

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico.

Leandro Napier de Souza*, Ana Cristina Rodrigues Antunes de Souza**,

Vanessa Flávia Arruda Mari***, Ana Paula Nogueira Borges***, Rodrigo López Alvarenga***

Resumo: Os bisfosfonatos são medicamentos amplamente administrados a pacientes portadores de câncer de mama e próstata com metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e outras lesões ósseas metastáticas. A droga diminui a reabsorção óssea, inibindo a actividade osteoclástica e o recrutamento de osteoclastos, promovendo a apoptose destes. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos tem sido relatada principalmente em pacientes submetidos a intervenções odontológicas invasivas, como exodontias, cirurgias a retalho, endodontias, dentre outras. O presente estudo teve como objectivo realizar uma revisão de literatura sobre o assunto, levando em consideração os factores etiológicos, os mecanismos de acção destes medicamentos, seus efeitos adversos e possíveis tratamentos, além de descrever um caso clínico. Tendo em vista a dificuldade do tratamento e ao risco de intervenções cirúrgicas, pacientes que necessitam de medicamentos da classe dos bisfosfonatos devem, se possível, ser submetidos a um exame odontológico criterioso, no qual todos os procedimentos necessários sejam realizados previamente ao seu uso, diminuindo-se assim, os riscos da ocorrência de osteonecrose.

Palavras-Chave: Bisfosfonatos; Osso; Osteoclasto; Osteonecrose; Maxila; Mandíbula

Abstract: Bisphosphonates are drugs widely administered to patients with breast cancer and prostate cancer with bone metastases, multiple myeloma, osteoporosis, Paget's disease, malignant hypercalcemia and metastatic bone lesions. This type of drug reduces bone resorption, inhibiting osteoclastic activity and recruitment of osteoclasts, by promoting apoptosis of these. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws has been reported mainly in patients undergoing invasive dental interventions, such as tooth extractions, flaps surgeries, endodontics, among others. This paper reviewed the literature on the subject, taking into account the etiological factors, mechanisms of action of these drugs, their adverse effects and possible treatments, and described a clinical case. Taking in account the difficulty of treatment and the risk of surgery, patients who need bisphosphonates therapy, should undergo a thorough dental examination, and all the necessary treatments performed prior to their use, if possible, reducing the risk of osteonecrosis development.

Key-words: Bisphosphonates; Bone; Osteoclast; Osteonecrosis; Maxilla; Mandible

(Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:229-236)

* Cirurgião-Dentista, Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Mestre e Doutorando em Estomatologia pela UFMG. Professor Adjunto de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil.

** Cirurgiã-Dentista, Professora Adjunta de Anatomia de Cabeça e Pescoço / Pacientes com necessidades especiais do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil.

*** Cirurgião-Dentista pelo Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é uma alteração patológica óssea que pode ser ocasionada pelo uso crónico de medi-

camentos da classe dos bisfosfonatos. Trata-se de uma complicação bucal relativamente desconhecida e que tem chamado a atenção dos profissionais nos últimos anos. Essa alteração tem sido associada a uma grande variedade de agentes causais em pacientes oncológicos, incluindo quimioterapia, radioterapia, uso

de corticóides, além do uso dos bisfosfonatos. Pamidronato e Zoledronato são bisfosfonatos nitrogenados muito utilizados no tratamento oncológico, que se caracterizam pelo acúmulo e permanência na matriz óssea por longos períodos, sendo este fato crucial para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares⁽¹⁾. Vários medicamentos da classe dos bisfosfonatos estão disponíveis no mercado, sendo classificados por suas gerações (Tabela 1)⁽²⁾.

| Medicamentos | Nome Comercial | Geração | Via de administração |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|
| Etidronato | Didronel® | 1ª Geração | Oral |
| Pamidronato | Aredia® | 2ª Geração | Intravenosa |
| Tiludronato | Skelid® | 2ª Geração | Oral Intravenosa |
| Clodronato | Bonefos®, Loron® | 2ª Geração | Oral |
| Zoledronato | Zometa® | 3ª Geração | Intravenosa |
| Alendronato | Fosamax® | 3ª Geração | Oral |
| Neridronato | Nerixia® | 3ª Geração | Oral |
| Ibandronato | Bondronato®, Bonviva® | 3ª Geração | Oral |
| Olpadronato | Olpa® | 3ª Geração | Oral Intravenosa |
| Residronato ou Risedronato | Risedross®, Actonel® | 3ª Geração ³⁴ | Oral |

Tabela 1 - Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos bisfosfonatos.

Essas drogas são geralmente bem toleradas e associadas a poucos efeitos adversos quando administradas por um período curto de tempo. Nos casos de uso crônico, diversas complicações renais e hepáticas, além de osteonecrose dos maxilares, têm sido observadas. A osteonecrose, quando instalada, é de difícil tratamento e frequentemente persiste por um longo período. Actualmente o tratamento é focado no controle da progressão do quadro e procura limitar os efeitos da infecção secundária, por meio de terapia antibiótica prolongada, limpeza da área com antissépticos tópicos (Clorexidina 0,12%), e pequenas intervenções em regime de ambulatório de debridamento local^(1,3). Inúmeros são os tratamentos propostos na literatura, como por exemplo: uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) autólogo, oxigenoterapia hiperbárica, laser de baixa potência, antibiótico-terapia e uso de corticóides. Esses tratamentos visam a uma melhora definitiva desta complicação, porém não existem relatos na literatura que comprovem a sua eficácia absoluta^(1,3).

Os bisfosfonatos são fármacos inibidores da reabsorção óssea que são utilizados no tratamento do mieloma múltiplo, de metástase óssea e de hipercalcemia maligna, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes⁽³⁾. Esses medicamentos também são utilizados na prevenção e tratamento de osteoporose e de algumas enfermidades ósseas, como a doença de Paget⁽⁴⁾.

Os bisfosfonatos afectam a actividade metabólica do osso nos níveis teciduais, celulares e moleculares. No nível do tecido, os marcadores bioquímicos demonstraram uma redução no *turnover* ósseo e na reabsorção. A alteração na formação do osso é ditada pelo grau em que o *turnover* ósseo é inibido, já que os dois processos são ligados⁽⁵⁾. Os bisfosfonatos agem no nível celular, tendo como objectivo os osteoclastos e interrompendo sua função de várias formas. Eles inibem o recrutamento de osteoclasto, reduzindo-o, além de inibirem também sua actividade na superfície do osso, afectando a reabsorção óssea. Em termos moleculares, estudos sugerem que a função osteoclástica é alterada pela interacção dos bisfosfonatos com um receptor da superfície da célula ou uma enzima intracelular⁽⁵⁾. Essas drogas ligam-se avidamente às lacunas de absorção óssea e, por não serem metabolizadas, altas concentrações são mantidas nos ossos por longos períodos, sendo internalizadas pelos osteoclastos e inibindo a reabsorção óssea. O mecanismo exacto de inibição dos osteoclastos ainda não foi completamente elucidado, mas o bisfosfonato parece ter também um efeito antiangiogénico⁽⁵⁾.

De acordo com a sociedade americana de oncologia clínica, a terapia de bisfosfonato é considerada um padrão em casos de hipercalcemia entre moderada e severa associada com malignidade, lesões osteolíticas metastáticas associadas com o câncer de mama e mieloma múltiplo⁽⁵⁾. A maior parte dos casos de osteomielite relacionada com bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares relatada na literatura está associada às formas injetáveis destes medicamentos, como o Pamidronato e Zoledronato^(5,7). Os efeitos em longo prazo dos bisfosfonatos orais podem ainda provar ser de preocupação clínica substancial, já que o alendronato, com 17 milhões de prescrições, foi listado como o 19º medicamento mais prescrito em 2003⁽⁵⁾.

Recentemente, complicações que parecem relacionadas ao uso prolongado da medicação têm sido descritas na literatura⁽⁸⁾. A partir de 2003, alguns estudos clínicos mostraram um número significativo de casos de osteonecrose de maxila e mandíbula associados ao uso de bisfosfonatos^(1,3). A Tabela 2 agrupa dados de algumas séries de casos relatados na literatura.

A ONM é relativamente comum na mandíbula, pois o local é frequentemente exposto ao ambiente externo no caso de exodontias, grandes procedimentos dentários e durante a higiene oral⁽¹³⁾. Alguns autores acreditam que esta predilecção se deve ao fato de este ser o único tecido ósseo submetido a traumas contínuos e exposto ao ambiente através do sulco gengival, justificando a alta percentagem de casos desencadeados por extracções dentárias. O risco de osteonecrose aumenta com a manipulação dental e a má higiene oral, de maneira que, ao se expor a estrutura óssea à microbiota oral, há um aumento da infecção produzindo dor significante, tumefacção, secreção purulenta e

| Autores | Nº de casos | Medicamentos | Tempo de Uso | Desenvolvimento | Tratamento proposto |
|--------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marx <i>et al</i> (2005) ⁽⁶⁾ | 119 | Pamidronato Zoledronato | 1 ano | — | Antibioticoterapia Uso de clorexidina |
| Dimopoulos <i>et al</i> (2006) ⁽⁹⁾ | 15 | Zoledronato Pamidronato Residronato Clondronato Ibandronato | 1 ano a 4 anos e meio | 13 provocadas 2 espontâneas | Antibioticoterapia Debridamento Higiene Oral cuidadosa Oxigenoterapia hiperbárica |
| Dimitrakopoulos <i>et al</i> (2006) ⁽¹⁰⁾ | 11 | Zoledronato Pamidronato Ibandronato | 6 meses a 3 anos | 8 provocadas 3 espontâneas | Antibioticoterapia Debridamento Sequestrectomia Oxigenoterapia hiperbárica |
| Bágan <i>et al</i> (2006) ⁽¹¹⁾ | 20 | Zoledronato Pamidronato | 10 meses a 5 anos | 11 provocadas 9 espontâneas | Antibioticoterapia Cirurgias orais menores Ressecção óssea Cirurgia microvascularizada |
| Migliorati <i>et al</i> (2005) ⁽¹²⁾ | 18 | Zoledronato Pamidronato | 5 meses a 3,5 anos | Maioria provocada, algumas espontâneas | Sequestrectomia Analgésicos Antibioticoterapia Terapia Hiperbárica Curetagem |

Tabela 2 - Algumas séries de casos de ONM associada ao uso de bisfosfonatos publicadas na literatura

uma necrose óssea progressiva muito difícil de ser tratada^(11,14).

A ONM relacionada ao uso de bisfosfonatos apresenta uma aparência radiográfica similar à da osteorradionecrose. Mudanças radiográficas associadas ao uso dos bisfosfonatos são geralmente apenas evidentes caso exista um envolvimento significativo do osso. No início, a condição pode não ser radiograficamente detectável ou pode aparecer como um subtil alargamento do espaço do ligamento periodontal semelhante às imagens associadas à doença periodontal. Casos avançados mostram uma radiolusência fracamente definida, com ou sem sequestro radiopaco⁽⁵⁾.

Marx⁽¹⁵⁾, em 2003, identificou 36 casos de necrose óssea nos maxilares refractárias ao tratamento clínico e cirúrgico. Essa amostra tinha em comum o fato de todos os pacientes fazerem uso de Pamidronato ou Zoledronato. Apesar de esses pacientes também utilizarem outras medicações, sendo algumas delas

reconhecidamente inibidoras de cicatrização, somente o Pamidronato e o Zoledronato eram medicamentos comuns em todos os 36 casos.

Durie *et al.*⁽¹⁶⁾, em 2005, realizaram uma pesquisa em 812 pacientes com mieloma múltiplo, identificando 46 indivíduos (5,7%) com osteonecrose mandibular, e 46 com suspeita de osteonecrose, perfazendo um total de 92 pacientes (11,4%), determinando que o risco de desenvolver osteonecrose é tempo-dependente, sendo mais significativo a partir dos 12 meses (P= 0,03), aumentando depois dos 36 meses (P= 0,004) de uso. Este estudo observou também que a utilização de prednisona nestes pacientes representa um risco imediato e não tempo-dependente.

Um estudo realizado por Carter *et al.*⁽¹⁾, em 2003, identificou cinco pacientes com dor extrema à exposição óssea da maxila e da mandíbula, os quais haviam recebido doses potentes

de bisfosfonatos. Mensalmente eram administrados, a esses pacientes, Pamidronato (intravenoso), sendo que em quatro desses casos, era administrado Alendronato (via oral) diariamente. Esta condição ocorreu devido às múltiplas extracções dentárias em quatro desses casos, sendo que a osteonecrose permaneceu presente por mais de um ano em três destes pacientes.

Uma importante série de casos encontrada na literatura foi publicada por Ruggiero *et al.*⁽³⁾, em 2004, que relataram 63 casos de osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. A doença de base mais frequente foi de mieloma múltiplo (28 pacientes), seguido de câncer de mama (21 pacientes), câncer de próstata (03 pacientes) e outras doenças malignas (05 pacientes). Sete pacientes, também, faziam uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. Neste estudo, o autor relata que 39 pacientes tiveram osteonecrose na mandíbula e 23 na maxila, sendo que um paciente apresentou osteonecrose tanto na maxila como na mandíbula. Outro fato importante é que 54 pacientes relataram história de extracção dentária recente no local da necrose, enquanto que 9 pacientes apresentaram exposição óssea espontânea.

A inclusão de informações mais específicas sobre essa complicação potencial na bula dos medicamentos, bem como o alerta aos profissionais envolvidos são atitudes importantes que não podem ser negligenciadas. O emprego de critérios de avaliação odontológica semelhantes àqueles aplicados a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço seria de grande valia. A realização do tratamento odontológico necessário previamente ao início da terapia com bisfosfonatos, a instrução de higiene bucal e um rigoroso acompanhamento clínico podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenir o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares⁽¹⁷⁾.

O presente trabalho teve como objectivo realizar uma revisão de literatura sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e relatar um caso clínico.

CASO CLÍNICO

Uma mulher de 58 anos de idade compareceu ao consultório odontológico para avaliação de dor durante a mastigação e halitose intensa, em Abril de 2004. A paciente relatou diagnóstico de Mieloma múltiplo há cinco anos, com transplante de medula óssea autólogo há dois anos, e estar sob uso de Zoledronato intravenoso mensalmente. Havia sido submetida à exodontias (31, 32, 41 e 42) cerca de seis meses atrás, com instalação de Prótese Parcial Removível, devido à doença periodontal (Figura 1). Apresentava grande mobilidade e secreção



Figura 1 - Radiografias periapicais antes das primeiras exodontias realizadas. Notar alterações do periodonto, possíveis sinais precoces da ONM relacionada ao uso do bisfosfonato Zoledronato.

purulenta nos dentes 43, 44, 33, 34 e 37, bem como na região das exodontias prévias, nas quais havia a presença de espículas ósseas (Figura 2).

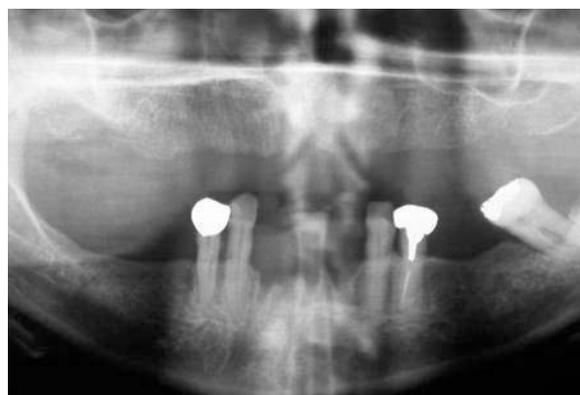


Figura 2 - Radiografia panorâmica inicial solicitada na primeira consulta. Nota-se a não cicatrização dos alvéolos correspondentes às exodontias realizadas seis meses antes da primeira consulta, com aparente comprometimento periodontal dos dentes remanescentes.

A paciente foi submetida às extracções dos dentes 33, 34, 37, 43 e 44 e à alveoplastia corretora com fechamento primário por sutura contínua, com o objectivo de preparo para prótese total. Foi observada deiscência de sutura com exposição óssea, sendo realizadas novas alveoplastias com fechamentos primários de imediato e após um mês (Figura 3), além do uso de clorexidina 0,12% tópica. Após três semanas pôde ser verificada exposição óssea persistente de cor acastanhada sugerindo osso necrótico, sendo realizada biópsia incisional fora da área de alteração clínica (vestibular da região de 33) para conclusão de diagnóstico e exclusão de infiltração neoplásica. O exame anatomopatológico revelou processo inflamatório inespecífico associado a osso com áreas de necrose, concluindo-se o diagnóstico de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. O médico da paciente suspendeu o uso de Zoledronato, trocando a terapia para Meticorten e Talidomida. A exposição óssea persistiu por 40 dias (Figura 4).

Sessões de laser infravermelho de baixa intensidade foram empregadas por 2 meses, ocorrendo drenagem de secreção purulenta em região de 37. Amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas foi prescrita por 10 dias, com nova osteoplastia e aplicação transoperatória de laser infravermelho e fototerapia dinâmica após 6



Figura 3 - RPós-operatório (1 mês) das exodontias dos dentes remanescentes evidenciando exposição de osso com características de necrose.



Figura 4 - Controle radiográfico cerca de três meses após as exodontias, revelando alvéolos sem sinais de reparo.

dias de antibioticoterapia. Discreta melhora não significativa foi verificada, com deiscência de sutura e exposição óssea, seguindo-se com a terapia. Após três meses uma fístula submental com secreção purulenta foi verificada, sendo realizada drenagem cirúrgica com instalação de dreno de Penrose e prescrito Amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas por 15 dias. Três dias após foi retirado o dreno e, após 10 dias, ocorreu o fechamento da fístula. Reinstituíu-se terapia com laser infravermelho de baixa intensidade, com nova osteoplastia corretora realizada 21 dias após, seguida de deiscência de sutura. Trinta dias após, houve drenagem de secreção purulenta submental, mesmo sob uso de Amoxicilina, sendo colhida secreção para cultura com antibiograma, que revelou crescimento abundante de *Staphylococcus* sp (coagulase negativo), sensível somente à tetraciclina, que foi prescrita na dose de 500 mg de 6 em 6 horas por 15 dias. Uma semana depois, a ferida estava seca, sem sinais flogísticos. Quinze dias após suspensão do antibiótico, houve retorno da secreção, sendo reinstituída a antibioticoterapia. Foi realizada ressecção de duas fístulas submentuais com sutura por planos, mantendo-se a antibioticoterapia. Um mês após retorno da secreção, sendo solicitada tomografia computadorizada de mandíbula para avaliação da condição atual. A Tomografia computadorizada reve-

lou áreas de envolvimento na basilar da mandíbula, além da área alveolar (Figura 5). Realizou-se sequestrectomia por acesso submental e alveoplastia por acesso intraoral, sob sedação intravenosa com Midazolam e anestesia local, sendo mantido antibiótico.

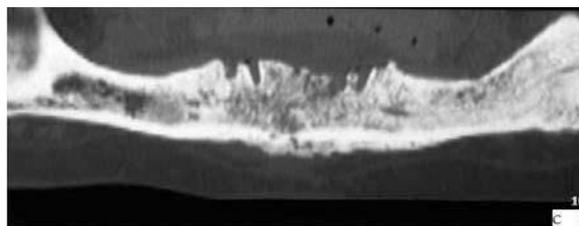
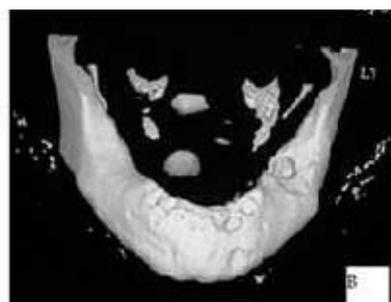
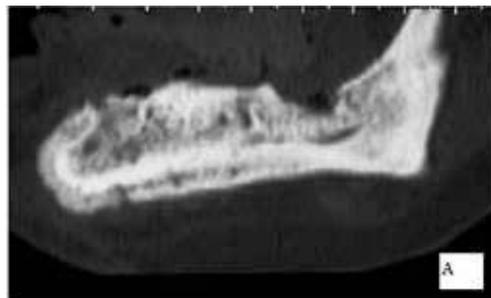


Figura 5 - A, B e C - Tomografia computadorizada realizada cerca de um ano após a primeira intervenção, evidenciando alvéolos sem sinais de reparo, apesar das tentativas de osteoplastia, além de área da biópsia sem reparo.



Figura 6 - Controle clínico, dois anos após o tratamento inicial, exibindo osso com aspecto necrótico persistente.

Dois anos após início do tratamento, mantinha-se o quadro de exposição óssea (Figura 6), com radiografias de controle revelando melhora com algum reparo nos alvéolos (Figura 7).





Figura 7 - Controle radiográfico evidenciando melhora no aspecto dos alvéolos, com aparente reparo ósseo incompleto, sendo mais evidente na região do 37.

A paciente apresentou-se com recidiva do mieloma múltiplo em região de esterno, evoluindo com acidente vascular cerebral e progressão da doença, com óbito após três anos do início do tratamento.

DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos vêm sendo cada vez mais utilizados, devido ao número crescente de indicações para tratamento de diversas condições, mostrando-se eficazes e eficientes.

Diversos são os estudos realizados acerca do diagnóstico e de possíveis tratamentos da osteonecrose. Estudos como o de Ruggiero *et al.*⁽³⁾, Marx⁽¹⁵⁾ e Bágan *et al.*⁽¹¹⁾, mostram o uso comum de Pamidronato e Zoledronato, em pacientes com necrose óssea dos maxilares. O factor desencadeador de tal enfermidade é ainda discutido na literatura pelo fato de o mecanismo de acção destes medicamentos nas estruturas ósseas não estar bem explicado.

Para Dimitrakopoulos *et al.*⁽¹⁰⁾ e Melo *et al.*⁽¹³⁾, o factor de maior significância para manifestação da doença são as extracções dentárias, o que está de acordo com o observado no caso clínico apresentado. Já para Ruggiero *et al.*⁽³⁾ e Bágan *et al.*⁽¹¹⁾, além das exodontias múltiplas, há também o factor da manipulação dental e da má higiene oral que aumentam o risco de desenvolvimento da osteonecrose, devido à exposição da estrutura óssea à microbiota oral. Além disso, casos de necrose espontânea em áreas não relacionadas ao periodonto têm sido relatados^(3,9-12), necessitando de maiores esclarecimentos.

De acordo com pesquisas realizadas por Migliorati *et al.*⁽¹²⁾, Dimitrakopoulos *et al.*⁽¹⁰⁾ e Bágan *et al.*⁽¹¹⁾ o número de mulheres acometidas pela osteonecrose é maior do que o de homens. Inversamente, nos estudos de Dimopoulos *et al.*⁽⁹⁾ e Carter *et al.*⁽¹⁸⁾, o número de homens acometidos foi maior do que o de mulheres. Este achado pode ter sido ocasional, necessitan-

do-se de mais estudos para se definir uma possível predileção por sexo.

A incidência da osteonecrose, em qualquer sítio, é relatada como quatro vezes maior em pacientes com câncer do que na população em geral⁽¹⁹⁾. Faz-se necessário investigar se essa maior incidência se deve à condição geral do paciente, à alteração de seu metabolismo ósseo, à radioterapia ou ao uso de algum outro medicamento em particular. No caso clínico relatado, a paciente era portadora de mieloma múltiplo, condição mais relacionada à osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. Tal investigação deve considerar, entretanto, o fato de que pacientes não portadores de câncer, que foram submetidos ao tratamento com bisfosfonatos para osteoporose, também desenvolveram osteonecrose dos maxilares⁽³⁾.

Os bisfosfonatos evitam a progressão da destruição óssea no mieloma múltiplo, sem levar à reparação das lesões existentes. Esse fato tem levado alguns médicos a receitarem os bisfosfonatos aos seus doentes num estágio precoce da doença a título de medida preventiva. De fato, os exames analíticos demonstraram que os bisfosfonatos conseguem destruir as células mielomatosas⁽²⁰⁾. No caso clínico relatado, a paciente estava com a doença estável enquanto fazia uso de terapia com Zoledronato que, após ser substituído por outra terapia, pode ter permitido a recidiva da doença. Parece prudente, que apesar da dificuldade no tratamento da osteonecrose, a terapia com bisfosfonato não deva ser suspensa, sob risco de recidiva ou piora do quadro. Além disso, não há evidências de que a suspensão facilite o tratamento da osteonecrose, uma vez que o medicamento permanece no osso por tempo indefinido^(1,13).

Diversos tipos de tratamento para a osteonecrose são descritos na literatura, principalmente aqueles envolvendo procedimentos invasivos, como por exemplo, sequestrectomia, ressecção óssea, curetagem, cirurgias orais menores e cirurgia microvascularizada^(1,10-12,21). Ruggiero *et al.*⁽³⁾ recomendou um sistema de tratamento para a osteonecrose, que inclui enxágue antimicrobiano oral diário ou irrigação (0.12% de clorexidina) com um acompanhamento clínico regular (para pacientes no estágio inicial); terapias antimicrobianas baseadas em dados de cultura e de sensibilidade, concomitante com analgesia e enxágue oral diário ou irrigação com 0.12% de clorexidina (para pacientes no estágio em desenvolvimento) e fragmentação cirúrgica do osso necrótico, terapia antimicrobiana (oral ou intravenosa), analgesia e enxágues diários com 0.12% de clorexidina para pacientes em estágio avançado de osteonecrose. Outros autores relataram a resolução da dor após o tratamento com terapia anti-biótica^(6,9-12,22), melhor higiene oral do paciente^(9,22), enxágue com 2% de solução de iodeto de potássio⁽²²⁾, terapia com oxigénio hiperbárico^(1,9,10,12,22) e debridamento local^(1,9,10). Quando se fala de

osteonecrose, é difícil se falar em cura, porém os tratamentos descritos levam a uma melhora na qualidade de vida do paciente. No caso clínico apresentado, a dificuldade em curar a lesão persistiu, havendo melhora no quadro clínico da paciente com os tratamentos propostos. Como a cura para a enfermidade é difícil, resta a possibilidade de controle da doença e de suas consequências.

O menor suprimento sanguíneo da mandíbula, associado à diminuição do aporte sanguíneo provocada pela ação antiangiogênica dos bisfosfonatos⁽¹³⁾, poderia explicar a predileção pela mandíbula no desenvolvimento da osteonecrose.

Segundo as fontes consultadas seria prudente considerar todos os pacientes que utilizem bisfosfonatos como de risco para o desenvolvimento de osteonecrose, sendo que a magnitude do risco variaria com o consumo individual do medicamento, factores do paciente e histórico de tratamento odontológico. A casuística actual sugere que pacientes usuários de bisfosfonatos intravenosos têm risco maior de desenvolver a osteonecrose do que os que os utilizam pela via oral, mas os que fazem uso por via oral não devem ser descartados como de risco ao desenvolvimento de osteonecrose.

CONCLUSÕES

De acordo com a literatura conclui-se que:

- O uso crónico de medicamentos da classe dos bisfosfonatos pode levar à osteonecrose dos maxilares, de causa ainda desconhecida;
- Qualquer intervenção odontológica óssea pode desencadear o processo;
- Não há relatos de tratamentos eficazes para a osteonecrose;
- Não há evidências de prevalência entre os sexos;
- Conforme regulamentação das agências de saúde, os fabricantes destes medicamentos disponibilizam, na bula, informações quanto à necessidade de acompanhamento odontológico prévio ao tratamento com bisfosfonatos;
- Os profissionais devem estar cientes das complicações advindas do uso destes medicamentos, bem como orientar e acompanhar seus pacientes para que possíveis complicações possam ser aceitas e administradas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48:268.
- 2 - Casas J, Gutiérrez G, Poma A. Bisfosfonatos: Aplicaciones Actuales en Osteoporosis y Câncer. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos* 1999;60:61-5.
- 3 - Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- 4 - Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR, Redini F. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumours. *Trends in Molecular Medicine* 2004;10:337-43.
- 5 - Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J. Oral Pathol Med* 2007;36:319-28.
- 6 - Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate - Induce Exposed Bone (Osteonecrosis / Osteopetrosis) of the jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J. Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- 7 - Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
- 8 - Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1.
- 9 - Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.
- 10 - Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate - induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg* 2006;35:588-93.

- 
- 11 - Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. *Study of 20 cases. Oral Oncol* 2006;42:327-29.
 - 12 - Migliorati CA, Mark MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate – Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. *2005 American Cancer Society* 2005; 104:83-93.
 - 13 - Melo AC, Bastos M, Bastos MR, Loureiro AS, Araújo SS. Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo – patologia secundária ao uso do pamidronato. *Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia* 2005;27: 221-2.
 - 14 - Mehrotra B, Ruggiero SL. Bisphosphonate related osteonecrosis (BRON) of the jaw: single institutional update. *Blood* 2005;106: 291.
 - 15 - Marx RE. pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemia. *J oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
 - 16 – Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005;353:99-102
 - 17 - Gegler A, Cherubin K, Figueiredo MAS, Yurgel LS, Azambaja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol* 2006;52:25-31.
 - 18 - Carter G, Alastair NG, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-15.
 - 19 - Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Sur* 2003;61:1238-9.
 - 20 - Numm ME. Understanding the etiology of periodontitis; an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000* 2003;32:11-23.
 - 21 - Zarychansky R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaws associated with pamidronate therapy *Am J Hematol.* 2006;81:73-5.
 - 22 - Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, Correa ME, Almeida JP, Alves Fde A, Lopes MA, de Almeida OP. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005;11:365-9.