover tecido ósseo necrótico e aplicar placa de reconstrução. Se observarmos osteonecrose do bordo inferior, faremos ressecção em bloco e placa de osteosíntese evitando enxertos. No caso de apresentar fístula extra-oral é recomendável o desbridamento cirúrgico, eliminando áreas de osteonecrose que produzam irritação da mucosa [2, 27].

As biópsias não são recomendadas, com excepção dos casos em que há uma forte suspeita de presença de metástases ósseas. Pode ser benéfica a utilização de uma

protecção removível em acrílico ou em material termo-moldável para proteger os locais de osteonecrose [14].

1.6.1. Tratamento com oxigénio hiperbárico

O tratamento com oxigénio hiperbárico, no tratamento da osteonecrose, tem cerca de 30 anos de experiência. Contudo, ainda estão a ser dados os primeiros passos no tratamento da osteonecrose associada aos BF. Ocorre aumento da quantidade de oxigénio presente no sangue, permitindo assim uma maior oxigenação no sangue e consequentemente dos tecidos periféricos [76] .

Outros autores afirmam que há redução do edema e inflamação, mobilização de células estaminais e moderação do efeito de supressão do turnover ósseo causado pelos BF.

Os resultados de alguns estudos recentes, são animadores, na utilização do oxigénio hiperbárico, coadjuvante com tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, demonstrando algumas melhorias na cicatrização da ferida e nos índices de dor a longo prazo. Contudo, a sua eficácia como tratamento único para a OMIB ainda não foi comprovada [76].

2. Objectivos

Avaliar os insucessos em implantologia em doentes submetidos a tratamento com BF, procedendo à sua caracterização clínica e à valorização da história clínica e dos novos métodos de diagnóstico bioquímico quer no diagnóstico precoce desta patologia, quer na definição do prognóstico envolvendo a sua evolução e a definição das respectivas abordagens terapêuticas.

3. Materiais e Métodos

Estudo observacional de uma amostra de duas doentes da Clínica Universitária da Universidade Católica de Viseu, uma dos quais com osteoporose e outra que teve patologia oncológica da mama. A primeira fez terapia com BF orais, enquanto que a segunda doente faz terapia com zoledronato, um potente BF endovenoso, após a colocação dos implantes.

Ambas foram seguidas na Clínica Universitária da Universidade Católica de Viseu, onde foram monitorizadas no âmbito da disciplina de Medicina Oral.

A doente com patologia da mama foi submetida à colocação cumulativa de implantes, contudo houve insucesso de um dos implantes, na zona da hemimaxila esquerda, havendo uma comunicação oro-antral na zona do 26. Em relação à doente com osteoporose, verificou-se fractura patológica da hemimandíbula direita.

Foi feita uma recolha de dados. Realizou-se história clínica e concomitante análise hematológica, clínica e imagiológica da existência de processos de osteonecrose espontâneos, relacionados com trauma, patologias e tratamentos anteriormente efectuados.

Após o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares induzida por BF, as doentes foram tratadas na tentativa da resolução desta complicação.

Foram apresentadas várias considerações sobre a epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, características clínicas e métodos de diagnóstico da OMIB, com particular incidência nos aspectos potencialmente relevantes para a realização de procedimentos implantológicos na cavidade oral. A recolha, análise e documentação dos dados teve em conta a adopção dos critérios sugeridos por Migliorati et al. [55]:

- 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 o 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.

Foi feita uma pesquisa bibliográfica numa base de dados de artigos médicos tais como a Pubmed e o Repositório da Universidade Católica Portuguesa. A pesquisa foi efectuada entre os anos de 2001 e 2012, em revistas científicas de língua inglesa, espanhola e portuguesa. Apenas serão seleccionados artigos do tipo Randomized Controlled Trial, Reviewe Case Reports.

4. Casos Clínicos

Caso Clínico 1

1ª Consulta-História Clínica e Diagnóstico- 24-01-2012

Identificação do doente

Nome: B.F.E

Processo Clínica Universitária: 23007

Data de nascimento: 30-11-1948 (63 anos)

Sexo: Feminino

Profissão: Reformada

Anamnese

Motivo da consulta: abscesso submandibular; “dor latejante” em Setembro de 2011

Data Início Sintomas: Agosto de 2011

Localização: Hemimandíbula direita

Irradiação: Na zona canina e pré-molar, região submandibular direita

Intensidade: Muito forte

Duração: Constante

Evolução: Crónica

Frequência: Desde o início da sintomatologia a dor ocorreu diariamente

Antecedentes Pessoais Gerais

História Médica Actual

A doente visita regularmente o médico de família para controlar a bronquite crónica e a hipertensão.

Em Outubro de 2004, após diagnóstico de osteoporose, iniciou terapia com BF orais. Administrou alendronato, 70 mg de mês a mês, sendo esta terapia supensa em Janeiro de 2012.

Teve uma tromboflebite numa perna em Maio de 2011.

Refere que nas últimas análises bioquímicas não foram encontrados valores anormais. Os valores da tensão são: sistólica 13 mmHg, diastólica 8 mmHg.

Encontra-se a realizar terapia com os seguintes fármacos:

- Pravastatina 20 mg, 1 comprimido por dia;
- Valsartan + Hidroclorotiazida 60/12, 5 mg, 1 comprimido por dia;
- Anafranil, 25 mg;
- Brometo de tiotrópio 18 µm por inalação (S.O.S);
- Budesomida + Formoterol (S.O.S);
- Celocoxib 200 mg (S.O.S).

Em 2008, num consultório privado, a doente foi submetida à colocação de 2 implantes, um na hemimandíbula esquerda e outro na hemimandíbula direita na zona submentoniana. Estes implantes tinham como função sustentar a prótese mandibular inferior para melhorar a retenção da mesma.

Em Setembro de 2011, após insucesso do implante da hemimandíbula direita, foi colocado outro implante no mesmo sítio, desencadeando-se um abscesso e períodos de sintomatologia muito fortes.

Procedeu-se à remoção do implante e raspagem do osso após RX, tendo sido administrado antibiótico em consonância com analgésicos de forma a diminuir a infecção e as dores.

A doente compareceu à consulta de medicina oral da Clínica Universitária da Universidade Católica de Viseu no dia 24-01-2012, referenciada por uma colega do privado, com um abscesso na zona da hemimandíbula direita. Desde logo, o diagnóstico inicial era sugestivo de OMIB, havendo um foco de osteonecrose com fractura patológica da hemimandíbula direita.

Foi medicada com antibiótico durante 7 dias.

Após redução do processo infeccioso, foi efectuada sequestromia e curetagem da respectiva zona em Fevereiro de 2011.

História Dentária

Doente refere que desde que tem a lesão aplica gel de clorhexidina (CHX), faz bochechos com eludril.

Escova a arcada superior 2 vezes ao dia.

Exame clínico

Exame Extra-Oral

Apresentava edema na região submentoniana direita, doloroso à palpação. Também referia dificuldade na abertura bucal, apresentando trismus e dificuldade em deglutir.

Exame Intra-oral

As gengivas apresentavam-se edemaciadas.

No 4º quadrante observava-se tecido ulcerado, delimitado por tecido de granulação.

Exames complementares

Exames radiológicos: Ortopantomografia

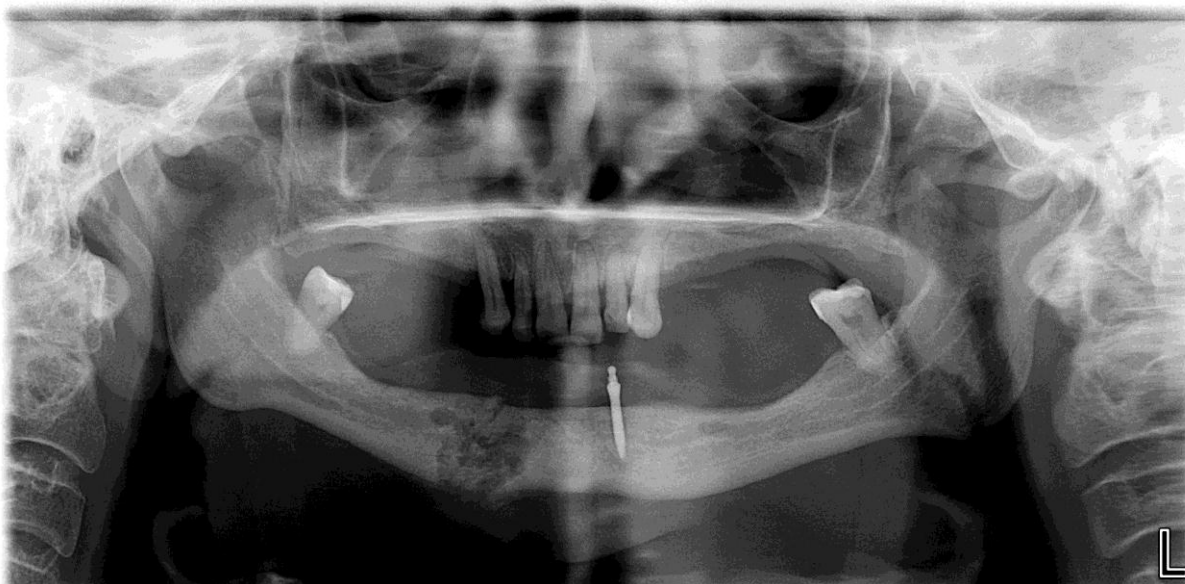


Figura 4- Ortopantomografia realizada na 1ª consulta a 24-01-2012

Descrição dos procedimentos efectuados

Realizou-se a história clínica completa, exame extra-oral e intra-oral, exames hematológicos, exames radiográficos auxiliares de diagnóstico.

Radiograficamente detectou-se um extenso processo osteolítico coincidente com osteonecrose dos maxilares induzida por BF.

A doente referia dor, dificuldade em abrir a boca e apresentava um processo inflamatório ulcerado bem como um abscesso com supuração.

Prescreveu-se inicialmente amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), um comprimido de 8 em 8 horas e metronidazol (250 mg), 1 comprimido de 6 em 6 horas durante 7 dias. Clorohexidina 0,12%, 3 vezes ao dia após realização de higiene oral e bochechos com eludril.

Agendou-se nova consulta para 31-01-2012.

2ª Consulta- Controlo da lesão- 31-01-2012

A doente apresentou-se na consulta com diminuição da infecção.

Agendou-se nova consulta para dia 7-02-2012

3ª - Biópsia Consulta - 07-02-2012

Após anestesia local removeram-se os sequestros ósseos na zona da lesão com pinça goiva e regularização óssea com broca esférica montada em peça de mão e suturou-se.

Envio da peça operatória para estudo anatomopatológico.

4ª Consulta-17-02-2012

Remoção de pontos. Ferida cicatrizou por 1ª intenção sem qualquer sintomatologia álgica. Relatório anatomo-patológico confere osteomelite aguda compatível com osteonecrose dos maxilares induzida por BF.

Foi prescrito antibiótico amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), 1 comprimido de 12/12 horas.

5ª Consulta- Controlo- 05-03-2012

Controlo. Ferida cicatrizada por 1ª intenção. Antibioterapia durante mais uma semana.

6ª Consulta- Ortopantomografia-27-03-2012

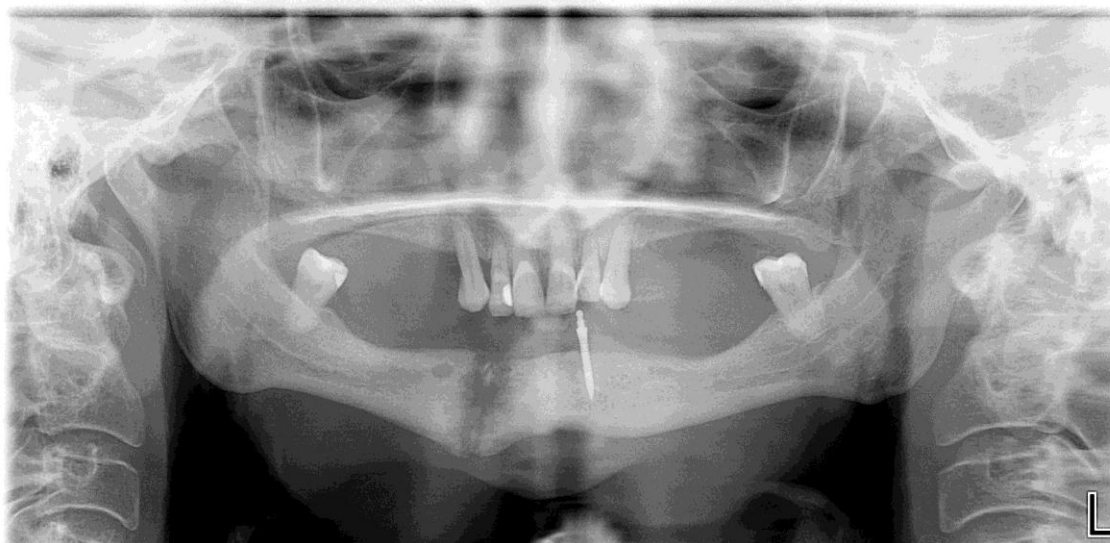


Figura 5-Ortopantomografia de controlo da OMIB realizada a 27-03-2012

Observa-se evolução favorável, havendo regeneração do osso na hemimandíbula direita

7ª Consulta- Recolha de sangue para análise- 02-04-2012

Foi feita recolha de sangue para verificar a existência de correlação entre os resultados dos marcadores bioquímicos e de reabsorção ósseos com a acção dos BF e o desenvolvimento de osteonecrose.

O objectivo é saber se os marcadores bioquímicos da remodelação óssea podem ser considerados como factores preditivos e utilizados como diagnóstico precoce da OMIB, em doentes com osteoporose ou oncológicos.

Os resultados das análises encontram-se descritos mais à frente.

8ª Consulta- Ortopantomografia- 05-06-2012

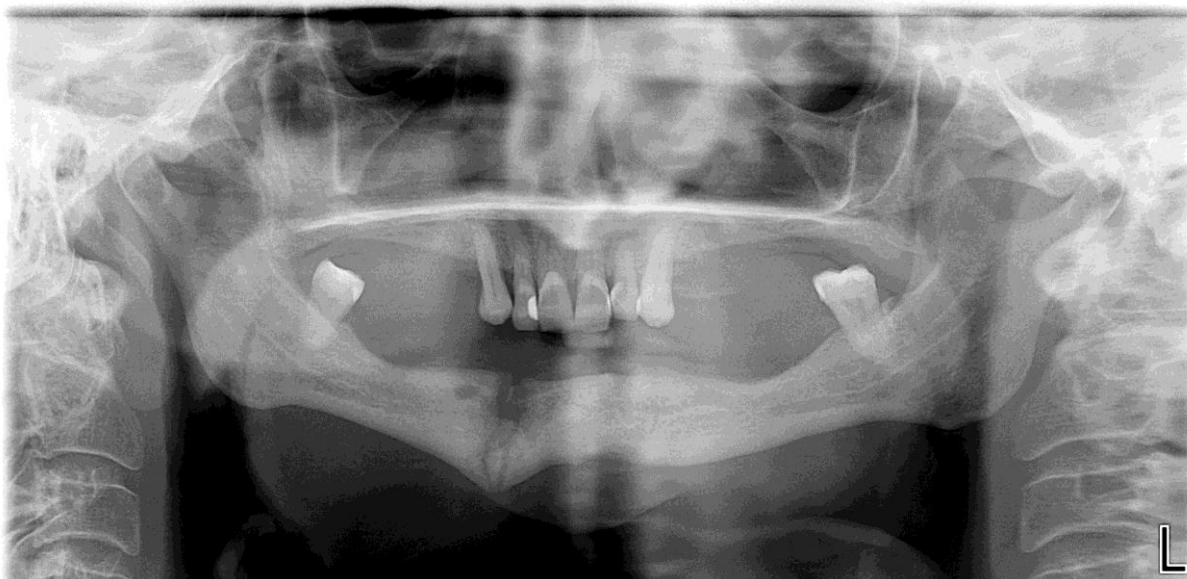


Figura 6-Ortopantomografia de controlo realizada a 05-06-2012

Desde Março até à data pode-se observar a regeneração da maior parte do osso mandibular.

9ª Consulta- aspecto da lesão- 13-07-2012



Figura 7-aparência da lesão já cicatrizada

Caso Clínico 2

1ª Consulta- História Clínica e Diagnóstico

Identificação do paciente

Nome: M.F.C.O

Processo Clínica Universitária: 15740

Data de nascimento: 29-09-1960 (48 anos)

Sexo: Feminino

Profissão: Professora

Anamnese

Motivo da consulta: tratar da boca

História Médica Actual

Visita regularmente o médico oncologista devido a tumor maligno na mama diagnosticado em Agosto de 2011. Realizou tratamentos de quimioterapia e de radioterapia durante 8 ciclos.

Em Dezembro de 2011 iniciou terapia com BF. Administrou zoledronato de 28 em 28 dias, tendo suspenso a terapia em Fevereiro quando foi efectuada a cirurgia ao tumor da mama. Voltou a administrar zoledronato em Julho de 2012.

A doente compareceu na clínica universitária para tratar da boca. Foi realizada uma endodôncia do 35 no dia 11-12-2009.

Foram colocados diversos implantes entre Fevereiro e Julho de 2011, havendo insucesso do 26. Surgiu posteriormente nessa zona uma comunicação oro-antral com cerca de 5 mm de diâmetro.

Foi removido o implante correspondente ao 26, em Dezembro de 2011 e posteriormente o 25.

História Dentária

Doente refere que desde que tem a lesão, escova várias vezes os dentes, aplicando gel de clorhexidina na zona, evitando o agravamento da mesma.

Exame Clínico

Extra-Oral

Doente com postura e marcha normal.

Intra-oral

Exame Dentário

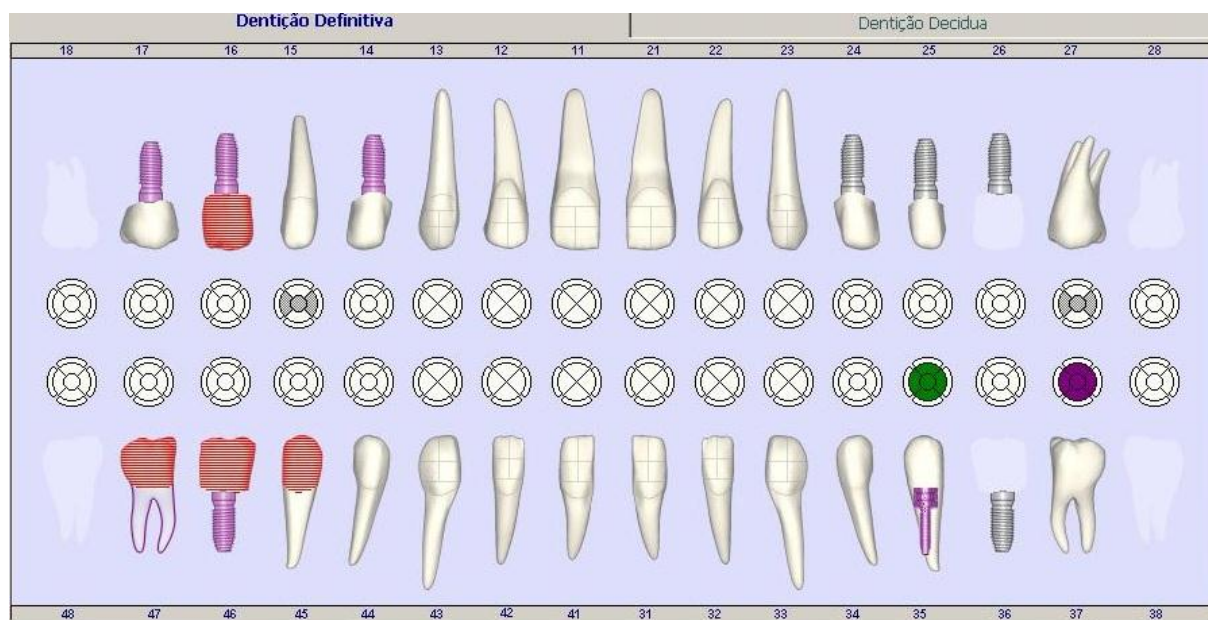


Figura 8- Odontograma

Exames Complementares

Exames radiológicos: Ortopantomografia 9-2-2011

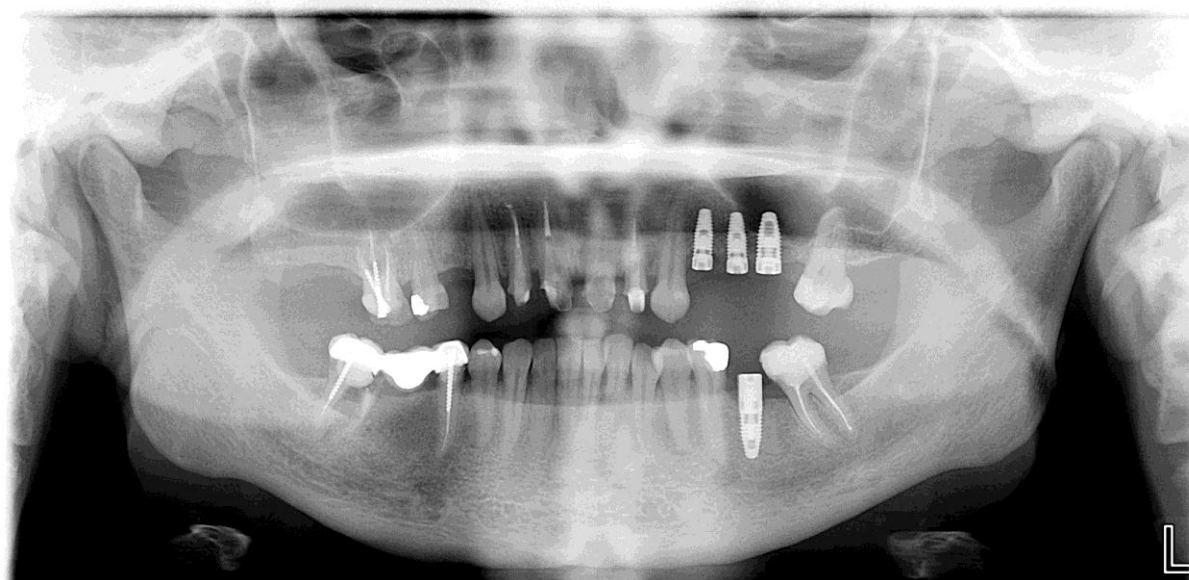


Figura 9- ortopantomografia realizada a 9-2-2011

Descrição de procedimentos realizados

1ª consulta - 11-12-2009

Realizou-se a história clínica completa, exame extra e intra-oral, exames hematológicos e radiográficos auxiliares de diagnóstico.

Foi feita endodoncia do dente 35 e restauração directa de duas faces do mesmo dente.

2ª consulta - 26-02-2010

Realizou-se coroa metalo-cerâmica do dente 47.

3ª consulta - 9-02-2011

Foi feita extracção do dente 16 e 47. Seguidamente foram colocados implantes sucessivos na hemimaxila direita no lugar do 14, 16 e 17. Posteriormente também foram colocados implantes na hemimaxila esquerda no lugar do 24, 25 e 26 bem como no local do 36 e 46. Colocou-se biooss e fez-se elevação do seio maxilar.

Agendou-se nova consulta para dia 29-06-2011 para controlo.

4ª Consultas – Controlo - 29-06-2011 e 24-07-2011



Figura 10- Ortopantomografia

Foi feita ortopantomografia onde se pode observar a osteointegração dos implantes cumulativamente colocados anteriormente.

5ª Consulta - 30-12-2011

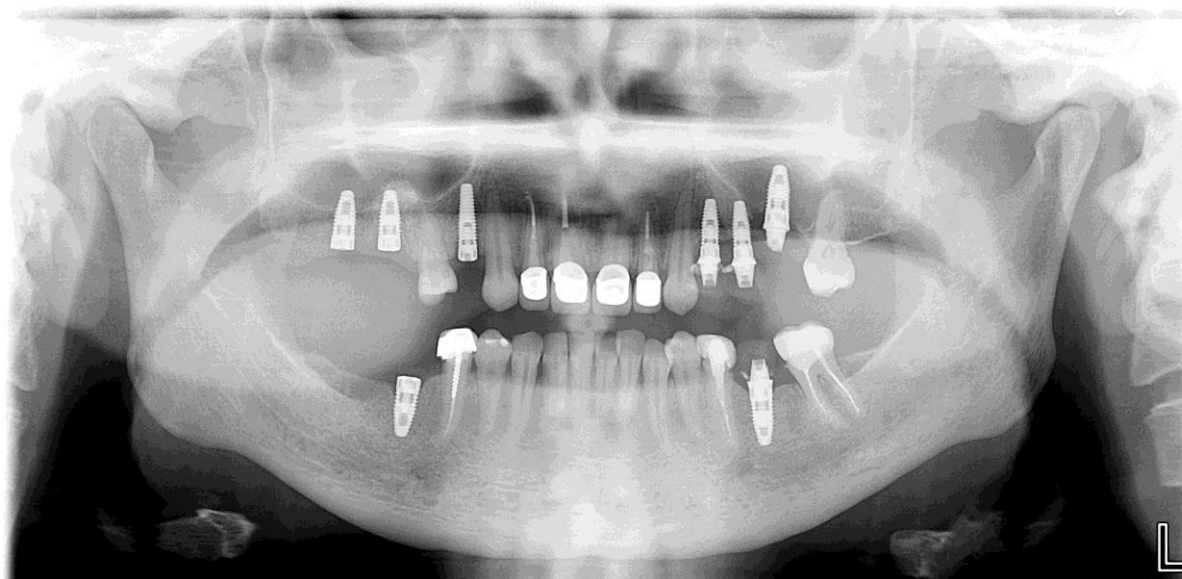


Figura 11- Ortopantomografia realizada a 30-12-2011

Doente apresenta-se na consulta com uma comunicação oro-antral na zona da hemimaxila esquerda molar, referindo dor. Pode verificar-se através da ortopantomografia a migração do implante no local do 26 e rarefacção do osso.

Após anestesia local procedeu-se ao explante do implante na região do 26 .

Fez-se cirurgia de retalho para encerramento da comunicação oro-antral e sutura.

6ª Consulta - 06-01-2012

Foi efectuada a remoção dos pontos. A ferida estava em fase de cicatrização por 2ª intenção sem qualquer sintomatologia. Prescreveu-se amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), 1 comprimido de 12/12 horas.

7ª Consulta - 13-03-2012

Mantém-se a comunicação oro-antral com 5 mm de diâmetro.

8ª Consulta - 02-04-2012

Recolha de sangue para estudo

9ª Consulta - 08-06-2012

Foi feito novo retalho vestibular para encerramento da comunicação oro-antral. Prescrição de amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), ibuprofeno 400 mg e paracetamol 1g.

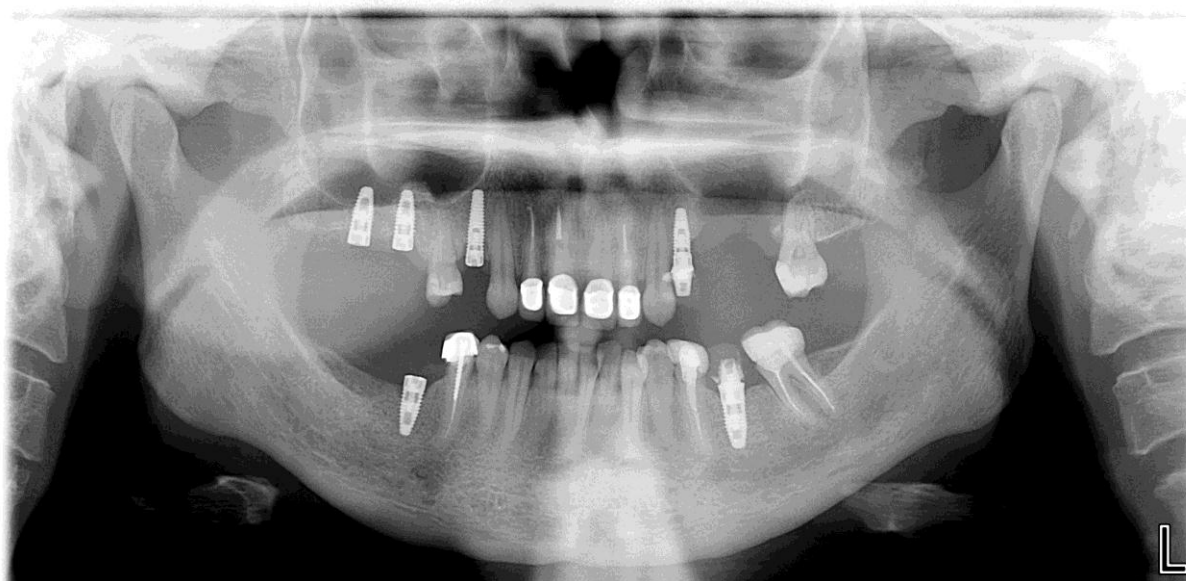


Figura 12- Ortopantomografia realizada a 08-06-2012

10ª consulta - 23-06-2012

Remoção dos pontos.

A comunicação oro-antral está praticamente encerrada.



Figura 13- loca cirúrgica após remoção da sutura



Figura 14- loca cirúrgica após remoção da sutura. Alguma acumulação de placa bacterina

11ª consulta - controlo-12-07-2012



Figura 15- Fístula extra-oral encerrada



Figura 16- Fístula extra-oral encerrada (outra perspectiva)

Consulta de controlo.

Encerramento completo da comunicação oro-antral.

Tabela III. Resultados das análises serológicas

Valores Análises	M.F.C.O	B.F.E	Valores referência
Fosfatase Alcalina	45	65	30-120 U/L
Creatinina	0,5	0,7	0,55-1,02 mg/dl
Cálcio	4,9	4,9	8,8-10,6 mg/dl
Fósforo	4,7	3,8	2,7-4,5 mg/dl
Magnésio	1,6	1,59	1,6-2,6 mEq/l
Sódio	138	138	135-145 mEq/l
Potássio	4,7	4,4	3,5-5,5 mEq/l
Cloretos	104	102	98-107 mmol/L
Vitamina D	13	20	30-60 ng/ml
Osteocalcina	12,2	8,8	15-46 ng/ml
PTH	39	29,1	12-72 pg/ml
IGF	388	196	75-212 ng/ml

 Valores normais

 Valores diminuídos

Tabela IV- Apresentação dos casos clínicos

Doente	MFCO	BFE
Idade	48	63
Sexo	F	F
Patologia inicial	Cancro da mama	Osteoporose
Bifosfonato	Zoledronato	Alendronato
Duração da terapia	4 meses intercalados	9 anos seguidos
Dose/Frequência	28/28 dias	70 mg/ mensalmente
Estadio da osteonecrose	3	3
Zona da osteonecrose	Hemimaxila esquerda Zona do 25 e 26 (comunicação oro-antral com 5 mm de diâmetro)	Hemimandíbula direita (zona canina)

Análise dos resultados

Mediante as análises de ambas as doentes, com excepção do Ca^{2+} (4,9) e da vitamina D (20), os marcadores de reabsorção óssea, tais como a fosfatase alcalina, osteocalcina e PTH estavam normais. Foi feito um estudo que sugere que o mecanismo fisiopatológico da osteonecrose pode envolver uma interacção entre os BF e os défices de vitamina D, comprometendo a homeostasia do esqueleto e do sistema imunitário, o que vai de encontro aos dados analíticos observados em ambas as doentes, com valores de

vitamina D diminuídos. Também concluíram que os doentes que exibiam elevados níveis de PTH e de vitamina D diminuída em tratamento com BF poderiam desenvolver OMIB [87].

De acordo com o quadro clínico das doentes e verificando que a doente com cancro da mama também apresenta valores de Ca^{2+} e de vitamina D diminuídos, pode-se sugerir que esta possa também sofrer de osteoporose. Contudo, seriam necessários mais dados para confirmar a doença, tal como o exame de densitometria [87].

Noutro estudo foram analisados os marcadores serológicos de 4 mulheres. Duas delas tinham administrado zoledronato no tratamento do cancro da mama e outras duas alendronato devido a osteoporose. Os marcadores ósseos estavam dentro dos padrões normais, tal como em ambos os casos clínicos estudados, com excepção da hormona paratiróide intacta, a qual estava ligeiramente elevada num caso de cancro da mama metastático (177 pg / mL). Uma vez que os ossos maxilares têm um maior aporte sanguíneo e uma elevada taxa de turnover ósseo, os BF concentram-se na mandíbula e na maxila. Esta concentração anatómica dos BF pode causar osteonecrose exclusivamente nos ossos maxilares, o que dá consistência aos valores séricos ósseos encontrados, que se apresentam normais em pacientes com OMIB, tal como aconteceu nos dois casos clínicos estudados [88].

Um estudo realizado recentemente teve como objectivo avaliar os níveis séricos dos marcadores de remodelação e reabsorção ósseos em doentes com OMIB. Verificaram-se níveis elevados de osteocalcina no grupo de doentes com neoplasia da mama e da próstata, quando comparados com o grupo de doentes com osteoporose. Isto sugere que existe uma intensa actividade osteoblástica em doentes com cancro, possivelmente relacionado com metástases ósseas. Os valores de osteocalcina encontrados nos 2 casos clínicos estão dentro dos valores normais, o que de acordo com o que foi supra-mencionado, poderia sugerir a ausência de metástases no caso clínico 2. Apesar de existirem diversos estudos, os marcadores bioquímicos da remodelação óssea não podem ser considerados como factores preditivos da OMIB em doentes com osteoporose ou oncológicos, sendo necessário mais investigação nesta área [89].

Como já foi referido anteriormente, a PTH contribui para a fixação de Ca^{2+} nos ossos. Quando esta hormona está aumentada no sangue, há actividade dos osteoclastos, pelo

que ocorre destruição óssea. Assim, há passagem de Ca^{2+} do osso para o sangue, o que faz aumentar estes valores no mesmo.

Neste caso, uma vez que a PTH está dentro dos valores normais pode não ter havido estimulação da actividade osteoclástica, não estando os valores de Ca^{2+} aumentados, verificando-se até que estão diminuídos. Esta diminuição da calcémia, para além de estar associada aos valores deficitários da vitamina D (responsável pela mineralização óssea), pode também estar associada a uma remodelação óssea.

Por outro lado, se os BF bloqueiam a actividade dos osteoclastos, não há destruição de osso, permanecendo o Ca^{2+} no tecido ósseo. Deste modo, os valores de calcémia diminuem, o que coincide com os valores de Ca^{2+} encontrados.

5. Discussão

5.1. Doentes submetidos à colocação de implantes que tomaram ou tomam BF EV e Orais

Não existem recomendações específicas e absolutas que contra-indiquem a colocação de implantes intra-ósseos nem está demonstrada qualquer relação entre a colocação dos mesmos correctamente osteointegrados e a ocorrência de OMIB. A colocação previamente à terapia com BF EV não é recomendada se a osteointegração não for concluída até à administração da primeira dose deste fármaco.

Segundo alguns autores, o sucesso dos implantes em pacientes a tomar BF é cerca de 100%. Nesse estudo, foram feitos 102 implantes em pacientes que tomaram BF durante 3 anos e não houve evidência de infecção, dor ou necrose do osso. Concluiu-se que o insucesso dos implantes é baixo em pacientes a tomar BF orais, contudo devido aos poucos estudos ainda existentes nada se pode concluir. Deve-se informar o paciente sobre os riscos de possível insucesso dos implantes e o eventual aparecimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes a tomar BF [77].

A utilização de implantes na maxila e na mandíbula é hoje em dia um procedimento de eleição no que diz respeito à reposição de dentes ausentes. Nos últimos anos houve um aumento deste número e a maioria das pessoas submetidas à colocação de implantes têm mais de 65 anos de idade. Patologias que envolvem uma elevada reabsorção óssea tais como a osteoporose e outras doenças osteodegenerativas são comuns nesta idade [78].

Apesar de apresentarem uma taxa de sucesso bastante elevada, existem algumas condições e limitações, sejam elas sistémicas, funcionais ou anatómicas, que levam à diminuição dessa mesma taxa ou até mesmo à contra-indicação para a colocação dos mesmos. Pacientes com idade superior a 65 anos de idade, administração concomitante de corticosteróides constituem factores de risco para a colocação de implantes [28].

Os doentes medicados com BF que se vão submeter à colocação de implantes orais necessitam de um minucioso diagnóstico e uma avaliação cuidada antes de ponderar a sua colocação. O risco de desenvolver OMIB em doentes sob terapêutica com BF está presente [28].

Num outro estudo efectuado, foi referido que quando a osteonecrose dos maxilares é induzida pelos BF aliada à colocação de implantes constitui um grave problema. Segundo este autor, esta condição clínica não é na verdade uma osteonecrose, mas uma osteomelite em que o osso que contém BF, provavelmente não pode ser reabsorvido rapidamente para promover a cura da lesão. Em implantes dentários revestidos, apenas o osso adjacente ao implante que contém BF poderia ser removido, juntamente com o implante, se necessário [79].

Este efeito secundário pode criar complicações ao paciente podendo mesmo levar à perda dos implantes, tal como vamos ver à frente nos 2 casos clínicos estudados. Fazer uma anamnese e história médica do doente cuidadas, uma análise da terapêutica com BF em relação ao tempo, potência, tipo de BF (não azotados/azotados) e modo de administração, é preponderante para avaliar a viabilidade do tratamento.

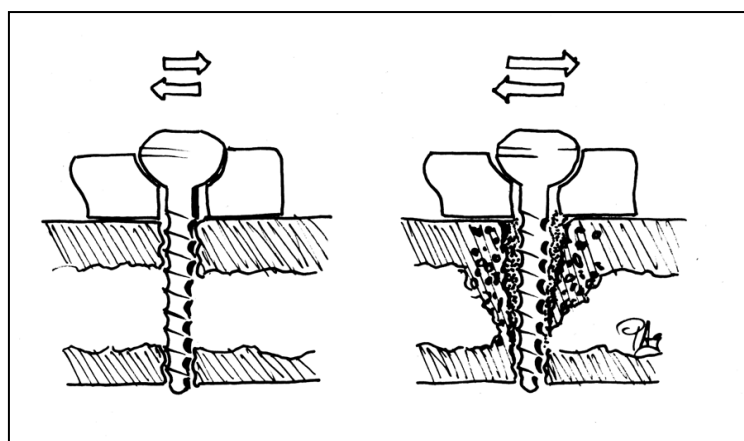


Figura 17. Observação da microinstabilidade de um parafuso conduzindo à reabsorção óssea à volta do implante [79].

5.2. *Diagnóstico dos sinais e sintomas de OMIB*

Exame clínico

No decorrer da colocação dos implantes referido anteriormente, houve insucesso dos mesmos e desenvolveu-se uma lesão de osteonecrose dos maxilares induzida por BF.

Na amostra clínica analisada foi diagnosticada OMIB em ambas as doentes (caso clínico 1 e 2). As duas enquadravam-se nos critérios de inclusão da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. As doentes realizavam ou tinham realizado terapia com BF, não tinham sido submetidas a qualquer tratamento de radioterapia da cabeça ou pescoço e havia osso exposto por mais de 8 semanas [33][69].

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons sugeriu um sistema de classificação da OMIB, tendo sido adoptado nos casos clínicos analisados. Neste sistema de classificação, os doentes são agrupados em diferentes estadios, tendo em conta o nível de risco clínico e os sinais e sintomas que apresentam [2].

O diagnóstico de OMIB é inicialmente baseado na história clínica e no exame clínico do doente, tal como foi efectuado nos 2 casos clínicos. Na maioria das vezes, os doentes apresentam exposição de osso necrótico, variando de poucos milímetros a áreas maiores, podendo permanecer assintomáticos durante semanas, meses ou anos. No caso clínico 1, não se consegue saber ao certo há quanto tempo se iniciou a lesão, uma vez que o diagnóstico só foi efectuado quando a osteonecrose já se apresentava num estadio muito avançado [8].

O diagnóstico clínico da OMIB é realizado na maioria das vezes com base na inspecção visual e/ou aparência radiográfica, recorrendo-se para isso a radiografias periapicais, ortopantomografias e às tomografias computadorizadas, tal como foi efectuado em ambos os casos clínicos.[27]. Perante a suspeita de OMIB, deve ser efectuado um correcto diagnóstico diferencial, para exclusão de outras patologias como quistos, tumores e metástases.

A biópsia deve ser realizada se houver suspeita de doença com metástases e parte do material pode ser enviado para cultura microbiológica [49]. Nos casos clínicos avaliados realizou-se inspecção visual e efectuaram-se radiografias pariapicais e panorâmicas. Foi feita biópsia no caso clínico 1.

Clinicamente, os doentes com OMIB apresentam osso exposto com mucosa irregular esbranquiçada, variando de alguns milímetros a vários centímetros, encontrando-se cercada de tecido mole eritematoso inflamado. Pode ocorrer infecção com supuração bem como dificuldade em engolir e parestesias quando há grandes destruições ósseas, como ocorreu no caso clínico 1, em que a doente apresentava dificuldade na abertura bucal. Além de trismus, no caso clínico 1, a doente apresentava dor e havia a presença de tecido ulcerado, o que antes de efectuar a biópsia, nos levou à suspeita de OMIB por serem sinais/sintomas patognomónicos característicos da lesão [12, 55].

Em ambos os casos analisados, o estadio em que se enquadravam é o 3. No caso 1, era visível na radiografia a presença de fractura patológica da hemimandíbula direita enquanto no caso 2 se verificou uma comunicação oro-antral com cerca de 5 mm de diâmetro após colocação de implante na zona do 26. Nesta fase avançada (caso 1) observou-se na ortopantomografia uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical, perda de trabeculação esponjosa e de densidade óssea. O relatório anatomo-patológico confirmou o diagnóstico de osteomelite aguda compatível com osteonecrose dos maxilares induzida por BF [90].

No caso 2, a nível radiográfico verificou-se rarefacção na zona do 26 e migração do implante.

É preciso salientar que o correcto diagnóstico inicial é essencial, correndo-se o risco de ao realizá-lo numa fase já tardia, a OMIB se encontrar numa fase clínica muito avançada. Isto aconteceu com a doente do caso clínico 1, em que chegou à Clínica Universitária com um abscesso com supuração que já durava há meio ano e uma fractura patológica da hemimandíbula direita, que deveria ter sido detectada radiograficamente nas fases iniciais.

Assim, quando se está perante um quadro de OMIB, podem ser verificados diferentes sinais e sintomas como dor, edema, eritema, exsudado da mucosa, ulceração dos tecidos moles, supuração, presença de fístulas e mobilidade dentária [14].

Os sinais e sintomas mais comuns da OMIB bem como os identificados nos casos clínicos analisados figuram na tabela V.

Tabela V- Sinais e sintomas que podem ocorrer num caso de OMIB (adaptado de Coelho et al [14])

Sinais e Sintomas da OMIB	<i>Caso Clínico 1</i>	<i>Caso Clínico 2</i>
Ulceração	✓	
Osso exposto	✓	✓
Dor	✓	✓
Eritema		
Supuração	✓	✓
Abcesso com supuração	✓	
Fístula com supuração		
Trismus	✓	
Mobilidade dentária		
Disgueusia		
Parestesia		
Edema		
Imagem radiográfica variável	✓	✓

Exame histológico

No caso 1 em que se realizou a remoção dos sequestros ósseos, foram enviados para exame anátomo-patológico, de forma a confirmar o diagnóstico inicial sugestivo de OMIB.

Histologicamente, esta patologia caracteriza-se pela presença de um extenso infiltrado inflamatório, deiscência tecidular, hipoceluridade, zonas de litíase visíveis nos exames radiográficos e osteíte condensantes, características coincidentes com o resultado da biópsia efectuada no caso clínico 1 [82].

No que concerne à histologia, a OMIB é similar à ORN (osteorradiçãonecrose). Contudo, na ORN estão presentes áreas de tecido necrosado com ninhos de osso vivo e o efeito antiangiogénico é mais evidente. No exame histológico em lesões de OMIB, são visíveis, como se verificou, áreas de inflamação compostas por um infiltrado celular e a presença de células inflamatórias de predomínio polimorfonucleado. Foi encontrado também tecido ulcerado com envolvimento de osso, delimitado por tecido de granulação, que se enquadra na lesão por BF. [8,82].

Cirurgia dento-alveolar

Vários procedimentos odontológicos desencadeiam o aparecimento de osteonecrose dos maxilares, destacando-se a cirurgia dento-alveolar como as extracções dentárias, tratamentos periodontais, cirurgia pericapical, colocação de implantes, entre outras. A anatomia local e as patologias orais também estão implicadas [15].

Foi efectuada um estudo cujo objectivo foi confirmar a eficácia do factor de crescimento PRGF em doentes a tomar zoledronato que necessitavam de extracções dentárias, ou seja, doentes que poderiam desenvolver osteonecrose dos maxilares induzida por BF após cirurgia. Foram utilizados factores de crescimento após as extracções dentárias, já que estes aceleram a regeneração óssea alveolar promovendo a angiogénese que como é sabido, fica comprometida devido à acção dos BF. Os critérios de inclusão tidos em conta foram: a terapia com BF EV e os elementos dentários

comprometidos. Todos os doentes que tomavam BF EV tinham patologias oncológicas tais como cancro da mama, carcinoma da próstata, ovários e mieloma múltiplo [34].

O estudo baseou-se em 176 doentes (75 do sexo masculino e 101 do sexo feminino) a administrar BF EV com necessidade de extracções dentárias, com idades compreendidas entre os 44 e os 83 anos de idade. Todos eles tomaram zoledronato durante 21 dias. Foram divididos em dois grupos: 91 tratados com o factor de crescimento após as extracções e 85 doentes que não foram tratados com o factor de crescimento. Num total foram efectuadas 542 extracções [34].

Após o follow-up não foram encontrados em nenhum dos grupos de controlo quaisquer complicações intraoperatórias. 5 dos doentes que apresentaram lesões de osso exposto com menos de 0,5 mm de diâmetro, eram doentes com história de mieloma múltiplo a tomar zoledronato há mais de um ano. Verificou-se uma incidência entre 0,8 e 1,2 % de osteonecrose em doentes a fazer terapia EV com BF, a maioria das vezes associadas a procedimentos invasivos [34].

Neste caso em que as extracções eram inevitáveis mesmo em doentes a fazer BF EV, a utilização dos factores de crescimento foi uma mais valia, uma vez que estimulam a formação óssea e promovem uma melhor cicatrização [33].

Podemos referir que através da utilização do PRGF existe uma rápida cicatrização, evitando o risco de infecções e desta forma o aparecimento de OMIB [34].

Em suma, é unânime que o preenchimento do alvéolo com PRGF após extracções dentárias tem vantagens nas fases iniciais da cicatrização, promovendo a hemostase e a protecção do alvéolo durante os primeiros estadios da epitelização.

Num outro estudo foram avaliados 282 doentes oncológicos, entre os 30 e os 75 anos de idade, que iam submeter-se a terapia com zoledronato. Foram tidos em conta factores demográficos, hábitos tabágicos e alcoólicos. Todos os doentes foram submetidos a uma avaliação oral rigorosa e feitos Ortopantomografias. Aos que necessitavam, foram feitos tratamentos restauradores, reabilitadores e check ups frequentes durante os 6 meses de follow up [9].

Os 282 doentes foram divididos em 2 grupos consoante a história de terapêutica com BF: grupo PA e grupo OB. O grupo PA nunca foi tratado com BF, enquanto que o grupo OB fez terapia com BF. No grupo OB, 4,6% dos doentes tinham OMIB na 1ª visita dentária e 10,8% desenvolveu OMIB durante os 18 meses de follow up. Nenhum doente do grupo PA teve OMIB. Após o estudo, concluíram que a incidência de OMIB em pacientes a tomar BV EV varia entre de 0,8 a 12% [9].

Assim é importante haver uma abordagem interdisciplinar, envolvendo médicos dentistas e médicos oncologistas de forma a prevenir e gerir esta condição de etiologia ainda desconhecida

Tabela VI - Colocação de implantes em doentes tratados com bifosfonatos (adaptado de Montoya-Carralero [92])

Autores	Ano	Publicação	Casos	Nº de implantes	BF orais	Implantes perdidos	osteonecrose
Marx et al.	2005	J.Oral.Maxxillo-fac.Surg.	119 casos de osteonecrose		3		4 devido a colocação de implantes
Jeffcoat	2006	Int.J.Oral Maxillofac.Implants	25	102	25	nenhum	nenhum
Wang et al.	2007	J.Periodontal	1	5	1 (+ de 10 anos)	nenhum	1
Marx et al.	2007	J.Oral Maxillo-fac.Surg	30 casos de OMIB		30		2 devido à colocação de implantes
Fugazzotto et al.	2007	J.Periodontal	61	169	61		Torus após extracção de implante que fechou após 4 semanas
Grant et al.	2008	J.Oral Maxillo-fac.Surg	115	468	89	2	nenhum
Bell et al.	2008	J.Oral Maxillo fac.Surg	42	101		5	nenhum

5.3. Tratamento dos doentes com OMIB após colocação dos implantes

O tratamento da OMIB ainda é para a comunidade científica um exercício controverso, baseando-se na associação de diferentes terapias mais convencionais como: antibioterapia, irrigação local com antimicrobianos, desbridamento superficial da lesão, remoção dos sequestros ósseos e ressecções cirúrgicas [2]. Também têm sido aplicadas terapias alternativas como: oxigénio hiperbárico, plasma rico em plaquetas, baixas doses de hormona paratiróideia, aplicação de laser cirúrgico e laser de baixo nível de irradiação.

Segundo a AAOMS, podemos categorizar os pacientes sujeitos a tratamento com BF em diferentes estadios, em relação à ocorrência de OMIB: pacientes em risco, estadio 0, pacientes de baixo risco (I), de médio risco (II) e de elevado risco (III). Esta classificação é baseada na existência de exposição óssea/necrose na cavidade oral, sintomatologia e também presença ou ausência de infecção, em todos os pacientes que tomaram ou se encontram a tomar BF [2].

É importante saber, que apesar de ser aplicado um tratamento, a resolução completa da lesão poderá não acontecer e não ser expectável. O objectivo do tratamento é sobretudo para preservar a qualidade de vida do doente e prevenir a ocorrência de OMIB ou de novas áreas de necrose.

Nos doentes com OMIB observados na clínica Universitária foram seguidas as recomendações da abordagem da AAOMS (Tabela VII).

**Tabela VII - Estádios, descrição clínica e tratamento das lesões de OMIB
(adaptado Migliorati et al. [1])**

Estadio da OMIB	Características	Tratamento- Casos Clínicos
Em risco	Não há indícios aparentes de osso necrosado em doentes em terapia com BF	Não existe indicação de tratamento Educação do doente
Estadio 0	Não há evidência de osso necrosado, mas existem achados clínicos e sintomas não específicos	Abordagem sistêmica, incluindo medicamentos para prevenir a dor e antibióticos
Estadio 1	Existe osso necrosado e exposto em doentes que estão assintomáticos e não têm evidência de infecção	Soluções de bochecho antimicrobianas Educação do doente e revisão da terapia com BF Follow up trimestral
Estadio 2	Existe osso necrosado exposto com infecção, evidenciada pela dor e eritema na região. Pode haver secreção purulenta.	Tratamento com antibióticos Soluções de bochecho antimicrobianas Controlo da dor Desbridamento superficial para permitir irrigação superficial
Estadio 3 Casos clínicos 1 e 2	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 bordo 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	Controlo da dor Soluções de bochecho antimicrobianas Tratamento com antibióticos Desbridamento cirúrgico/ ressecção para palição a longo prazo da dor e infecção

Os doentes com OMIB tratados na clínica universitária enquadravam-se no estadio 3.

No caso clínico 1 havia fractura patológica da mandíbula e no caso clínico 2 uma comunicação oro-antral.

Numa primeira abordagem, em ambos os casos, foi prescrito amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), um comprimido de 8 em 8 horas e metronidazol (250 mg). Foi também prescrita uma pomada de CHX para colocar no local da ferida cirúrgica. Posteriormente tiveram de se remover os implantes de modo a não alastrar a lesão.

Em relação ao caso 1 passada uma semana de antibioterapia foi feito o controlo da infecção, tendo sido observada uma diminuição substancial da colecção de pus.

No caso 1 foi feito exame histológico para despiste de qualquer outra lesão, tendo o relatório anatomo-patológico sido coincidente com osteonecrose dos maxilares induzida por BF. [3].

Os microorganismos encontrados com maior frequência nos ossos expostos pertencem às espécies *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona* [8].

Na análise da literatura, ao analisar a antibioterapia escolhida, verifica-se que não existe uma uniformização entre eles. São escolhidos diferentes antibióticos, diferentes posologias, diferentes tempos de terapia e que na maioria das vezes a opção é feita mais empiricamente do que cientificamente. Contudo a penicilina é o fármaco de eleição, tendo sido prescrito nos dois casos amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), um comprimido de 12 em 12 horas e metronidazol (250 mg) [81].

A ressecção cirúrgica está englobada nas possíveis indicações de tratamento da AAOMS em casos complexos ou refractários, contudo esta não se realizou, uma vez que a doente do caso clínico 1 reagiu com sucesso à terapia aplicada de remoção de sequestros ósseos.

No estadio 3, a abordagem a seguir nestes doentes passa pela antibioterapia oral e bochechos com CHX. Em alguns casos é necessária a realização de sequestromia óssea, tal como foi efectuado no caso 1, após controlo da infecção com antibiótico. Deve-se eliminar o sequestro ósseo, e se for preciso, extrair os dentes sintomáticos, irrigar com CHX a 0,12% e encerrar o defeito com material reabsorvível, o que foi preconizado no

caso clínico 2, em que foi colocado biooss. Os controlos devem ser efectuados após 15 dias: se houver evolução favorável deve-se suspender a antibioterapia oral e os AINES. Deve-se manter a CHX. Devem-se aplicar as normas de prevenção nos dentes remanescentes e controlar após 15 dias. Se houver uma evolução desfavorável, programar nova cirurgia o mais conservadora possível [3].

No caso de ocorrer fractura patológica devemos remover o tecido ósseo necrótico e aplicar placa de reconstrução. Se observarmos osteonecrose do bordo inferior, faz-se ressecção em bloco e placa de osteosíntese evitando enxertos. No caso de apresentar fístula extra-oral é recomendável o desbridamento cirúrgico eliminando áreas de osteonecrose que produzam irritação da mucosa, o que foi efectuado no caso clínico 1, após suspensão do BF e antibioterapia com amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg) [2, 27].

No caso 1, observou-se uma progressão favorável da lesão e regeneração do osso mandibular, desde que foi feita a sequestromia. Apesar disso, ainda existem zonas de rarefacção óssea, não havendo até à data regeneração total do osso. A doente encontra-se no estadio em risco sem evidência de necrose óssea (vide figura 18).

No caso 2 houve uma comunicação oro-antral na zona do 26. Passados 6 meses procedeu-se à remoção dos implantes no lugar do 25 e 26. A lesão possuía inicialmente cerca de 5 mm de diâmetro, apresentando supuração. Foi feito o encerramento da comunicação através de um retalho vestibular e sutura. Foi prescrito amoxicilina + ácido clavulânico (875/125 mg), paracetamol (1 g) e ibuprofeno (200 mg) para diminuir a infecção e a sensação álgica. Passado um mês a fístula extra oral encontrava-se completamente encerrada, sem qualquer sinal de osteonecrose (vide figura 19). Sabe-se que o zoledronato pode persistir no tecido ósseo até doze anos após a sua administração.

Esta concentração dos BF à volta do implante pode ter conduzindo à rotura entre a superfície do implante e do osso, prejudicando a osteointegração. Conseguiu-se controlar a lesão, tendo ficado completamente cicatrizada na última consulta de controlo realizada em Julho do presente ano, encontrando-se a doente em situação de risco.

Os doentes devem ser monitorizados trimestralmente, ou serem examinados sempre que haja suspeita de qualquer sintoma ou sinal de OMIB. Em ambos os casos devem fazer

bochechos de clorhexidina 0,12% por tempo indeterminado A monitorização está a ser efectuada de 2 em 2 meses.[2]. Uma das técnicas que podem promover o sucesso da osteointegração dos implantes é o laser de baixa intensidade, podendo estimular a melhoria da cicatrização do tecido ósseo. Num estudo realizado acerca da colocação de implantes de titânio, observaram maior proliferação osteoblástica, produção de osteocalcina e produção de TGF-1. Noutro estudo também referem que a capacidade biomodelatória do laser pode acelerar a maturação do osso circundante ao implante, permitindo até o uso de próteses antes do tempo previsto [44].



Figura 18-Apresentação clínica da lesão na última consulta de controlo (9/07/12) - caso clínico 1



Figura 19-Apresentação clínica da lesão na última consulta de controlo (9/07/12) - caso clínico 2

Tabela VIII- Estadio inicial, tratamento efectuado e estadio final das lesões de OMIB

Doente	MFCO	BFE
Lesão Inicial	Hemimaxila esquerda (2ºquadrante) Zona do 25 e 26 (comunicação oro-antral com 5 mm de diâmetro)	Hemimandíbula direita Zona canina Fractura patológica
Estadio	3	3
Tratamento	Antibioterapia Encerramento da comunicação através de um retalho vestibular e sutura	Antibioterapia+Sequestromia óssea
Lesão Final	Cicatrização total da comunicação oro-antral Ausência de osso exposto e de dor	Ausência de osso exposto Inexistência de lesão traumática e dor Formação de calo ósseo
Estadio Final	Em risco	Em risco

5.4. Resolução da dor e cicatrização completa da ORN recorrendo à pentoxifilina e ao tocoferol

Recentemente foi estabelecido um regime de tratamento (PENTO) para a ORN focada na terapia vascular directa e na terapia anti-oxidante, com recurso respectivamente à pentoxifilina e ao tocoferol (vitamina E). A ORN é caracterizada pela presença de osso exposto durante mais de 3 meses. Nesta fase os tecidos são fibroatróficos,

hipovascularizados, possuindo uma extensa matriz-extracelular, tornando-os susceptíveis a surtos de reactivação após qualquer trauma químico ou físico [91].

A conjugação da pentoxifilina, do tocoferol e do clodronato é efectivo nos casos severos de fibroatrofia severa induzida pela radiação, incluindo a ORN da mandíbula. Devido ao facto do clodronato não ser comercializado nos EUA, leva a um potencial risco de OMIB, não sendo abrangido pelo regime PENTO [91].

Falando agora em concreto das características destes agentes terapêuticos, a pentoxifilina é uma metilxantina usada no tratamento de doenças vasculares, permitindo um maior aporte de sangue nos tecidos e maior oxigenação dos mesmos. Possui um efeito anti-TNF (factor de necrose tumoral) melhorando a flexibilidade dos eritrócitos, a vasodilatação, inibição de reacções inflamatórias e diminuição da fibrose [91]

O alfa-tocoferol (vitamina E) é um anti-oxidante que inibe a agregação plaquetar, produz óxido nítrico nas células do endotélio. É considerado uma terapia segura mas existem algumas controvérsias, já que se pensa que pode interferir com a quimio e radioterapia. Alguns oncologistas acham mesmo que os anti-oxidantes devem ser evitados durante a quimioterapia. Outros consideram que não só aliviam os efeitos secundários do tratamento como são eficazes na terapia contra o cancro [91].

Delanian et al, refere que a vitamina E é eficaz no tratamento do cancro da próstata mas inconclusivo no do pulmão.

Segundo este estudo, a doente tolerou o regime PENTO sem qualquer efeito secundário, com a mucosa intacta em 6 meses, não tendo sido necessário recorrer ao uso de analgésicos [91].

Sendo a OMIB uma entidade clínica similar à ORN, no que concerne à histologia, caracterizada por osso exposto necrótico na área maxilo-facial durante mais de 8 semanas, foi preconizado o regime PENTO em alguns doentes. Concluiu-se que os doentes com OMIB não referiam dor nem supuração no início do tratamento [91].

Foi aplicado o regime PENTO associado ao clodronato em casos de ORN avançada. Dos 54 doentes, 50% ficaram curados em 6 meses [91].

Com este estudo, concluiu-se que a terapia com pentoxifilina e tocoferol reduz a dor e promove a cicatrização da mucosa em doentes com ORN da mandíbula, em 6 meses de tratamento, sem ser associado o uso do clodronato.

5.5. *Suspensão da terapia com BF*

Existe também uma grande controvérsia na descontinuação da terapia havendo estudos que defendem diferentes pontos de vista.

A suspensão da terapêutica com BF EV por um período longo pode ser benéfica na estabilização de locais onde a necrose óssea se encontra estabelecida, na redução do risco de novas áreas necrosadas e na diminuição dos sintomas. Contudo, ainda não se sabe ao certo qual o período de tempo que oferece benefícios [2].

Os pacientes oncológicos beneficiam substancialmente dos efeitos terapêuticos dos BF, uma vez que estes controlam a dor óssea e a incidência de fracturas patológicas, devendo por isso avaliar-se com cautela a interrupção da administração do fármaco [62].

Segundo as guidelines, os doentes que administraram BF por mais de 3 anos, devem suspender a toma no mínimo durante 3 meses antes de de submeter á colocação de implantes. No caso da colocação de implantes, é recomendado um compasso de espera de 3 meses após a cirurgia, antes de iniciar novamente a terapia com BF [92].

No caso de pacientes que tomaram BF e que apresentam osteonecrose (estadio 1, 2 ou 3), o objectivo é impedir que a doença evolua, ou seja, devem instaurar-se as medidas terapêuticas, atrás enunciadas, e efectuar controlos periódicos de 3 em 3 meses [8].

Falando agora dos doentes a tomar BF no tratamento da osteoporose, foram abordadas as consequências de descontinuar a terapia e os potenciais riscos. Avaliaram quando se descontinuava ou mantinha a terapia com BF, em doentes com osteoporose 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 em que esta foi

suspensa. Contudo não se podem tirar conclusões, devido ao reduzido número de indivíduos na amostra.

De acordo com a literatura, verificou-se que após a suspensão dos BF, houve uma melhoria significativa das lesões, tanto no caso clínico 1 como no 2 [3].

No caso 1, a doente fazia terapia com BF para a osteoporose há 9 anos. A doente suspendeu a administração do BF desde Fevereiro de 2012, tendo havido regeneração de osso na hemimandíbula direita.

No caso clínico 2, também houve suspensão da terapia com BF, havendo encerramento da comunicação oro-antral. A doente encontra-se neste momento numa situação de risco.

Outros estudos alegam que a suspensão de BF por 3 meses antes da cirurgia é uma questão controversa. Isto porque a semi-vida dos BF é de aproximadamente 10 anos e o seu uso prolongado resulta na acumulação do fármaco no esqueleto. Deste modo, seria necessário um longo intervalo terapêutico para eliminar o fármaco do organismo. Esta suspensão na maioria das vezes não é possível devido aos benefícios que os BF promovem na prevenção da osteoporose e das metástases ósseas [8].

A tabela IX relata alguns casos relatados na literatura como respectivos diagnósticos que levaram os pacientes a administrar BF, as localizações dos casos de osteonecrose, os tipos de BF utilizados e as formas de tratamento, quando conhecidas.

Em suma, podemos dizer que as estratégias de tratamento variam de paciente para paciente, uma vez que em primeiro lugar é necessário saber se estes tomaram, tomam ou vão iniciar terapêutica com BF e também se apresentam ou não OMIB. Nos pacientes que tomaram BF e não apresentam osteonecrose, devem ser tomadas medidas preventivas, já que a osteonecrose pode revelar-se até uma década após o início da terapia com BF. Deve-se educar o paciente e consultas de rotina, de 3 em 3 meses, devem ser efectuadas [25, 93]. Esta ideia é enfatizada noutro estudo que refere que os doentes a administrar BF EV, devem evitar procedimentos dentários invasivos [25].

Tabela IX – Casos relatados de OMIB

CASOS DE OAB RELATADOS NA LITERATURA					
Autor	N.de Casos	Diagnóstico	Localização	BF	Tratamento
Migliorati	5	Desconhecido	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Marx	36	Mieloma C. Mama Osteoporose	Mandíbula Maxila Ambos	Zoledronato Pamidronato Alendronato	Desconhecido
Wang et al	3 (M)	C. Mama Diabetes Trombose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Outros	Extração Desbridamento
Ruggiero et al	18 (H) 45 (M)	Mieloma C. Mama Metástase Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Sequestrotomia Ressecção Maxilectomia TOH
Bagan et al	2 (H) 8 (M)	Mieloma C. Mama	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Vanunucchi et al	1 (H)	Mieloma	Mandíbula	Zoledronato	TOH
Miglio et al	4 (H) 14 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata C. Ovário Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato Quimioterapia	Antibióticos Sequestrotomia Lavagens
Lugassy et al	2 (H) 1 (M)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato Quimioterapia	TOH Sequestrotomia Alveoplastia
Purcell & Bold	7 (H) 6 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Desconhecido
Melo & Obeld	1 (M)	C. Mama	Maxila	Zoledronato Quimioterapia	Desbridamento
Schirmer et al	4 (H) 2 (M)	Mieloma C. Mama	Maxila Mandíbula		Desbridamento Antibióticos
Viale & Lin	1 (M)	C. Pulmão	Mandíbula	Zoledronato	Antibióticos
Maerevoet et al	9 (SN)	Mieloma C. Mama	desconhecida	Zoledronato Pamidronato	Desconhecido
Sarathy et al	2 (H)	C. Próstata	Maxila Mandíbula	Pamidronato Zoledronato	Desbridamento Antibióticos
Ficarra et al	3 (H) 6 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata C. Pulmão Linfoma Não-Hodgkin	Maxila Mandíbula	Zoledronato Pamidronato	Desbridamento Antibióticos

Adaptado de Migliorati et al. [1]

5.6. Considerações

5.6.1. BF Orais- Caso Clínico 1

Em pacientes sob terapêutica com BF orais, na sua maioria indicados para o tratamento da osteoporose, como se verifica no caso clínico 1, a colocação de implantes não está contraindicada, mas são necessárias medidas preventivas [80, 81].

A osteoporose é uma doença sistémica caracterizada pela deterioração da microarquitetura do osso com redução da massa óssea e que predispõe a um risco aumentado de fracturas. O seu diagnóstico é estabelecido mediante os valores de densidade mineral óssea quando o T-score é inferior a -2.5 SD [81].

O tratamento da osteoporose não se baseia apenas no resultado da densitometria mas também nos factores de risco associados, que neste caso eram a idade (63 anos) e as alterações hormonais associadas à menopausa [81].

A osteoporose é induzida pela deficiência de estrógeno. Por ser uma doença sistémica do metabolismo ósseo, pode ser um factor prejudicial para o processo da osteointegração. Este processo patológico poderia ainda resultar num ossoalveolar de qualidade reduzida que apresenta grande risco para o sucesso dos implantes dentários.

Existem diferentes terapêuticas utilizadas no tratamento da osteoporose cujo objectivo é reduzir o risco de fracturas. Assim, o tratamento com estrogénio em mulheres pós-menopausa, moduladores selectivos de receptores de estrogénio, calcitonina, teripartida, estrôncio e principalmente os BF, são os fármacos mais prescritos na prática clínica [81]. No caso clínico em causa, a doente fez terapia hormonal após menopausa e administrou alendronato durante 9 anos, desde que foi diagnosticada osteoporose aos 54 anos de idade.

Existe um consenso unânime por parte da comunidade científica no que se refere à colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF orais. Eles não são de todo contra-indicados neste tipo de doentes, sendo maioritariamente prescritos em pacientes com osteoporose, tal como aconteceu no caso clínico estudado [69]. Apesar disso, as

guidelines aconselham algumas precauções antes de se partir para uma opção de tratamento que envolva a colocação de implantes e recomendam os médicos dentistas a ponderar soluções alternativas [80].

A colocação de implantes provoca alterações metabólicas à volta da superfície dos mesmos, que permite levar à formação de uma ligação entre a superfície do implante e do osso (osteointegração). Se o osso circundante à superfície do implante apresentar uma concentração média ou alta de BF, o processo de remodelação óssea estará condicionado, tendo como risco subsequente o aparecimento de OMIB. Esta situação difere no caso de pacientes que já tenham sido submetidos à colocação prévia de implantes e sejam depois sujeitos à terapêutica com BF. É assim fundamental efectuar todos os procedimentos dentários necessários, incluindo a colocação de implantes, antes do início da terapêutica de forma a evitar futuras complicações, o que não aconteceu no caso clínico 1, em que não houve suspensão dos BF durante a colocação dos mesmos [79].

Os pacientes sob terapêutica com BF orais devem ser informados tanto do risco de comprometimento da regeneração óssea como das implicações que estes podem ter. O risco de desenvolver OMIB, apesar de ser pequeno, é cerca de 0,7 casos por cada 100.000 pessoas/ano de exposição. Uma boa higiene oral associada a uma visita regular ao médico dentista é a melhor maneira de controlar e diminuir o risco de OMIB [81, 82].

Foi realizado um estudo para avaliar a sobrevivência de implantes em pacientes num período pós-menopausa e sob terapêutica com BF orais. Nesse estudo foram avaliados 2 grupos: um grupo sob terapêutica com BF orais (55 pacientes com 121 implantes) e um grupo de pacientes que não estavam sob terapêutica com BF. Os pacientes eram todos do sexo feminino, com idades superior a 50 anos em período pós menopausa. Em relação à duração da terapêutica com BF, os 55 pacientes encontram-se equitativamente distribuídos: os que administram BF há menos de 3 anos, entre 3 a 5 anos e há mais de 5 anos [83].

Os resultados em relação às taxas de sobrevivência dos implantes foram excelentes nos dois grupos. No grupo dos doentes medicados com BF houve 99,1% de sucesso (120 implantes em 121) e 98,19% no grupo não medicado com BF. Não foi registado

nenhum caso de OMIB neste estudo. Apesar das limitações do estudo, este demonstrou que pacientes sob terapêutica com BF orais apresentam boas taxas de sucesso aquando da colocação de implantes [83].

Outro estudo refere que os BF nitrogenados diminuem significativamente a remodelação óssea e a cicatrização das lesões, processos que tornam a maxila e a mandíbula susceptíveis ao aparecimento de OMIB e à falha dos implantes.

Por outro lado, um outro estudo *in vivo*, recentemente documentado, sugere que o alendronato pode influenciar positivamente os estágios iniciais da osteointegração e contribuir para a sobrevivência dos implantes a longo prazo [63].

Este estudo baseia-se em dois grupos controlo que seguiram protocolos específicos. Dezas seis ratos foram sujeitos a uma histerectomia e depois disso divididos em 2 grupos: A-tratados com solução salina e B-tratados com alendronato (ALD) [63].

Após uma semana, foram colocados nano-implantes no côndilo femural esquerdo de cada rato, com 3.25 mm de diâmetro e 10 mm de largura. No final do follow-up (6-12 semanas), os animais foram submetidos a eutanásia por injeção letal de sódio tiopental [63].

Não foram encontrados quaisquer sinais de inflamação. Todos os implantes mostraram uma boa osteointegração no osso, sendo a medula e os compartimentos da cortical e do periósteo as áreas relevantes neste processo [63].

Através deste estudo conclui-se que o ALD previne a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, promovendo a integração dos implantes e a sua sobrevivência a longo prazo. Por outro lado não prejudica a mineralização e parece preservar a microarquitetura óssea, sendo ainda necessários mais estudos para obter sucesso clínico [63].

Estudos referem também que em doentes com osteoporose, há uma diminuição da matriz óssea necessária para a colocação de implantes, que compromete o processo de osteointegração e estabilidade primária dos mesmos, o que pode ter acontecido neste caso [84].

Outro estudo refere a hipótese de que a osteoporose afecta os ossos maxilares da mesma maneira que os outros ossos do esqueleto e também que o metabolismo ósseo alterado pode reduzir a cicatrização em torno dos implantes, tal como pode ter ocorrido neste caso [81].

Um outro estudo indica que a osteoporose é uma possível contra-indicação e um factor de risco para a colocação de implantes [81].

A idade avançada constitui também um factor de risco para o desenvolvimento de OMIB (o risco de contrair OMIB aumenta 9% em cada década) [2].

No caso 1 de acordo com a literatura, a conjugação de diversas situações como a cirurgia de colocação de implantes efectuada na mandíbula, aliada à concomitante terapia com BF orais, à osteoporose e à idade avançada, constituem factores de risco que podem ter levado ao desenvolvimento de OMIB [69]. Além disso o risco de desenvolver OMIB está associado a terapêuticas longas com BF, principalmente, com duração igual ou superior a 3 anos. Também é sabido que os BF podem permanecer nos ossos durante 10 anos. Neste caso, a doente administrou alendronato durante 9 anos [28].

Outra das razões que pode ter levado ao insucesso do implante na hemimandíbula direita, pode ter sido a ocorrência de uma periimplantite.

Foi efectuado um estudo em que observou que as lesões mais comuns que ocorrem à volta dos implantes são a mucosite peri-implantar e a periimplantite causadas por bactérias. Enquanto que a lesão de mucosite peri-implantar reside nos tecidos moles, a peri-implantite também afecta o osso de suporte. A mucosite peri-implantar ocorre em cerca de 80% dos doentes (50% dos sítios) reabilitados com implantes, e a peri-implantite em entre 28% e 56% dos indivíduos (12-40% dos sítios). Os factores de risco identificados, incluem a pobre higiene oral, um historial de periodontite, tabagismo e diabetes. Neste caso a pobre higiene oral pode ter sido um dos factores considerados [80].

Concluiu-se que o tratamento da periimplantite deve incluir medidas que englobem agentes anti-infecciosos. No que diz respeito à mucosite peri-implantar, verificou-se que a terapia não cirúrgica causou a redução da inflamação (sangramento à sondagem), mas

também que o uso de um adjuvante antimicrobiano teve um efeito positivo. O resultado do tratamento não-cirúrgico da peri-implantite era imprevisível. O objectivo principal do tratamento cirúrgico da peri-implantite é conseguir acesso à superfície do implante para o desbridamento e descontaminação, a fim de conseguir a resolução da lesão inflamatória [85].

Apesar das grandes taxas de sucesso dos implantes em doentes a tomar BF orais, no caso clínico 1 a doente que fez terapia com alendronato para a osteoporose, desencadeou uma fractura patológica da hemimandíbula esquerda, tendo sido necessário a remoção dos implantes.

5.6.2. BF EV-caso clínico 2

Os casos de OMIB estão na maioria das vezes associados à administração de BF EV, devido à sua maior potência e biodisponibilidade, permanecendo no tecido ósseo durante vários anos. Esta complicação surge sobretudo após cirurgias dento-alveolares, trauma dentário e outros traumatismos físicos na cavidade oral que constituem focos de infecção. O tempo e a dose de BF contribuem também para o aparecimento desta complicação. A maioria dos casos (69%) de OMIB EV estão relacionados com extracções dentárias [33].

A colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF EV é na maioria dos casos contraindicada. Isto porque é considerado um procedimento cirúrgico invasivo e deve ser evitado nestes doentes que possuem um elevado risco de desenvolver OMIB [71].

A idade do doente, o ano em que colocou o implante, os hábitos tabágicos, a dose, tipo e duração da terapêutica com BF bem como o diâmetro, o comprimento e a interface do implante são factores a ter em conta antes da intervenção [69].

Pode-se comprovar com o caso clínico 2 supra-mencionado, em que a paciente fez terapia com BF EV posteriormente à colocação dos implantes. Houve insucesso da cirurgia implantar na região correspondente ao 25 e 26, havendo desaparecimento do osso circundante, tendo resultado numa comunicação oro-antral nessa zona.

Apesar de existirem diversos estudos, ainda não há um consenso unânime por parte da comunidade científica e ainda é deixado ao critério empírico de cada profissional as decisões a seguir.

As indústrias farmacêuticas que produzem medicamentos como o zoledronato e pamidronato sugerem aos profissionais de saúde oral que 1) seja efectuado um exame oral em doentes que vão iniciar o tratamento com BF EV; 2) evitar procedimentos invasivos durante o tratamento [78].

A osteointegração do implante pode ser afectada pela quantidade de BF presentes no osso, diminuição da taxa de remodelação óssea, inibição da angiogénese, redução da quantidade de osteócitos, alterações da flora microbiana oral (doença periodontal, anemias), tratamentos concomitantes (radioterapia, quimioterapia, corticosteróides), levando ao aparecimento de OMIB [79].

Um dos factores predisponentes aliado à colocação de implantes, que pode ter desencadeado a OMIB no caso clínico 2, foi a ocorrência de uma periimplantite no 26. Pode ter sido provocada pelas forças biomecânicas excessivas (mastigação) que conduzem a microfracturas na interface osso-implante. Outros factores etiológicos como a quantidade inadequada de osso existente pode ter estado na origem da infecção. Também é sabido que a doente foi submetida a ciclos de quimioterapia e que daí advêm diversas complicações orais, tais como: mucosite, hipossalivação, infecções fúngicas, bacterianas e virais, trismus, perda de dentes. Existem estudos que indicam um risco aumentado para indivíduos expostos a agentes quimioterapêuticos. Estes produzem diversos efeitos nas células e são conhecidos por inibir a proliferação de células da mucosa oral. Tendo em conta a fisiopatologia mencionada anteriormente para o desenvolvimento da OMIB, é plausível que muitos destes agentes possam potenciar o aparecimento de uma lesão por osteonecrose. A falência dos implantes pode ter ocorrido devido às alterações sistémicas que ocorrem resultantes do tratamento com BF, afectando a remodelação óssea. Neste caso houve insucesso em dois implantes. Assim a osteointegração de implantes em doentes a tomar BF não é a ideal, sendo aconselhável adiar a sua colocação [3,85].

Como também já foi referido, a OMIB afecta maioritariamente a mandíbula numa proporção de 2:1. Neste caso houve predilecção pela maxila, podendo este facto dever-

se a dois factores: presença de osso fino e sobrecarga nos implantes devido à força exercida pela mastigação [8].

A duração da terapia também pode ter também desencadeado o aparecimento de osteonecrose. Esta é considerada um dos factores de maior risco para o desenvolvimento de OMIB. A literatura refere que pacientes tratados com um potente BF durante mais de 12 meses tinham um risco mais elevado de desenvolver OMIB; a incidência aumentou com a exposição aos fármacos. O risco de desenvolver OMIB está sobretudo associado a terapêuticas longas, em especial tratamentos com duração igual ou superior a 3 anos, o que não se verificou neste caso, em que a terapêutica com BF foi de apenas 2 meses [2, 86].

Ambas as doentes analisadas nos casos clínicos foram submetidas a terapia com BF, nomeadamente com dois dos mais potentes existentes no mercado, que é o caso do zoledronato e do alendronato. O zoledronato inibe os níveis de circulação de VEGF, compreendendo a angiogénese, levando consequentemente à necrose óssea vascular [9].

Tal como refere a literatura, o zoledronato é o BF mais frequentemente associado à OMIB e que foi prescrito no caso clínico 2. Isto pode dever-se ao facto deste fármaco ser considerado muito potente, pertencendo à 3ª geração de BF [9].

O zoledronato é cerca de 100 vezes mais potente que o pamidronato e mais forte que a 1ª geração de BF [8].

Em relação à prevalência, num estudo efectuado, verifica-se que o aparecimento de OMIB em doentes submetidos à terapia com zoledronato foi de 8,6 %. Para o pamidronato a prevalência foi de 7,3%, contudo, quando conjugavam o uso destes fármacos disparava para 21% [1].

O risco dependerá também da via de administração, ser oral ou EV. A administração EV representa uma maior exposição ao medicamento do que a VO, havendo um maior risco de desenvolver OMIB.

5.7. *Recomendações*

As recomendações da ADA no que concerne à colocação e manutenção de implantes alertam para a possibilidade de risco de OMIB mas não contraindicam a sua colocação. Devido ao facto da colocação de implantes necessitar de uma osteotomia para a colocação dos mesmos, o plano de tratamento deve ser cuidadosamente elaborado e avaliado. Os pacientes podem estar sujeitos a um risco acrescido de desenvolver OMIB quando há a colocação cumulativa de implantes ou é necessária regeneração óssea guiada para aumento da crista óssea.

Antes da colocação dos implantes, o médico dentista e o paciente devem discutir os riscos, benefícios e opções de tratamento e as alternativas existentes que podem abranger tratamento periodontal, endodôntico ou protético. O paciente deve assinar um consentimento informado acerca do tratamento eleito e em como foi informado das opções alternativas [28].

Na fase de manutenção dos implantes, o paciente deve ser regularmente seguido e devem ser tomadas medidas preventivas acerca da periimplantite. Em pacientes que tenham desenvolvido periimplantite devem ser usadas inicialmente, medidas menos invasivas e não cirúrgicas para o seu tratamento e medicação apropriada. No caso de persistência pode ser necessária uma abordagem cirúrgica dos tecidos circundantes ao implante e remoção dos próprios implantes, como aconteceu no caso clínico 1 e 2, ou até mesmo osteoplastia dessa zona.

Os BF podem paradoxalmente aumentar a quantidade de osso adjacente a um implante, conduzindo a uma melhor fixação, o que não se verificou nos dois casos clínicos estudados [79].

6. Conclusão

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

A osteonecrose dos maxilares é um efeito adverso associado à terapia com BF. O desenvolvimento desta patologia pode ser despoletado por cirurgias invasivas ou trauma no osso. As extracções dentárias bem como a colocação de implantes constituem factores de risco para o seu aparecimento. A dose, a duração da terapia, a via de administração e a potência são variáveis que podem aumentar o risco de OMIB.

Os BF são fármacos amplamente utilizados a nível mundial, com benefícios indubitáveis para a melhoria da qualidade de vida de pacientes com patologias ósseas ou doenças oncológicas com metastização óssea.

O médico dentista assume um papel primordial no diagnóstico, prevenção e tratamento da OMIB.

Os BF EV acarretam maior riscos de desencadear OMIB do que os BF orais, devido à sua maior biodisponibilidade. O zoledronato e o alendronato são dos BF mais potentes disponíveis no mercado, devendo-se ter especial atenção antes da colocação dos implantes. A colocação de implantes em doentes a tomar BF EV é contraindicada.

Quando for possível, o médico dentista deve efectuar todos os procedimentos mais invasivos antes do início da terapia com BF.

Segundo a literatura quando as extracções são inevitáveis em doentes a fazer terapia com BF EV, a utilização dos factores de crescimento é uma mais valia, uma vez que estimulam a formação óssea e promovem uma melhor cicatrização. Desta forma poder-se-á evitar o aparecimento de OMIB.

O facto de os BF interferirem com os mecanismos de reabsorção óssea, inibindo a capacidade dos osteoclastos de o reabsorver, conduz a alterações nos mecanismos de renovação e formação de novo osso, podendo levar a alterações no processo de

osteointegração dos implantes. A colocação de implantes em pacientes que já tomaram ou tomam BF requer bastante precaução e avaliação clínica do paciente.

Um estudo in vivo, recentemente documentado, sugere que o alendronato pode influenciar positivamente os estágios iniciais da osteointegração e contribuir para a sobrevivência dos implantes a longo prazo. Contudo ainda são necessários mais estudos para se chegar a um consenso.

A osteointegração do implante pode ser afectada pela quantidade de BF presente no osso, diminuição da taxa de remodelação óssea, inibição da angiogénese, redução da quantidade de osteócitos, flora microbiana oral, podendo gerar o aparecimento de OMIB.

Apesar de existirem estudos nesta área, os marcadores bioquímicos da remodelação óssea não podem ser considerados como factores preditivos da OMIB em doentes com osteoporose ou oncológicos, sendo necessário mais investigação.

Não existem estratégias de abordagem definitivas e eficazes, quer para doentes a realizar terapia com BF em risco de desenvolver OMIB, quer para doentes que desenvolveram OMIB. Existem protocolos orientadores em constante actualização à medida que vão sendo publicados novos estudos, pelos quais os médicos dentistas se devem guiar.

7. Bibliografia

1. 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* 2005; 136(12): 1658
2. 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* 2011 Feb; 1218: 62-79.
3. 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* 2006 Jan; 2(1): 7-14.
4. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova* 2005; 28: 274-280.
5. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia*. 6ª ed. Lisboa: Lusociência; 2005.
6. Ponte Fernandez, N., R. Estefania Fresco, and J.M. Aguirre Urizar, Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006. 11(5): 396-400.
7. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007; 130(5): 811-23.
8. Brososky MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Neclério-Homem MG. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos. *Rev Bras Reumatol* 2012 Dez; 52: 260-270.

-
9. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: 147.
 10. Fleisch H. Bisphosphonates. Mechanisms of action. *Endocrin Reviews* 2007; 19 (1): 80-100
 11. Allen, MR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 2009. 189(4): 289-94.
 12. Barrientos FJ et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2007.; 29: 295:308.
 13. Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): p. 219.
 14. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncol.* 2012 Oct; 48(10):938-47
 15. Coelho AL, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. Parte I.* 2010.;51(2): 95-101.
 16. Vera JLCP, Marcos JAG, Rodríguez SA, Arenas MG, Polanco JC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2007; 29(5): 295-308.
 17. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008 Jun; 23(6): 826-36.
 18. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw-a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011 Jun. 49(4): 251-7.

-
19. Retraction. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. [Med. Hypotheses 77 (2011) 214-215]. Med Hypotheses, 2012; 78(2): 352.
 20. 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 2007 Dec; 64(3): 198-207.
 21. Suleman YF, Meer S, Lurie R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: review, clinical implications and case report. Head Neck Pathol 2007 Dec; 1(2): 156-64.
 22. Dannemann C, Zwahlen R, Grätz KW. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. Swiss Med Wkly, 2006 Aug; 136(31-32): 504-9.
 23. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol 2006 Aug; 17(8): 1197-204.
 24. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep, 2003 Feb; 5(1): 65-74.
 25. Koch FP, Yekta SS, Merkel C, Ziebart T, Smeets R. The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. Head Face Med, 2010 Jul; 6: 12.
 26. Wooltorton, E., Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. CMAJ 2005 Jun; 172(13): 1684.
 27. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. J Oral Maxillofac Surg, 2008 Apr; 66(4): 625-31.

-
28. Junquera LM, Granizo RM. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (secom). *Cient Dent* 2008; 5(3): 229-237.
 29. Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en oncología. *An Med Interna* 2005 Nov; 22: 544-547.
 30. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM, Naclério-Homem Mda G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol*, 2012. 52(2): 265-70.
 31. Neves CL, Dias CB, Moysés RMA, Jorgetti V. Há espaço para o uso dos bisfosfonatos na osteodistrofia? *J Bras Nefrol* 2003. 25(4): 215-223.
 32. Botella AB, Gomez MM, Laliga RM. ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos). Guia para el tratamiento y prevención. . *Gaceta Dental* 2007. 179: 106-125.
 33. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*, 2008. 98(11): 1736-40.
 34. Mozzati M, Arata V, Gallesio G Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012 Sep; 48(9): 817-21
 35. Fleishman MU, Zhivotova EU, Lebedko OA, Deigin VI, Timoshin SS. Mechanisms for the effect of arginine-containing dermorphin analogue on proliferative processes in the gastric mucosa of albino rats. *Bull Exp Biol Med* 2007 Sep. 144(3): 309-11.
 36. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Jan. 4(1): 42-55.
 37. Ortega ME, Alfaro M, Villalobos R. Osteoquimionerosis asociada al consumo de disfosfonatos vía oral. Revisión bibliográfica. *Ondontología Vital* 2010; 2(13): 63-70.

-
38. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005 Sep. 66(3): 658.
 39. Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res*, 2006 Oct; 12(20 Pt 2): 6258-6263.
 40. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Nov. 21(21): 4042-57.
 41. Sartor CI. Postmastectomy radiotherapy in women with breast cancer metastatic to one to three axillary lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2001 Nov. 3(6): p. 497-505.
 42. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A et al., Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 Aug. 20(15): 3219-24.
 43. Farias ML. Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005 Oct. 49(5): 816-24.
 44. Karsdal MA, Qvist P, Christiansen C, Tankó LB. Optimising antiresorptive therapies in postmenopausal women: why do we need to give due consideration to the degree of suppression? *Drugs* 2006; 66(15): 1909-18.
 45. 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* 2005 Nov; 63(11): 1567-75.
 46. Griz L, Colares V, Bandeira F. Tratamento da doença de Paget óssea: Importância do Ácido Zoledrónico. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50 (5): 845-851.
 47. Reid IR .Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009 Jan; 44(1): 4-10.
 48. Khan A., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaw. *Can Fam Physician*, 2008 Jul; 54(7): 1019-1021.

-
49. Li ZR, Sun W, Qu H, Zhou YX, Dou BX, Shi ZC et al. Clinical research of correlation between osteonecrosis and steroid]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005 Aug; 43(16): 1048-53.
 50. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol* 2007; 1(2): 132-40.
 51. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008 Jun; 121(6): 475-483 e3.
 52. Silverman SL, Landsberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009 Feb. 122(2): 33-45.
 53. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar. 90(3): 1294-301.
 54. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(3): 1897-9.
 55. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 Dec; 65(12): 2397-410.
 56. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006 Mar; 35(3): 155-60.
 57. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust*, 2005 Apr; 182(8): 417-8.
 58. Treister N, Woo SB. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2006 Nov. 355(22): p. 2348.
 59. Sousa FRN, Júnior EGJ. Osteonecrose Associada com o uso de Bisfosfonatos. *Pesq Bras Odontoped Clin Integ* 2008; 8 (3): 375-380.

-
60. Capsoni F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in rheumatology: a systematic review . *Reumatismo* 2008 Jul; 60(1): 6-13.
 61. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010 Mar; 8(1): 40-8.
 62. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007 Oct; 22(10): 1479-91.
 63. Tsetsenекou E, Papadopoulos T, Kalyvas D, Papaioannou N, Tangl S, Watzek G. Influence of alendronate on osseointegration of nanotreated dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2012 Jun; 23(6):659-666.
 64. Frenkel SR, Jaffe WL, Valle CD, Jazrawi L, Maurer S, Baitner A et al. The effect of alendronate (Fosamax) and implant surface on bone integration and remodeling in a canine model. *J Biomed Mater Res*, 2001; 58(6): 645-50.
 65. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006 Jul; 64(7): 1005-9.
 66. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV, Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 Jul; 14(7): 355-60.
 67. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG 3rd, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun. 87(6): 2792-7.
 68. Kessler S, Koepp HE, Mayr-Wohlfart U, Ignatius A, Claes L, Puhl W et al., Bone morphogenetic protein 2 accelerates osteointegration and remodelling of solvent-dehydrated bone substitutes. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004 Jul. 124(6): 410-4.

-
69. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28(10): 8-13.
 70. Lee CY, Susuky 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* 2009 Dec; 18(6): 492-500.
 71. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 Apr; 68(4): 790-6.
 72. 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 Jun; 67(6): 1167-73.
 73. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig* 2010 Feb; 14(1): 43-50.
 74. 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* 2010 Oct; 110(4): 509-16.
 75. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005 Apr; 182(8): 413-5.
 76. 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* 2007 Jul; 65(7): 1321-7.
 77. Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 2010 Apr. 40(2): 90-5.

-
78. Serra MP, Llorca CS, Donat FJ. Donat, Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008 Dec; 13(12): 755-60.
 79. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop*, 2009. 80(1): 119-23.
 80. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implants therapy? A systemic review. *Clin Oral Implants Res* 2009 Sep. 20(4): 87-95.
 81. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan; 15(1): 52-7.
 82. Demarosi F, Carrasi A, Leghissa G. Dental implant treatment in oral bisphosphonates patients using a drug holiday protocol: a prospective study. *J Osseointegration* 2010. 3(2): 135-140.
 83. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010 Jul; 54(3): 108-11.
 84. Carvalho P et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. *Passo Fundo*, 2010; 15: 183-189.
 85. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008 Sep; 35(8): 282-5.
 86. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009 May; 67(5): 71-4.
 87. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 2010 Jun. 25(6): 1337-49.

-
88. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Sep; 106(3):389-91.
 89. Bocanegra-Pérez MS, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Rodríguez-Bocanegra E, Limiñana-Cañal JM, López-Márquez A et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012 Aug.
 90. Escobar LEA, López LJ, Marques SMS, Chimenos KE. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Rev Odontoestomatol* 2007. 23: 91-101.
 91. Kahenasa N, Sung EC, Nabili V, Kelly J, Garrett N, Nishimura I. Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 Apr. 113(4): 18-23.
 92. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín Mdel C, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan. 15(1): 65-9.
 93. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006 Aug; 137(8): 1169-70.
 94. Lindhe J, Lang N & Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5^a ed .United Kigdom: Blackwell Publishing; 2008

8. Índice de Abreviaturas

AAOMS- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA- American Dental Association

AINES - Antiinflamatórios não esteróides

ALD - Alendronato

ATP - Adenosina trifosfato

BF - Bifosfonato

BMU - Unidade Molecular Básica

Cálcio - Ca^{2+}

CHX - Clorohexidina

CTX - Telopectídeo C- Terminal

FAL-O - Fosfatase alcalina óssea

IL-6 - Interleucina 6

NH_2 - Nitrogenados

OMIB - Osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos

ORN - Osteorradioneecrose

OC - Osteocalcina

NTX - Telopectídeo N-Terminal

RX - Raio X

TNF - Factor de necrose tumoral

VE - Via endovenosa

VEGF - Factor de crescimento endotelial

VO - Via oral

BF EV - Bifosfonatos endovenosos

BMP- Proteínas Morfogénicas

9. Índice de Imagens

Figura 1 - Estrutura química dos BF Adaptado de Ortega <i>et al.</i> [37]	8
Figura 2 - Diferença entre osso normal e osso osteoporótico. Adaptado de www.lookfordiagnosis.com	17
Figura 3 - Possível mecanismo explicativo da fisiopatologia da OMIB. Adaptado de Migliorati <i>et al</i> [1]	24
Figura 4 - Ortopantomografia realizada na 1ª consulta a 24-01-2012	48
Figura 5 - Ortopantomografia realizada de controlo da OMIB realizada a 27-03-2012	49
Figura 6 - Ortopantomografia de controlo realizada realizada a 05-06-2012	51
Figura 7 - Aparência da lesão já cicatrizada a 13-07-2012	51
Figura 8 - Odontograma	53
Figura 9 - Ortopantomografia realizada a 07-10-2009	54
Figura 10 - Ortopantomografia realizada a 24-07-2011	55
Figura 11 - Ortopantomografia realizada a 30-12-2011	56
Figura 12 - Ortopantomografia realizada a 08-06-2012	57
Figura 13 - Loca cirúrgica 2 semanas após sequestromia	58
Figura 14 - Loca cirúrgica após remoção da sutura. Alguma acumulação de placa bacteriana	58
Figura 15 - Fístula extra oral completamente encerrada. Consulta de 12-07-2012	58
Figura 16 - Fístula extra oral encerrada (outra perspectiva)	58

Figura 17 - Observação da microinstabilidade de um parafusoconduzindo à reabsorção óssea à volta do implante [79]	64
Figura 18 - Apresentação clínica da lesão na última consulta de controlo (9/07/12) caso clínico 1	75
Figura 19 - Apresentação clínica da lesão na última consulta de controlo 9-07-12 caso clínico 2	75

10. Índice de Tabelas

Tabela I - Apresentações farmacológicas dos BF e as suas diferentes vias de administração	10
Tabela II - Principais diferenças entre osteonecrose por BF orais e EV.....	20
Tabela III - Resultados das análises serológicas	59
Tabela IV - Apresentação dos casos clínicos	60
Tabela V - Sinais e sintomas que podem ocorrer num caso de OMIB	67
Tabela VI - Colocação de implantes em doentes tratados com BF	70
Tabela VII - Estádios, descrição clínica e tratamento das lesões OMIB	72
Tabela VIII - Estadio inicial, tratamento efectuado e estadio final das lesões de OMIB	76
Tabela IX - Casos de OMIB relatados na literatura por diferentes autores	80

11. Anexos