



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILO-MANDIBULAR INDUZIDA POR
BISFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Martin Ernest Sauveur Moutte
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro

Junho 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILO-MANDIBULAR INDUZIDA POR
BISFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Martin Ernest Sauveur Moutte
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro

Junho 2017

Agradecimentos

Gostaria de deixar o meu eterno agradecimento aos que fizeram parte desta aventura:

Ao júri pela sua disponibilidade.

Ao Professor Doutor Paulo Maurício por todo apoio dado, por ter ajudado todos os franceses na sua integração na faculdade e por ter acompanhado todo o nosso percurso.

Ao meu orientador, Professor Doutor António Lourenço Cunha Monteiro, pelo seu apoio, disponibilidade e paciência na elaboração deste trabalho final. Muito obrigado por toda a orientação.

A todos os docentes que com a sua sabedoria permitem a constante formação de novos profissionais.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais pelo seu apoio constante.

À Alexandra pela sua gentileza, amor e ajuda.

Ao Philippe pelas nossas conversas.

Ao Romain pelo todo apoio.

Aos meus amigos/as.

A todos um sincero obrigado!

Resumo

Introdução: Os bifosfonatos são potentes inibidores da atividade osteoclástica, sendo cada vez mais recomendados no tratamento da doença óssea metabólica e nos doentes oncológicos. Marx, em 2003, descreveu pela primeira vez, a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos bifosfonatos, desde então, muitos estudos descreveram casos clínicos semelhantes.

Objetivo: Pretende-se com esta monografia realizar uma revisão bibliográfica actual e concluir com base na evidência científica existente até à presente data, a relação entre o risco de osteonecrose dos maxilares e os benefícios da utilização dos bifosfonatos nas suas diversas indicações.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de todas as publicações referentes ao tema com recurso ao motor de pesquisa *PubMed*, *Science Direct* e *Medline*. Os critérios de inclusão basearam-se em artigos publicados em língua Inglesa, Francesa e Portuguesa, fazendo uma restrição temporal desde o ano 1995 até à atualidade.

Desenvolvimento: Osteonecrose mandibular induzida pelos bifosfonatos consiste na exposição de osso necrosado na região mandibular que persiste normalmente entre oito ou mais semanas num paciente medicado com bifosfonatos e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço. Os bifosfonatos intravenosos em altas doses foram identificados como o principal factor de risco em doentes oncológicos, no entanto, quando administrados em baixas doses por via oral em doentes com patologia óssea metabólica não foram relacionados com o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

Conclusões: Apesar da osteonecrose dos maxilares ter criado alguma incerteza relativamente à utilização dos bifosfonatos, a relação risco/benefício dos bifosfonatos favorece a sua utilização. É fundamental haver mais investigação para uma melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico, e assim, estabelecer novas estratégias de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Cabeça e pescoço, Necrose avascular, Cancro, Mieloma, Bifosfonatos, Osteonecrose, Maxilares, Osteoporose.

Abstract

Introduction: Bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclastic activity and are increasingly recommended in the treatment of metabolic bone disease and cancer patients. Marx, in 2003, first described osteonecrosis of the jaws as an important adverse effect of the use of bisphosphonates, many studies have since described similar clinical cases.

Objective: The objective of this monograph is to carry out a current literature review and to conclude, based on the scientific evidence to date, the relationship between the risk of osteonecrosis of the jaw and the benefit of the use of bisphosphonates in its various indications.

Materials and Methods: We performed a bibliographic research of all publications on the subject with the search motor *PubMed*, *Science Direct* e *Medline*. In relation to these inclusion criteria were based on articles published in English, French and Portuguese, making a time restriction from 1995 to the present.

Summary: Mandibular osteonecrosis induced by bisphosphonates consists of exposure of necrotic bone in the mandibular region that normally persists for eight or more weeks in a patient on bisphosphonates and without a history of head and neck radiation therapy. High dose intravenous bisphosphonates were identified as the major risk factor in cancer patients, however, when given in low doses orally in patients with metabolic bone pathology they were not related to the development of osteonecrosis of the jaws.

Conclusions: Although osteonecrosis of the jaws has created some uncertainty regarding the use of bisphosphonates, the risk / benefit ratio of bisphosphonates favors its use. It is fundamental to have more research to better understand the pathophysiological mechanism, and thus establish new prevention and treatment strategies.

Key words: Head and neck, Avascular necrosis, Cancer, Myeloma, Bisphosphonates, Osteonecrosis, Jaw, Osteoporosis. **Key Words:** Jaws, Head and neck, Avascular necrosis, Cancer, Mye-loma, Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteoporosis.

Índice

I - Introdução	8
1. Generalidades	8
II - Desenvolvimento	12
1. Relação estrutura-atividade/estrutura-afinidade	12
2. Propriedades Farmacocinéticas.....	13
3. Propriedades Farmacológicas	14
4. Efeitos secundários	20
5. Anatomia.....	24
5.1. Maxilar inferior	24
5.2. Maxilar superior.....	28
5.3. Dentes	30
6. Osteonecrose.....	32
6.1. Definição	32
6.2. Epidemiologia	32
6.3. Localização	35
6.4. Clinicamente	35
6.5. Histologia.....	37
6.6. Classificação.....	39
6.7. Exames complementares de diagnóstico	40
6.8. Fisiopatologia.....	44
6.9. Fatores de riscos	47
6.10. Protocolo terapêutico.....	51
III - Conclusão	58
V - Bibliografia	59

Índice das Figuras

Figura 1: Adaptado de: Comparação da estrutura química dos pirofosfatos inorgânicos com o bifosfonatos (Ramaswamy et al, 2003)	9
Figura 2: Adaptado de: Modelo do bifosfonato (Stresing et al, 2007).....	12
Figura 3: Adaptado de : mecanismo de ação dos bifosfonatos sobre os osteoclastos (Rodan et Fleisch, 1996)	14
Figura 4: Adaptado de: Mecanismo de ação molecular segundo a natureza do bifosfonato (Graham et Russel, 2007).....	15
Figura 5: Adaptado de: Via de síntese intracelular do Mevalonato (Motoshima, 2006)	16
Figura 6: Adaptado de: Ilustração dos vários efeitos dos bifosfonatos ao nível de cada uma das BMU (Fleisch, 1998).....	17
Figura 7: Adaptado de: Resumo do mecanismo de ação dos bifosfonatos (Solomon, 2002) ..	20
Figura 8: Adaptado de : Mandíbula - vista anterior (Netter, 2000).....	25
Figura 9: Adaptado de: Mandíbula - Vista Lateral (Netter, 2000).....	26
Figura 10: Adaptado de: Mandíbula - Vista Medial (Netter, 2000).....	26
Figura 11: Adaptado de: Mandíbula - Vista ântero-medial (Netter, 2000).....	27
Figura 12: Adaptado de: Mandíbula - Vista Posterior (Netter, 2000).....	27
Figura 13: Adaptado de: Maxila vista lateral (Sobotta, 2000)	29
Figura 14: Adaptado de: Maxila vista medial (Sobotta, 2000)	29
Figura 15: Adaptado de: ficha FDI	30
Figura 16: Adaptado de: Vista de um molar (Netter, 2014)	31
Figura 17: Adaptado de: Zona óssea mandibular exposta, observada durante uma osteonecrose da mandíbula (Brozoski et al, 2012)	36
Figura 18: Adaptado de: Osteonecrose mandibular direita: ausência de reabsorção osteoclástica do osso alveolar (Salino et al, 2010).....	36
Figura 19: Adaptado de: Corte histológico do tecido ósseo trabecular de osso humano (Goldner x250) (Thomas, Martin et Lafage-Proust, 2011)	37
Figura 20: Adaptado de: Corte histológico do tecido ósseo num doente afetado por osteonecrose da mandíbula (Goldner x 2.5) (Laguilliez, 2014).....	38
Figura 21: Adaptado de: Representação das diferentes fases da ONM : a) fase 1 b) fase 2 c) e d) fase 3 (Gavard, 2009).....	40
Figura 22: Adaptado de: Ortopantomografia de doente tratado com bifosfonatos: aparecimento de traumas ósseos, algumas semanas após a extração do dente. (Radoi et Folliquet, 2010)	41
Figura 23: Adaptado de: Scanner 3D depois da injeção do produto iodado. Imagem A: Pessoa que sofre de osteonecrose mandibular direita. Pode-se observar neovascularização na periferia da lesão. Imagem B: Pessoa saudável. (Saussez, Filleul et Loeb, 2008).....	42
Figura 24: Adaptado de: Scanner demonstrando focos osteolíticos ao nível da mandíbula num doente tratado com bifosfonatos (Chiandussi, Biasotto et Dore, 2006).....	42

Índice das Tabelas

Tabela 1: Os Bifosfonatos disponíveis e as suas indicações terapêuticas (Bougeon, 2008)	11
Tabela 2: Adaptado de: Estrutura molecular e potência dos bifosfonatos comercializados (Najm et al, 2008)	12
Tabela 3: Adaptado de: Relatório das diferentes incidências de casos de osteonecrose da mandíbula causada pela toma de bifosfonatos orais ou por via intravenosa (Viennet, 2012)	33
Tabela 4: Adaptado de: Resumo dos resultados dos diferentes estudos sobre o prazo de aparição de ONM depois do início da primeira toma de BF (Vieillard, et al, 2008)	34
Tabela 5: Adaptado de: Classificação da ONM segundo a American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS, 2009)	40

Índice dos Gráficos

Gráfico 1: Adaptado de: Estudo do risco cumulativo de desenvolvimento de uma ONM em função da duração da toma de bifosfonatos para 252 doentes (Najm et al, 2008)	48
---	----

Índice das Siglas

Bfs	Bifosfonatos
ONM	Osteonecrose dos maxilares

I – Introdução

Os bifosfonatos são usados como meio terapêutico há mais de 45 anos para diversas patologias, tal como a osteoporose, a doença de Paget e para tumores osteócitos. Esta terapêutica representa um desenvolvimento notável nos mais variados tratamentos. Devido a fatores demográficos e principalmente devido ao envelhecimento da população, nota-se um aumento da quantidade de cancros e de pessoas com osteoporose. A osteoporose tornou-se um problema significativo na área da saúde pública. A vontade de providenciar a esta população um tratamento profilático ou curativo provocou um grande aumento de prescrições de bifosfonatos. Desde a descrição feita por Marx em 2003 sobre casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com bifosfonatos, o número de casos identificados está a crescer consideravelmente e consequentemente, isto chamou a atenção dos profissionais sobre a prescrição e a prevenção do uso dessas moléculas. Aliás, em 2007, a Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde (Afssaps) criou recomendações para prevenir e tratar este efeito adverso direcionadas aos profissionais da saúde.

1. Generalidades

Os bifosfonatos (Bfs) foram descobertos em meados do século XIX, na Alemanha em 1865. Devido às suas propriedades para precipitar o cálcio, os bifosfonatos começaram a ser utilizados na indústria têxtil, agrícola e química, porém, a sua utilização na vertente médica só aconteceu 100 anos depois. (Fleisch, 1998).

Herbert Fleisch (2002), descobriu na urina e no plasma a presença de pirofosfatos e demonstrou *in vitro* as suas capacidades de inibir a precipitação, a dissolução dos cristais de fosfato de cálcio, de inibir a reabsorção óssea e a capacidade de formação de calcificação ósseas.

Quando se ingere oralmente pirofosfatos, acontece uma falha do tratamento. Por via parentérica, os pirofosfatos sofrem hidrólise rapidamente. Assim, inicialmente, os pirofosfatos só eram usados para remoção de tártaro dentário e em cintilografia óssea. Pesquisaram-se análogos que apresentassem atividades físico-química que fossem semelhantes e resistentes à hidrólise enzimática e que não fossem degradados metabolicamente sendo que os bifosfonatos preencheram todos esses critérios. Alguns estudos realizados em humanos mostram que a

dosagem de bifosfonatos necessários para inibir a calcificação ectópica nos tecidos moles também provocam a inibição da mineralização dos tecidos calcificados, como o esmalte, dentina, cartilagem, osso e o cimento dentário (Fleisch,1998).

Os bifosfonatos são pequenas moléculas semelhantes aos pirofosfatos, cuja ligação (P-O-P) central é substituída pela ligação (P-C-P) que apresenta uma grande afinidade para a hidroxiapatite e uma resistência à hidrólise via enzimas dos osteoclastos. Se as duas ligações forem associadas ao mesmo carbono central, apelidam-se de bifosfonatos geminais, os frequentemente denominados bifosfonatos. (Fleisch,1998)

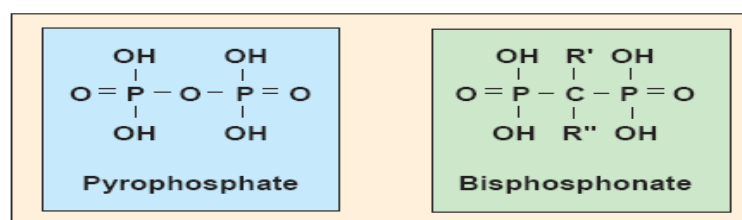


Figura 1: Adaptado de: Comparação da estrutura química dos pirofosfatos inorgânicos com o bifosfonatos (Ramaswamy & Shapiro, 2003)

Esta estrutura confere-lhes uma característica, serem hidrolisáveis, além da propriedade de inibirem a reabsorção. A natureza dum cadeia lateral ao redor do carbono central permite classificar os bifosfonatos em diversas categorias: Bifosfonatos não aminoácidos (Etidronato, Clodronato, Tiludronato), Amino-bifosfonatos em que os mais recentes e mais potentes incluem uma cadeia lateral azotada (Alendronato (existe com vitamina D3), Pamidronato, Ibandronato), Bifosfonatos Cíclicos (Risédronato) e o Zoledronato. Os bifosfonatos podem ainda ser classificados segundo gerações: Primeira geração: Etidronato, Clodronato, Tiludronato; Segunda geração: Alendronato, Pamidronato; Terceira geração: Risédronato, Ibandronato, Zolédronato.

Denominações comuns:	Especialidades	Forma	Indicação
Etidronato	Didronel® 400 mg Didronel® 200 mg	Cápsula (cp)	Osteoporose
Clodronato	Clastoban® 400 mg et 800 mg, Lytos® Clastoban® 300 mg	Comprimido Injeção	Doença de Paget Hipercalcemia maligna
Tiludronato	Skelid®	Comprimido/gel	Doença de Paget
Pamidronato	Ostepam® Paminject® Pamidronate® de diverso	Injeção	Osteólise Hipercalcemia maligna Mieloma múltiplo
Alendronato	Fosamax® 10 mg, génériques Fosamax® 70 mg, génériques Com vitamina D3.	Comprimido	Osteoporose
Ibandronato	Bonviva® Bondronat®	Comprimidos e Injecção	Osteoporose Hipercalcemia maligna e prevenção das complicações ósseas induzidas pelo cancro.
Risedronato	Actonel® 5 mg Actonel® 35 mg Actonel® 75 mg Actonelcombi® (com vitamina	Comprimidos Comprimidos	Osteoporose Doença de Paget

	D3 e calcium)		
Zoledronato	Aclasta® Zometa®	Injecção	Osteoporose Hipercalcemia maligna e prevenção das complicações Ósseas induzidas pelo cancro.

Tabela 1: Os Bifosfonatos disponíveis e as suas indicações terapêuticas (Bougeon, 2008)

A composição das cadeias laterais permite determinar a sua afinidade para a hidroxiapatite e a sua potência. Os bifosfonatos aminados têm uma duração maior no organismo do que os não aminoácidos. Os bifosfonatos aminados diferem dos não aminoácidos porque não são hidrolisáveis. (Pillon & Soueidan, 2014)

II - Desenvolvimento

1. Relação estrutura-atividade/estrutura-afinidade

A presença do grupo hidroxilo no átomo de carbono entre os dois átomos de fósforo facilita a fixação do bifosfonato ao cálcio presente no tecido ósseo.

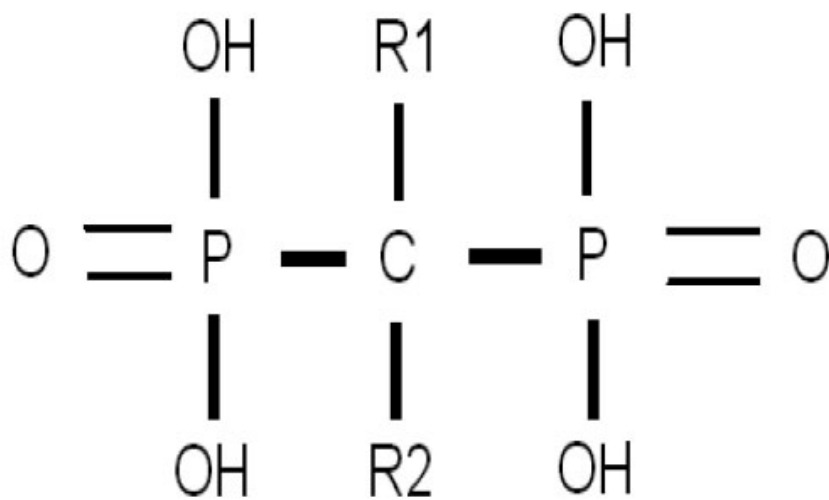


Figura 2: Adaptado de: Modelo do bifosfonato (Stresing, Daubin , Benzaid, M nkk nen, & Cl zardin, 2007)

R1: Cadeia curta importante para a afinidade da molécula para o tecido ósseo.

R2: Cadeia longa, associada   inibi o do poder reabsor o óssea.

DC	Nome comercial	R1	R2	potência
Etidronato	Didronel	OH	CH ₃	1
Clodronato	Clastoban	Cl	Cl	10
Tiludronato	Skelid	H	S-Cl	10
Pamitronato	Aredia	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronato	Fosamax	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000
Risedronato	Actonel	OH	CH ₂ - 	5000
Ibandronato	Bondronat Boniva	OH	CH ₂ -CH ₂ -N-C ₉ H ₁₁	10 000
Zoledronato	Zometa	OH	CH ₂ -N- 	20 000

Tabela 2: Adaptado de: Estrutura molecular e potência dos bifosfonatos comercializados (Najm et al, 2008)

A presença de um grupo nitrogenado (NH) aumenta a potência da molécula. Segundo a composição dos bifosfonatos é possível comparar o seu poder de ação. (Pillon & Soueidan, 2014)

Os bifosfonatos injetáveis nunca devem ser misturados com uma solução cálcica. Os Bifosfonatos, tal como o alendronato, têm uma biodisponibilidade bastante baixa que está estimada entre 1 e 5%. A água demasiado calcária reduz esta biodisponibilidade para 60 %. É uma interação que se encontra com todos os catiões polivalentes: cálcio, magnésio, ferro, alumínio, zinco e cobre. É inerente ao mecanismo de acção dos bifosfonatos a sua estrutura quelante do cálcio, tendo desta forma uma grande afinidade para o osso, além disso, a presença de catiões polivalentes dentro do trato digestivo, provoca a formação de um complexo insolúvel não absorvível. (Antiostéoporotiques, 2012)

2. Propriedades Farmacocinéticas

Devido à presença de carga negativa sobre a molécula do bifosfonato, a absorção oral é baixa, menos de 3 %, porém quando são injetados a sua biodisponibilidade é aumentada para mais de 50%. (Magremanne et al, 2007)

Devido ao seu grupo fosfato, todos os bifosfonatos podem vincular-se facilmente aos iões cálcio. A alimentação ou a ingestão de cálcio reduz a sua biodisponibilidade. Formam-se complexos não absorvíveis. Os bifosfonatos devem ser ingeridos por via oral, duas horas antes da refeição, a maioria das vezes deve ser em jejum, ao acordar, com um copo de água da torneira. A ingestão deve ser realizada na posição sentada ou de pé, não devendo ser deitada e o paciente deve esperar 30 minutos antes se poder deitar de novo. Depois da absorção dos bifosfonatos, 50% da medicação fica acumulada e o resto é eliminado via urinária. A duração (meia-vida) da medicação no sangue é de 6 horas ao passo que no osso, é superior a 10 anos com efeitos que persistem após o fim do tratamento. É recomendada a redução da dosagem da medicação para doentes renais. (Magremanne et al, 2007)

3. Propriedades Farmacológicas

Os bifosfonatos são prescritos em casos de patologias ósseas, malignas ou não, que induzem uma atividade osteoclástica excessiva. Os bifosfonatos impedem a absorção óssea excessiva bloqueando principalmente a atividade dos osteoclastos.

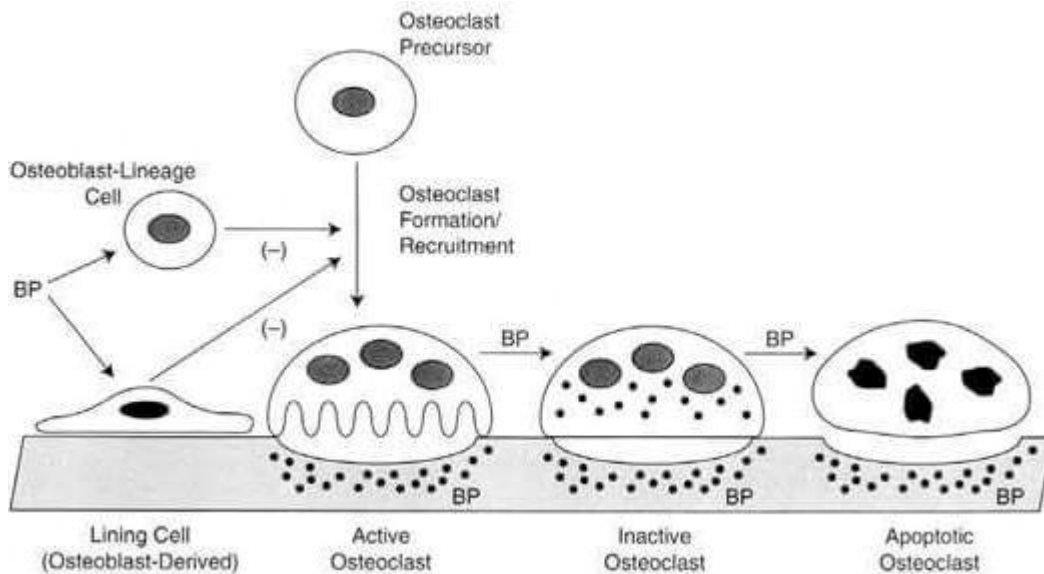


Figura 3: Adaptado de : mecanismo de ação dos bifosfonatos sobre os osteoclastos (Rodan & Fleisch, 1996)

Distinguem-se diferentes modos de ação dos bifosfonatos:

Físico-químico: Após da sua administração, o bifosfonato liga-se ao cálcio da fase mineral, que é absorvido ao nível da superfície óssea. Depois, o bifosfonato é distribuído nas diferentes zonas, onde o cálcio está mais exposto. Devido à sua grande afinidade para os cristais de hidroxiapatite, ele é incluído no tecido ósseo durante a mineralização da matriz de proteínas como os iões fosfato. (Bougeon, 2008)

Celular: O alvo principal dos bifosfonatos é o osteoclasto. Podem também intervir sobre os osteoblastos ou os seus precursores. Os Bifosfonatos são incorporados na matriz óssea e durante a absorção, estes ficam nos osteoclastos, através de pinocitose. Quando em altas concentrações, os bifosfonatos provocam uma perda de aderência dos osteoclastos da matriz e

estes impedem a secreção dos íons H^+ , que são a origem da degradação da substância mineral óssea. (Bougeon, 2008)

Molecular: Durante o fenômeno de reabsorção, os bifosfonatos são libertados na fase mineral sob o efeito da acidez produzida pelos osteoclastos na qual o fenômeno de reabsorção acontece. Assim, os osteoclastos são submetidos a uma grande exposição de bifosfonatos livres que penetram nos osteoclastos por endocitose. Como foi anteriormente referido, existem duas categorias de bifosfonatos, os aminoácidos e não aminoácidos. Os últimos distinguem-se pelo seu modo de ação, que causa morte celular. Observam-se diferentes vias de metabolismo que levam a inibição e a apoptose celular. (Bougeon, 2008)

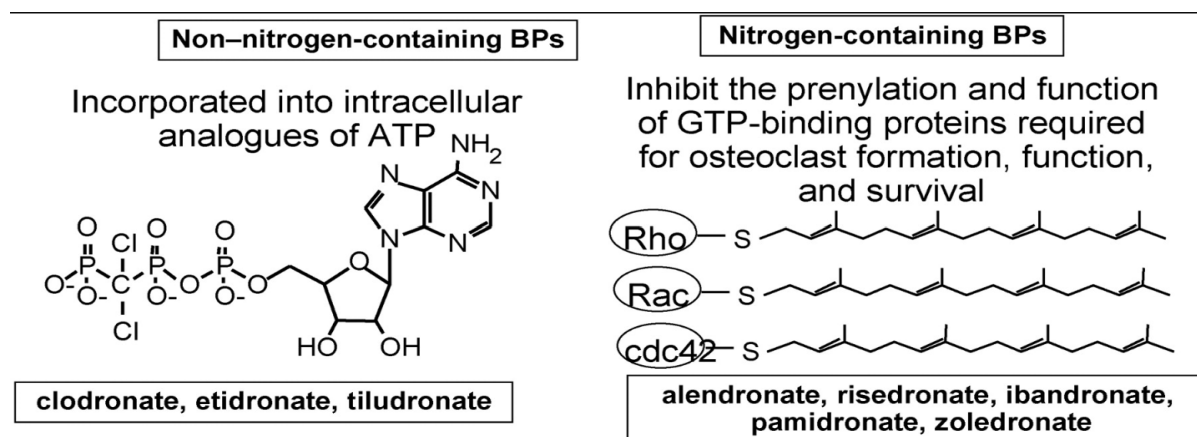


Figura 4: Adaptado de: Mecanismo de ação molecular segundo a natureza do bifosfonato (Graham & Russel, 2007)

Os bifosfonatos não aminoácidos, são diretamente metabolizados nos osteoclastos em metabolitos citotóxicos do trifosfato de adenosina (ATP). Estes metabolitos acumulam-se dentro da célula e devido ao fato de não serem hidrolisáveis não podem fazer parte das funções metabólicas celulares, provocando uma interrupção do processo enzimático ATP o que leva à inibição celular e à apoptose dos osteoclastos. (Delguste, Lepage, Amory & Doucet, 2007)

Os bifosfonatos aminoácidos, atuam indiretamente sobre os osteoclastos pela inibição de uma enzima que permite o acesso ao ácido mevalônico, a enzima farnesil pirofosfato síntese. Esta enzima está na origem da síntese dos esteróis como o colesterol e os lípidos isoprenóides. Assim, a etapa da fenilação não acontece e provoca uma inibição das funções de pequenas proteínas reguladoras, responsáveis pela hidrólise da GTP. (Green, 2004). Estas proteínas são essenciais ao processo de sinalização intracelular uma vez que regulam um determinado número de processos como a formação da borda em forma de escova dos osteoclastos, a organização do citoesqueleto e a transmissão das vesículas dos osteoclastos. Os osteoclastos acabam por ser inativados pelo fato de não conseguirem formar uma membrana citoplasmática funcional, morrendo por apoptose. (Delguste et al, 2007)

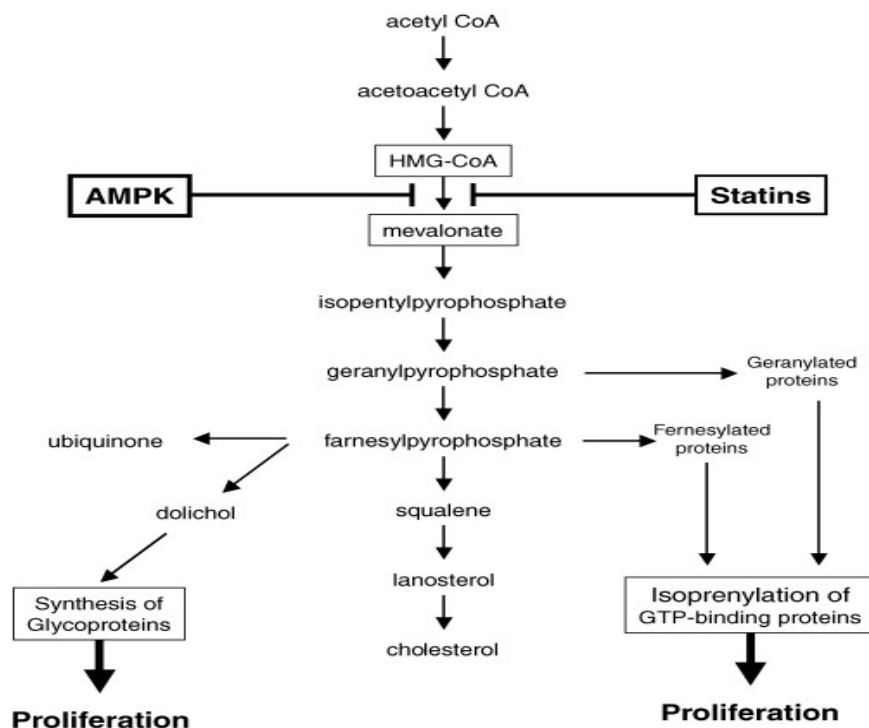


Figura 5: Adaptado de: Via de síntese intracelular do Mevalonato (Motoshima, Goldstein, Igata, & Araki, 2006)

Resumindo, os derivados dos aminoácidos atuam de duas formas diferentes: Inibem a via do mevalonato e impedem a fenilação de pequenas proteínas essenciais a várias funções, e na sobrevivência dos osteoclastos. O ATP não hidrolisável acumula-se e provoca de maneira direta a apoptose dos osteoclastos. (Magremanne et al, 2007)

Pode-se observar, segundo a figura, que as estatinas também inibem a via de síntese do mevalonato, uma vez que atuam a montante dos bifosfonatos, tendo efeito sobre a HMG-CoA redutase. (Motoshima et al, 2006)

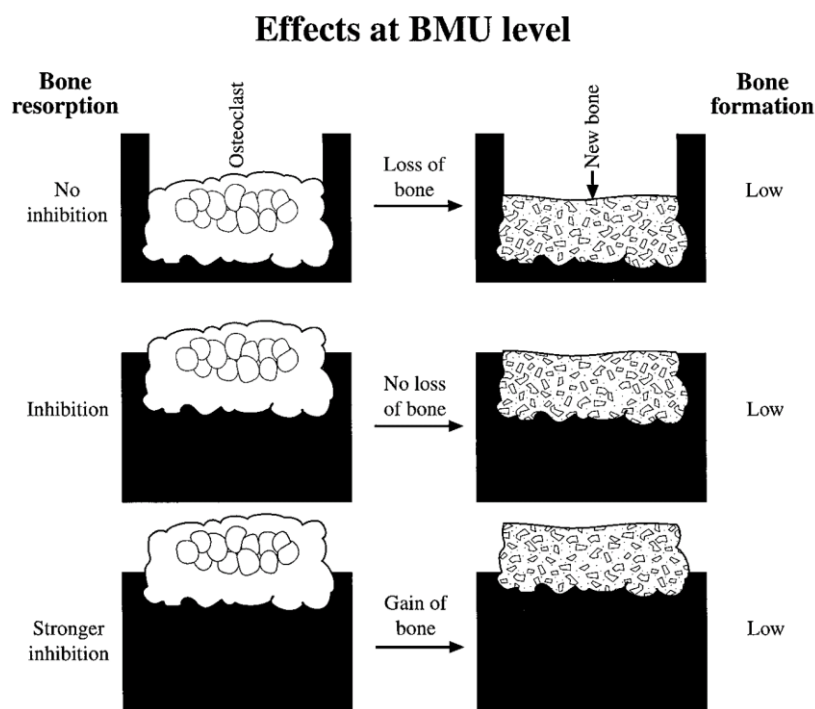


Figura 6: Adaptado de: Ilustração dos vários efeitos dos bifosfonatos ao nível de cada uma das BMU (Fleisch, 1998)

A regeneração óssea acontece nas unidades operativas, as BMU (Bone Modeling Units) que se encontram no osso cortical e no osso trabeculado e não são ativadas ao mesmo tempo. Normalmente, o osso destruído é substituído por osso novo, porém, com o envelhecimento o “*turn over*” ósseo diminuí. Os bifosfonatos provocam uma diminuição da reabsorção óssea, mas vários estudos mostram um crescimento da densidade óssea durante tratamentos com bifosfonatos. Várias hipóteses destacam-se: A formação e a destruição óssea estão fisiologicamente em equilíbrio, mas a diminuição da reabsorção óssea não causa a diminuição imediata da formação óssea, assim a quantidade de osso formado tem tempo para aumentar. Os bifosfonatos agem diretamente ao nível dos BMU, atuando sobre a formação óssea, visto que a reabsorção óssea está diminuída, o novo osso formado tem mais tempo para mineralizar antes de sofrer remodelação óssea, assim, a densidade óssea fica mais significativa. (Fleisch, 1998)

Em conformidade com figura anterior, existem três casos: Caso nº1: com o envelhecimento, nas BMU, observa-se que os osteoclastos têm maior atividade que os osteoblastos. Observa-se um balanço negativo nas unidades de remodelação e perda óssea; Caso nº2: a destruição e formação encontram-se equilibradas não havendo nenhuma perda óssea; Caso nº3: há inibição significativa da reabsorção óssea e ganho considerável de densidade óssea, sendo o balanço ósseo positivo. (Fleisch, 1998)

Os bifosfonatos, quando se acumulam no osso, encontram-se profundamente nos tecidos ósseos e tornam-se inativos. O efeito de anti reabsorção dos bifosfonatos depende da dose administrada e não da quantidade acumulada dentro do osso. Assim, a longo prazo e com doses terapêuticas, não há risco de diminuição do capital ósseo. (Fleisch, 1998)

Outros Efeitos dos bifosfonatos:

Anti-tumoral, vários estudos permitiram demonstrar *in vitro*, a capacidade dos bifosfonatos de inibir a proliferação e a sobrevivência das células cancerígenas e ainda de diminuir a capacidade das células tumorais de propagar-se no osso (Green, 2004).

Mecanismo direto, estudos demonstram que qualquer tipo de bifosfonatos, não aminoácidos e aminoácidos, é capaz de induzir a apoptose das células tumorais e dos osteoclastos, ativando a síntese das caspases (Green, 2004).

Mecanismo indireto, os bifosfonatos inibem a adesão das células tumorais, uma vez que inibem as proteínas da matriz extracelular e impedem a invasão desta. Bossier et al,

demonstram esta inibição *in vitro* no cancro da mama e da próstata graças ao ácido zoledrónico e o ibandronate. Nesta experiência, o clodronate revela-se menos eficaz. Além disso, o clodronate reduz a osteólise e a libertação local de fatores de crescimento. Este mecanismo podia impedir o desenvolvimento das células tumorais no osso. (Green, 2004).

Atualmente, os estudos focam-se no desenvolvimento de pro-drogas que poderiam libertar os bifosfonatos diretamente dentro das células cancerígenas pela ativação intracelular que é provocada pela má absorção das células. (Webster, Zhao, Rudek, Hann & Freil Meyers, 2011)

Antiangiogénio, alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que os bifosfonatos provocam uma diminuição da proliferação das células endoteliais, um aumento da formação dos capilares e ainda a diminuição da taxa circulante do Vascular Endothelial Growth Factor (Magremanne et al, 2007).

Efeitos sobre a formação óssea: Segundo Fleisch (1998), vários estudos permitiram afirmar que os bifosfonatos atuam diretamente sobre a formação óssea, entre as BMU, observa-se um aumento da formação óssea. O incandronate quando administrado no osso com doses tóxicas durante 13 semanas, levou a formações ósseas intramembranas ao nível intramedular. *In Vitro*, os bifosfonatos aumentaram a produção de osteoblastos e de células da cartilagem além de uma maior formação de colagénio e de osteocalcina pelas células ósseas e de proteoglicanos pelas células da cartilagem. Estudos recentes demonstram que a ibandronate e o zoledronate são capazes de melhorar a expressão dos genes dos marcadores de diferenciação dos osteoblastos quando estes estão presentes numa concentração precisa. Quando estes estão presentes em baixa concentração a expressão desses genes diminuiu (Viennet, 2012)

Efeitos pró-inflamatórios: durante a inibição da enzima farnesil-difosfato-sintase há acumulação de isopentenil pirofosfato. Esta acumulação vai ativar os linfócitos T que vão libertar TnF- α - que é responsável pela iniciação da fase inflamatória. Este efeito está associado ao aparecimento de um síndrome similar à gripe quando se injetam bifosfonatos por via intravenosa (Viennet, 2012).

Efeitos sobre os tecidos não calcificados: quando os bifosfonatos são administrados em doses consideráveis, causam vários efeitos que em nada se relacionam com o osso, como efeitos sobre o sistema imunitário, aumento do HDL, ação sobre a mucosa gástrica e inibição do desenvolvimento de parasitas protozoários (Entamoeba, Plasmodies, Trypanosomes, Toxoplasma, Cryptosporidies e Leishmania) (Fleisch, 1998) (Viennet, 2012).

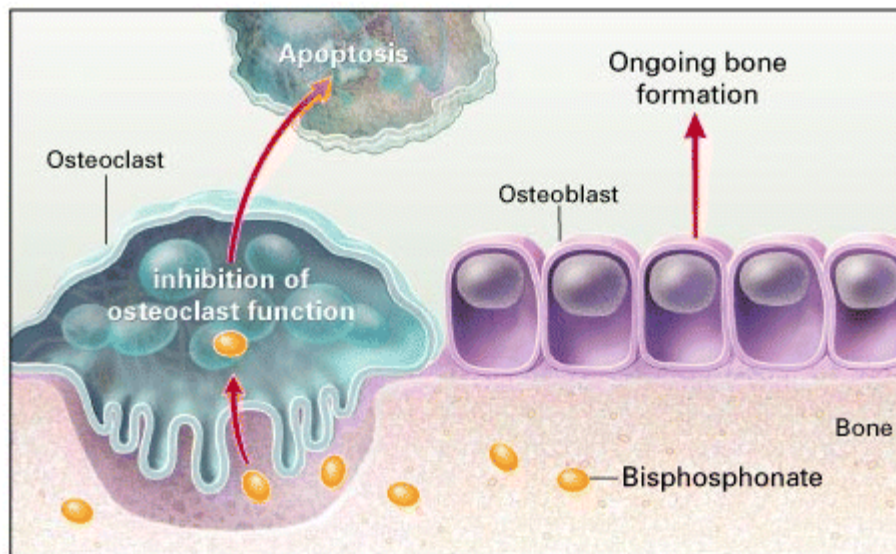


Figura 7: Adaptado de: *Resumo do mecanismo de ação dos bifosfonatos* (Solomon & Solomon, 2002)

4. Efeitos secundários

A biodisponibilidade dos bifosfonatos raramente ultrapassa os 10%, o que permite explicar os seus efeitos secundários, porém, estes são poucos tóxicos devido à sua alta afinidade para o tecido ósseo e à sua fraca concentração na corrente sanguínea. Existem alguns efeitos secundários não conhecidos como perturbações digestivas quando os bifosfonatos são administrados por via oral, mas também risco renal agudo quando os bifosfonatos são injetados por via intravenosa muito rapidamente. Outros efeitos secundários chamam a atenção e requerem precauções no que diz respeito a fraturas atípicas do fémur ou a osteonecrose da mandíbula (Bougeon, 2008).

Perturbações digestivas

Trata-se de um dos efeitos secundários mais frequentes durante a administração de bifosfonatos por via oral. Os sintomas mais frequentes são náuseas, vômitos e diarreia. Certos bifosfonatos provocam efeitos mais específicos devido a um alto poder irritante sobre o trato digestivo como queimaduras do estômago, gastrite e esofagite. Estudos mostram que o risedronato e o alendronato causam uma dispepsia em cada 100 doente e também regurgitações, acidez e dispepsia, constituindo assim estes efeitos secundários a primeira causa para a interrupção do tratamento (Bougeon, 2008). Deste modo, é recomendado fazer o

tratamento ao levantar, em jejum, com um copo cheio de água pouca mineralizada, numa posição de pé ou sentada, sem se esticar e sem comer durante pelo menos 30 minutos até 1 hora depois da ingestão (Bianchi & Anbassi, 2012).

Síndrome do tipo gripal

O pamidronato, o ibandronato e o zoledronato muitas vezes provocam, quando injetados, um síndrome de tipo gripal associado a febre, mialgias, cefaleias e suores. (Bougeon, 2008)

Estes sintomas desaparecem de maneira espontânea entre 24 e 48 horas, mais raramente e nos piores casos estes fenómenos podem durar de 7 até 14 dias. Muitas vezes, um tratamento sintomático por analgésicos como o paracetamol é preconizado. (Arboleya, Alperi & Alonso, 2011)

Com bifosfonatos administrados oralmente, estes efeitos são raros, porem foram identificados em alguns casos de dores músculo-esqueléticas durante a administração semanal de risedronate e alendronate. Estes sintomas aparecem dentro de 48 horas e afetam uma em cada cinco pessoas. (Viennet, 2012)

Reações cutâneas

Segundo Bianchi & Anbassi (2012), observaram-se reações cutâneas como prurido e urticária. (Bianchi & Anbassi, 2012)

Hipocalcémia

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea. Após algumas semanas, os amino-bifosfonatos são capaz de diminuir a taxa de cálcio e de fósforo circulante, em compensação, esta diminuição causa a secreção de PTH a fim de aumentar a reabsorção tubular do cálcio e de produzir a vitamina D ativa. Entretanto, uma hipocalcémia pode aparecer durante a administração por via intravenosa de dosagens altas de bifosfonatos potentes, tal como o zoledronato em doentes que apresentam uma forte remodelação óssea (doença de Paget por exemplo) ou em doentes com predisposição para hipocalcémia, hipoparatiroidismo e osteomalacia severa. A hipocalcémia é mais rara quando os bifosfonatos são administrados por via oral. Este efeito pode aparecer algumas semanas depois do início do tratamento. (Arboleya et al, 2011)

Dor Osteomuscular

Este efeito secundário chamou a atenção da Food and Drug Administration a partir 2008, não sendo conhecido antes dessa época. Os sintomas aparecem de maneira aleatória, podendo manifestar-se desde o início do tratamento, durante os dias seguintes ou apenas após alguns anos de tratamento. É importante não confundir este efeito secundário com o síndrome de tipo gripal. Casos de dores osteomusculares foram descritos durante o uso de alendronato e risedronato. As dores raramente são debilitantes e diminuem com o tempo (Arboleya et al, 2011).

Dores oculares

Este efeito secundário é raro e aparece principalmente durante a administração intravenosa de amino-bifosfonatos. Nos casos identificados, a conjuntivite é o caso mais frequente, podendo ainda ocorrer uveíte. O seu aparecimento é variável e aparece em média 70 dias após o início do tratamento. Casos de uveíte foram muitas vezes indicados em doentes com doenças associadas, como a espondiloartropatia no síndrome de Behcet. Nestes casos, os bifosfonatos podem agir como fatores de precipitação (Arboleya et al, 2011).

Nefrotoxicidade

Em casos de tratamento da osteoporose, os bifosfonatos administrados não parecem perturbar o sistema renal. Ainda assim, em doentes que apresentem uma depuração inferior a 30-35ml/min a sua utilização não é recomendada devido ao facto da sua eliminação ser quase totalmente renal. Entretanto, durante a injeção de bifosfonatos, em altas doses, necroses tubulares agudas ou esclerose do glomérulo segmentar focal podem aparecer. Alguns fatores aumentam o risco de toxicidade: existência de doença crónica renal, diabetes, hipertensão arterial, hipocalcémia, mieloma múltiplo, tratamentos anteriores com bifosfonatos. Pessoas idosas necessitam de mais precauções quando submetidas a este tipo de terapia. Durante uma injeção intravenosa demasiado rápida ou com uma dose mais concentrada, os bifosfonatos formam agregados insolúveis com o cálcio que provocam uma insuficiência renal aguda. Deste modo, a injeção deve ser lenta e diluída com cloreto de sódio, ou glucose a 5%. (Fleisch, 1998)

As especialidades que contêm pamidronato, clodronato ou ibandronato, têm que ser administradas no mínimo em duas horas, ao passo que as soluções de zoledronato (Aclasta e Zoneta) podem ser administradas em quinze minutos. (Bougeon, 2008)

Também há perturbação da fórmula sanguínea: durante a administração por via intravenosa, a fórmula sanguínea pode ser modificada e provocar uma anemia, uma leucopenia, uma trombocitopenia e ainda pancitopenias. (Carrel et al, 2006)

Perturbação do sistema imunitário

Foram identificados casos raros de hipersensibilidade imediata e de eritema polimórfico. Durante a prescrição de etidroato, foi demonstrada uma alteração da resposta imunitária com reativação frequente de herpes secundários ou de crescimento de zona. (Carrel et al, 2006)

Osteomalacia

Quando os bifosfonatos são administrados em doses demasiado altas (400-800mg/j per osso de etidronato) 180mg/ar em intravenosa de pamidronato pode ocorrer osteomalacia devido à inibição da mineralização óssea. No final do tratamento este fenómeno é reversível. (Fleisch, 1998)

Perturbações neurológicas

Traduzem-se em cefaleias, tonturas, sensações de hipoestesia ou, contrariamente, pode ocorrer hiperestesia e disgeusia. (Carrel et al, 2006)

Problemas cardíacos

O estudo HORIZON Pivotal Fracture (2007), realizado durante 3 anos, revelou o aparecimento de fibrilação atrial em mulheres na menopausa tratadas por zoledronato por via intravenosa uma vez por ano. É possível que os bifosfonatos sejam arritmogénicos em termos teóricos, a perturbação da homeostasia dos eletrólitos intracelulares, os efeitos pró-inflamatórios, pró-fibróticos e pró-antigénicos podem perturbar a condução atrial.

Fratura femoral atípica

É importante distinguir as fraturas femorais atípicas das fraturas “clássicas” do fêmur, devido à sua localização e também pelas suas características radiológicas. Estas fracturas, ocorrem em qualquer zona do fêmur, entre a parte inferior do pequeno trocânter até abaixo da zona supracondilar. (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2012)

A maioria das vezes são antecedidas de fraturas de stress (Arboleya et al, 2011).

No que diz respeito à radiologia, essas fraturas são transversais ou oblíquas, curtas e bilaterais. Esse efeito raro foi identificado pela primeira vez em 2008 com pacientes que receberam um tratamento que incluía alendronato. Em 2001, o comitê de medicamentos para o uso humano (CHMP) da Agência Europeia dos Medicamentos (EMA) concluiu que as fraturas femorais atípicas são um efeito secundário dos bifosfonatos usados a longo prazo (5-6 anos). Depois de ter analisado os benefícios/riscos dos bifosfonatos, os CHMP confirmaram que no caso da prevenção e tratamento das perturbações ósseas, o uso de bifosfonatos deve ser considerado. Todavia, o aparecimento de fraturas atípicas do fêmur foi mencionado depois de ser autorizada na União Europeia a prescrição de medicamentos que contêm bifosfonatos (ANSM, 2012).

Osteonecrose da mandíbula

Os bifosfonatos, e em particular os da última geração que são os mais frequentemente usados em patologias benignas ou malignas, são suspeitos desde 2003, por serem os responsáveis pela osteonecrose mandibular, na próxima parte, irá abordar-se esta patologia em maior pormenor.

Os bifosfonatos são usados frequentemente para tratamento de patologias ósseas benignas (osteonecrose e doença de Paget) e para patologias malignas (metástase, mieloma...) e ainda em casos de hipercalecémias malignas. Um dos efeitos secundários grave e frequente durante o tratamento com bifosfonatos é a osteonecrose da mandíbula ou “phossy jaw”, sendo mais comum quando este tipo de medicamentos é administrado por via intravenosa (pamidronato e zoledronato) (Vieillard et al, 2008).

5. Anatomia

O esqueleto do rosto corresponde à parte inferior e anterior do crânio. Podendo ser dividido em duas partes: maxilar superior e maxilar inferior :

5.1. Maxilar inferior

O maxilar inferior, ou frequentemente chamado de mandíbula, está situado na parte inferior e anterior do rosto. É um osso impar, simétrico e é o mais resistente e volumoso osso do rosto.

É o único do osso do rosto móvel (para além dos ossos da audição). Pode-se dividir em três partes: o corpo da mandíbula em forma de ferradura, a parte média e os ramos da mandíbula que se elevam perpendicularmente de cada lado do corpo mandibular.

O maxilar inferior armazena os dentes inferiores. Os dentes inferiores encontram-se numa saliência em forma de arco, com várias concavidades, os alvéolos dentários. Cada ramo da mandíbula contém um côndilo posterior que se articula com a fossa mandibular e com o tubérculo articular do osso temporal formando a articulação temporomandibular. Existe ainda o processo coronóide anterior, onde o músculo temporal se fixa. A mandíbula apresenta dois orifícios: o orifício mentoniano que se encontra na zona abaixo do segundo pré-molar e o orifício mandibular que se encontra na face mediana de cada ramo mandibular, sendo a entrada do canal mandibular. O canal mandibular atravessa de maneira inclinada o ramo lateral e permite a passagem dos vasos sanguíneos e dos nervos alveolares inferiores para os dentes inferiores. (Laguilliez, 2014).

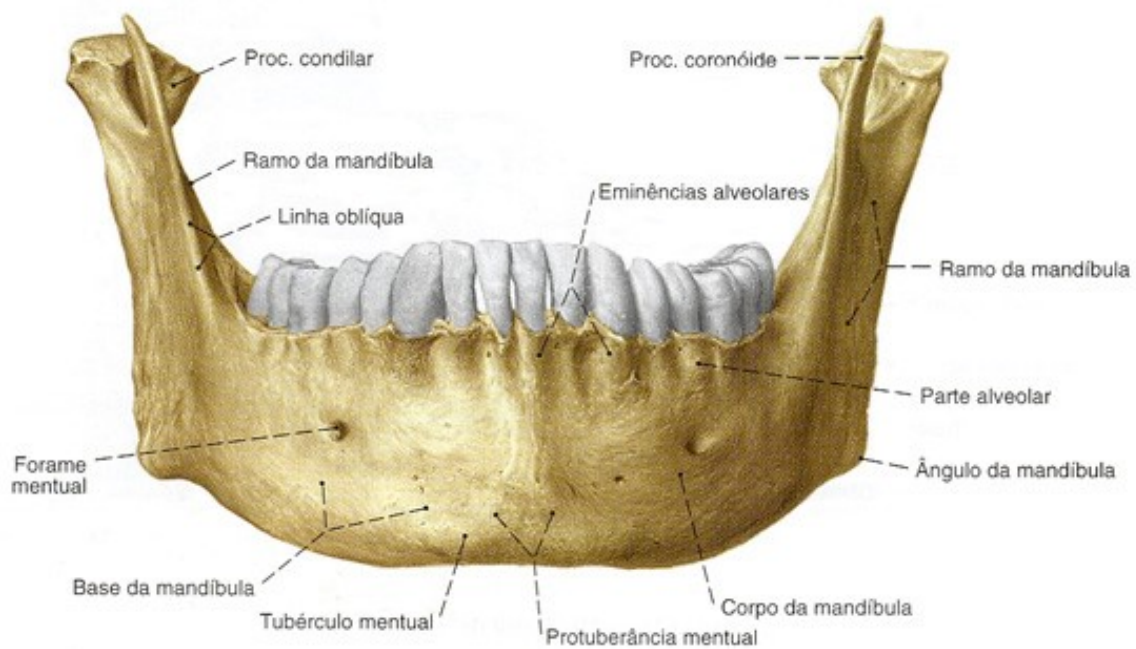


Figura 8: Adaptado de : Mandíbula - vista anterior (Netter, 2000)

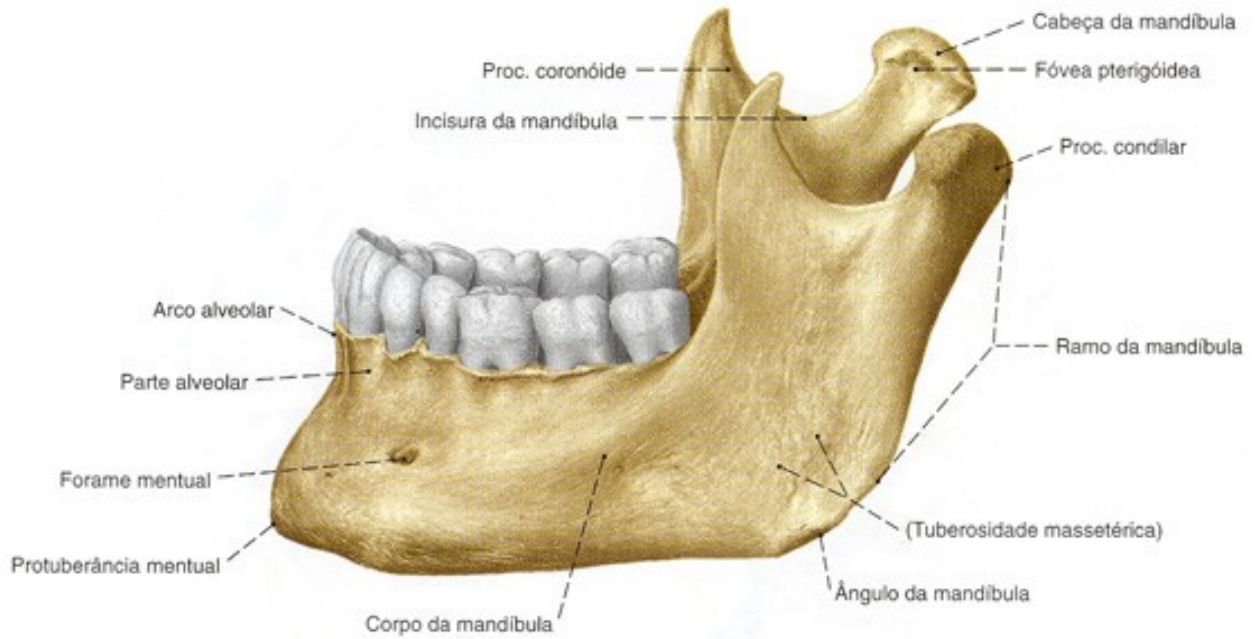


Figura 9: Adaptado de: Mandíbula - Vista Lateral (Netter, 2000)

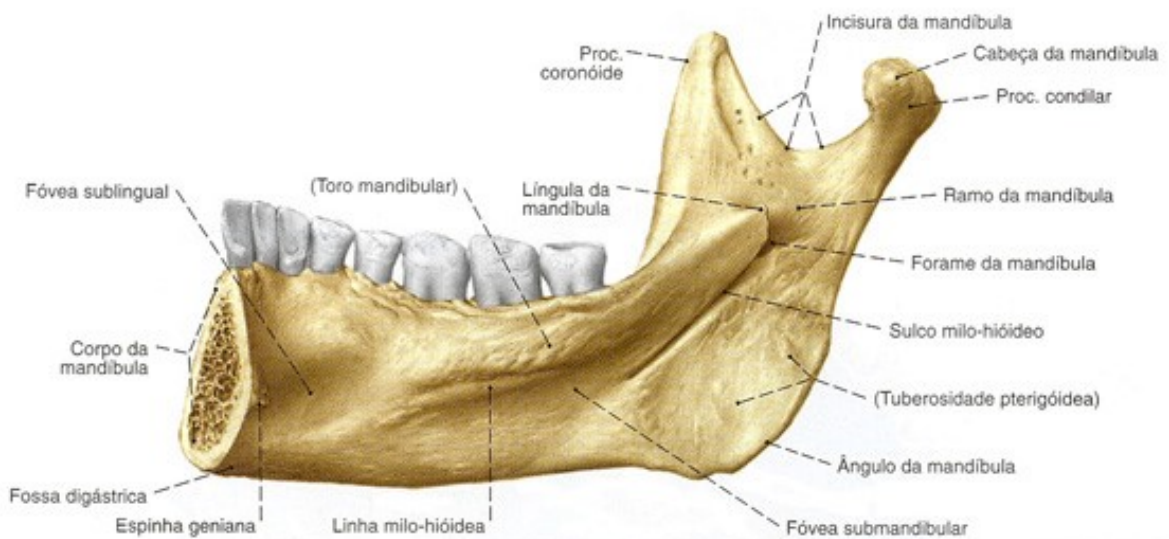


Figura 10: Adaptado de: Mandíbula - Vista Medial (Netter, 2000)

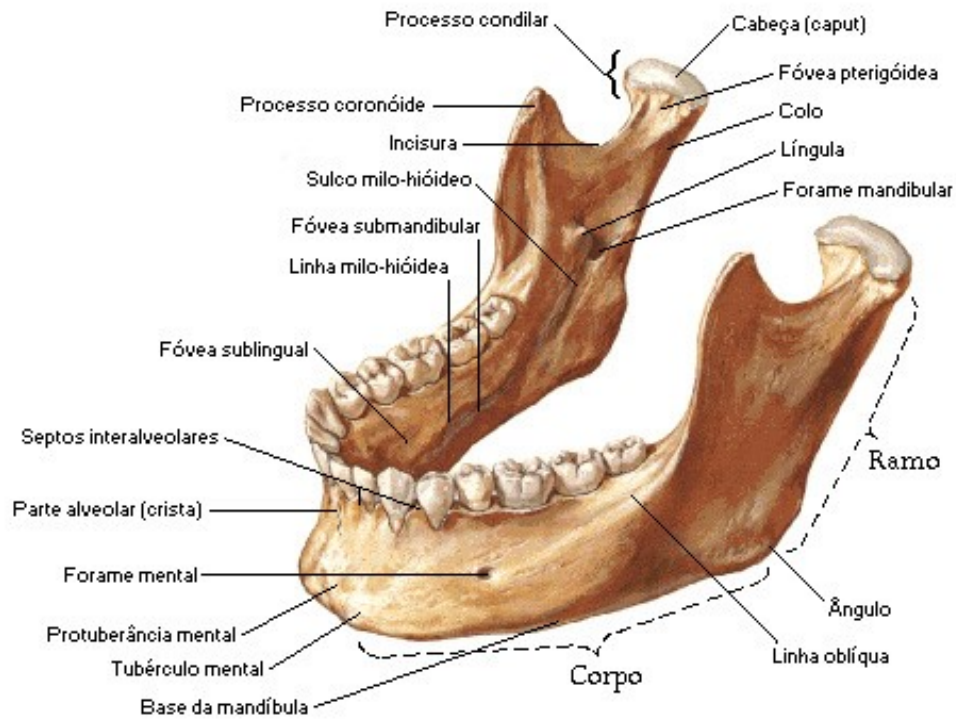


Figura 11: Adaptado de: Mandíbula - Vista ântero-medial (Netter, 2000)

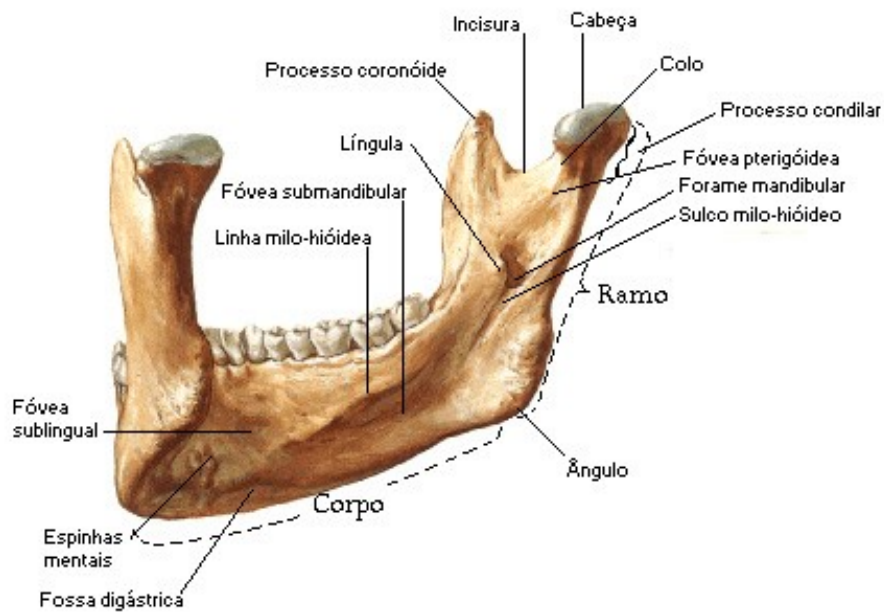


Figura 12: Adaptado de: Mandíbula - Vista Posterior (Netter, 2000)

5.2. Maxilar superior

Ao contrário da mandíbula, o maxilar superior é composto por 13 ossos, quase todos pares laterais e organizados simetricamente através da linha central, excluindo um osso, o vômer, que é ímpar. A maxila, osso par, encontra-se no centro da face, é um osso esponjoso, ventilado e leve devido à existência de uma cavidade, o seio maxilar, que ocupa dois terços superiores do osso. Este osso tem a particularidade de ser bem vascularizado e de acolher os dentes superiores. Ao nível da fossa intra-orbital, a vascularização é feita através dos colaterais da artéria maxilar, e ao nível do pavimento da órbita, a vascularização está assegurada pela artéria infra-orbital. (Laguilliez, 2014)

O maxilar superior encontra-se acima da cavidade oral, abaixo da cavidade orbital e por fora das fossas nasais. É constituído por um corpo de formato triangular piramidal e por 4 faces:

-A face jugal: É subcutânea, anterior e palpável. Acima, é limitada pela borda infra-orbita, abaixo pela arcada alveolar, e de na zona mediana pela incisura nasal.

- A face infra-temporal: Face póstero-lateral, a sua parte lateral constitui a tuberosidade maxilar.

- A face orbital: Constitui a maior parte do pavimento da órbita. É composta por 3 bordas: uma interior (infra-orbital), uma mediada, e uma posterior (constitui a borda anterior da fissura orbital inferior).

– A face nasal: Forma uma parte da parede lateral da cavidade nasal.

A parte superior do osso maxilar constitui com o osso nasal as fossas nasais de cada lado e faz parte da composição da órbita. As partes laterais encontram-se fusionadas com os ossos zigomáticos. A parte inferior contém os dentes e constitui a abóbada palatina. No centro da arcada encontra-se a abóbada palatina, geralmente designada por palato. (Laguilliez, 2014).

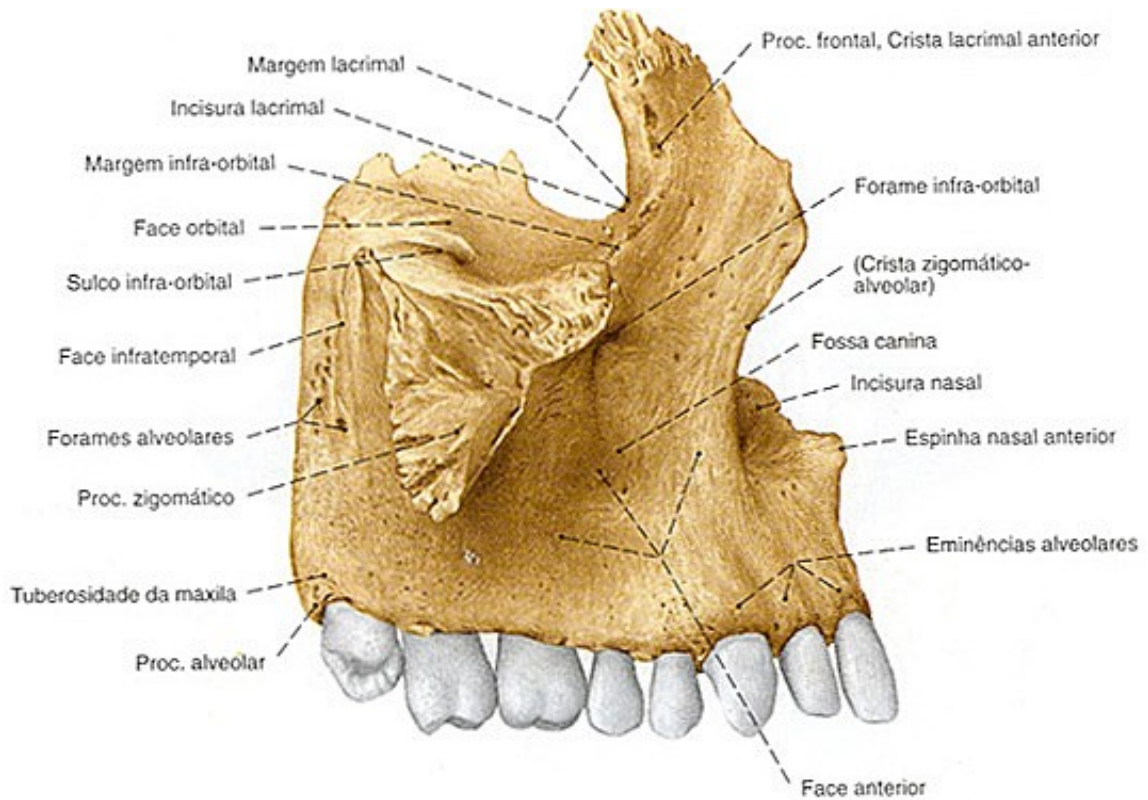


Figura 13: Adaptado de: Maxila vista lateral (Sobotta, 2000)

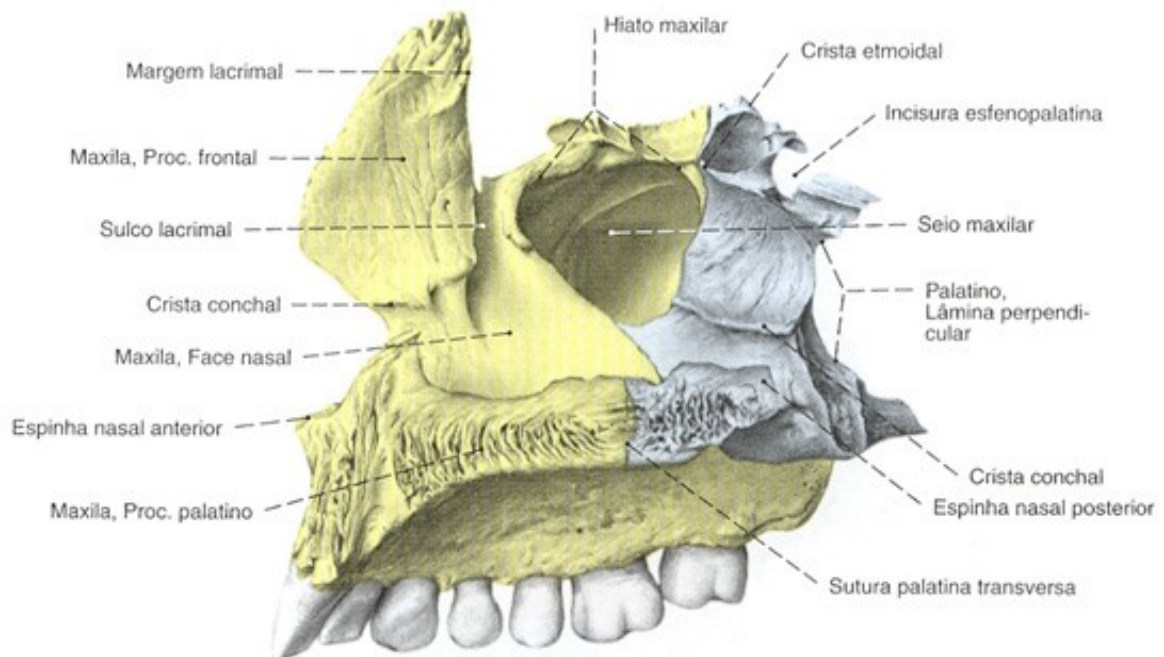


Figura 14: Adaptado de: Maxila vista medial (Sobotta, 2000)

5.3. Dentes

Cada adulto possui entre 28 e 32 dentes, porque certas pessoas têm agenésia dos dentes do siso. Segundo a nomenclatura da FDI (Federação Dentária Internacional) os dentes definitivos são enumerados na seguinte ordem por quadrante: 1 incisivo central, 2 incisivo lateral, 3 canino, 4 primeiro pré-molar, 5 segundo pré-molar, 6 primeiro molar, 7 segundo molar, 8 dentes de siso. A boca é dividida em 4 quadrantes a fim de designar a localização do dente envolvido. Ao número do quadrante procede o número do dente em questão, segundo a sua localização. Exemplo: Dente nº43, pertence ao 4º quadrante, ou seja, mandíbula direita, trata-se do 3º dente, ou seja, o canino. (Vieillard et al, 2008)

ICDAS II DIAGNOSIS																Date		
18	17	16	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	26	27	28			
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38			
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75						
Patient Risk																Low Risk	At Risk	At Risk-High

ORAL CARE PLAN - To be developed on the basis risk status and inputs from the ICDAS and Bitewing data																Date
18	17	16	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	26	27	28	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75				

ICDAS II	ORAL CARE	CODE	ICDAS II	ORAL CARE	CODE
Primary 1-2 teeth	Fluoride varnish or GIC • Restore <i>only</i> if associated bitewing radiolucency extends deeper than C3 • Otherwise, seal or protect with GIC and review in 6 months (bitewings)	F or G R S or G R	Permanent teeth	1-2 3-4 5-6 Fluoride varnish or GIC • Restore with UCSR* <i>only</i> if associated radiolucency extends deeper than C4 • Otherwise, seal or protect with GIC and review in 6 months (bitewings) Restore	F or G U S or G R
<small>Other treatment codes</small>	<small>Crown C, Pulpotomy P, Endodontics E, Extraction X</small>			<small>*Ultra-conservative sealed restoration</small>	
<small>Other diagnostic codes</small>	<small>Filled or crowned surface F, Sealed S, Missing (extracted or unerupted tooth) M</small>				

Figura 15: Adaptado de: ficha FDI

No ser humano adulto, o dente é um órgão duro e de cor marfim e divide-se em duas partes, a coroa e a raiz.

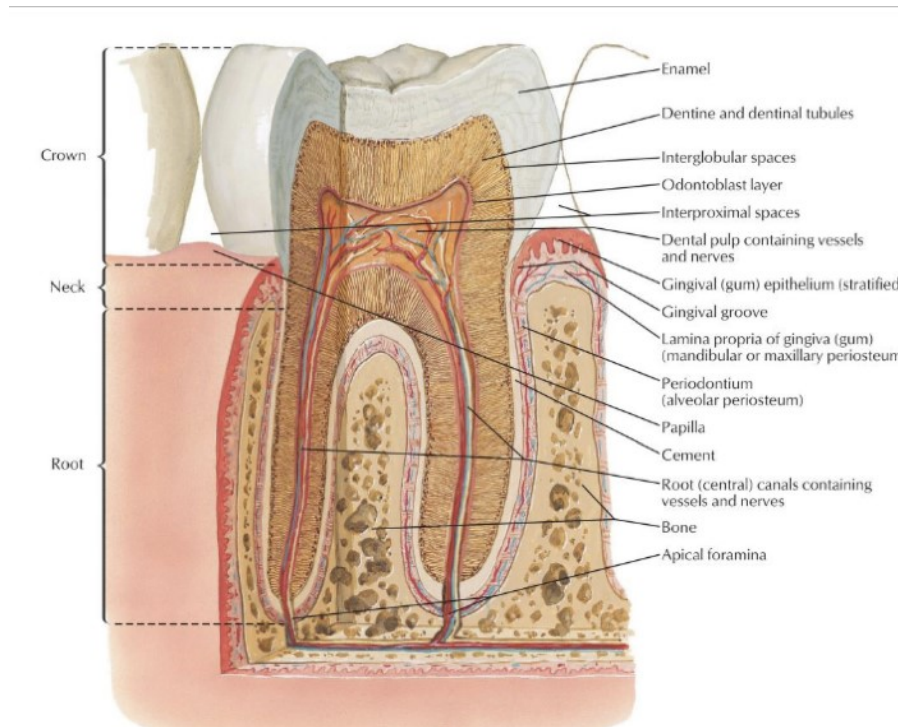


Figura 16: Adaptado de: Vista de um molar (Netter, 2014)

6. Osteonecrose

Wong et al. (2003), mencionaram três casos de osteonecrose em doentes tratados com cancro da mama metastático e tendo sido submetidos a quimioterapia quando faziam tratamento com pamidronato. Suspeitaram que a quimioterapia estava na origem da ONM. Marx (2003), fez uma descrição de 36 casos em que 35 desses casos diziam respeito a pacientes tratados com pamidronato ou zeledronato como tratamento de patologias malignas e o restante caso dizia respeito a tratamento da osteonecrose. Após esse estudo foi identificada a responsabilidade dos bifosfonatos. (Junod, Carrel, Richter & Vogt-Ferrier, 2005).

A aparição duma osteonecrose ao nível da mandíbula e do maxilar é rara. Varias causas estão na origem deste fenómeno, como traumatismos, infeção ou agente iatrogénico (radiação ionizante, bifosfonatos). Depois da sinalização de vários casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em 2003, a Afsaps (Agência Francesa de Segurança Sanitária de Produtos da Saúde) antigamente ARS (Agência Regional da Saúde) alarmou os profissionais de saúde e estabeleceu precauções especiais de utilização de bifosfonatos. A quantidade de casos de osteonecrose mandibular encontra-se em crescimento.

6.1. Definição

A osteonecrose caracteriza-se por uma necrose óssea na cavidade oral que pode acontecer de maneira espontânea ou seguida de um agente cirúrgico que a despolete. Ela não cicatriza mesmo após de 6 a 8 semanas de evolução em pacientes que receberam tratamento com bifosfonatos. (Pillon & Soueidan, 2014)

Para afirmar este diagnóstico, três condições são necessárias: Doente sem antecedentes de radioterapia da cabeça e do pescoço; Qualquer existência de metástase local rejeitada; Ausência de cicatriz após de 3 a 6 semanas de tratamento. (Orlandini et al, 2009)

6.2. Epidemiologia

Incidência:

Antigamente, a frequência de pessoas afetadas por osteonecrose mandibular depois de contacto prolongado com o fósforo é quase a mesma que a dos pacientes tratados atualmente com bifosfonatos, cerca de 1 a 10% (Vieillard et al, 2008).

A repercussão parece fraca porque o diagnóstico das osteonecroses da mandíbula são difíceis de avaliar (Vieillard et al, 2008).

Em pacientes tratados com bifosfonatos por via intravenosa, a prevalência sé de cerca de 6 a 10% (Pillon & Soueidan, 2014).

É necessário referir que em pacientes tratados com bifosfonatos o número de casos identificados de osteonecrose da mandíbula é baixo: 1/100 000 até 1/10 000 doente por ano (Orlandini et al, 2009).

Isto pode explicar-se pelo fato de as dosagens de bifosfonatos que são usadas em oncologia serem 10 vezes superiores às dosagens usadas no tratamento da osteoporose (Vieillard et al, 2008).

A prevalência de ONM foi relatada por vários autores durante muitos anos e resume-se através do seguinte quadro:

Ano	Autor	Incidência das ONM pelos BF orais	Incidência das ONM pelos BF IV
2004	I.M.F		10 % para o Zoledronato 4 % para o pamidronato
2005	Bamias et al.		6,70%
2006	Zervas et al.		11,02%
2006	Woo et al.		3 até 10 %
2006	Badros et al.		3 até 8%
2006	Bilezikian et al.	0,001 %	
2007	Khosla et al.	0,001 % até 0,01 %	1 até 10 %
2007	Mavrokokki et al.	0,01 % até 0,04 % sem cirurgia 0,09 % até 0,34% com cirurgia	0,88 até 1,15% sem cirurgia 6,67 % 9,1 % com cirurgia
2007	Madrid et al.		5 até 11 %
2007	AFSSAPS	0,001 %	0,8 até 12 %
2008	Hoff et al.		1,2 até 2,4 %
2009	Sedghizadeh et al.	4%	
2010	Merck	0,0016 % até 0,00384 %	
2011	Malden et lopez	0,03%	13,30%
2012	Nalliah R		

Tabela 3: Adaptado de: Relatório das diferentes incidências de casos de osteonecrose da mandíbula causada pela toma de bifosfonatos orais ou por via intravenosa (Viennet, 2012)

A predominância feminina é significativa, 71% segundo Ruggiero, 60% segundo Woo e al (2006) (Vieillard et al, 2008). Como referido anteriormente, a potência dos bifosfonatos pode ser diferente, os aminobifosfonatos são mais potentes do que os não aminoácidos. Lin e al., estabeleceram uma classificação da eficiência relativa dos bifosfonatos baseada na referência de etidronato (Vieillard et al, 2008).

Além disso, os bifosfonatos usados por via intravenosa provocam mais efeitos secundários do que os bifosfonatos usados por via oral. Assim, a prevalência da osteonecrose da mandíbula é difícil de avaliar porque parece ser diferente segundo a molécula prescrita, a dosagem e a duração do tratamento (Pillon & Soueidan, 2014).

O prazo de aparecimento das ONM é variável e depende de vários fatores: as características da molécula (potência, biodisponibilidade ...); A via de administração: oral ou intravenosa; A dosagem injetada; A frequência de administração; O conjunto de fatores de riscos sistêmicos e locais mas segundo vários estudos realizados por diversos autores, os resultados variam :

autor	Tempo para o início da ONM após a colocação da BF
zarichanzki et al.	12 até 17 mês
Ficarra et al.	33 mês
Edwards	25 mês
Woo et al.	22 até 39 mês para o zoledronato : 9 até 14 mês
Marks et al.	14,3 mês com a Aredia 12,1 mês com a Aredia pois o zometa 9,4 mês com o Zometa 300 mês com o Fosamax

Tabela 4: Adaptado de: Resumo dos resultados dos diferentes estudos sobre o prazo de aparição de ONM depois do início da primeira toma de BF (Vieillard et al, 2008)

No que diz respeito a pacientes com osteoporose tratados com alendronato, o prazo médio estimado é entre 5 e 7 anos (Viennet, 2012). Assim, durante um tratamento por bifosfonatos superior a 2 anos, é imperativo estabelecer uma vigilância especial por um médico dentista.

6.3. Localização

A osteonecrose acontece ao nível maxilo-mandibular, porque nesta zona, a renovação óssea é particularmente rápida devido à presença dentária e devido aos microtraumatismos aos quais os dentes são expostos quotidianamente. Além disso, a cavidade oral contém uma flora bacteriana importante, sofrendo regularmente infeções que podem tornar-se mais ou menos graves. (Saussez, Filleul, & Loeb, 2008).

A mandíbula é a zona a mais afetada pela osteonecrose da mandíbula (60% dos casos), mas o maxilar também pode ser afetado (cerca de 26% dos casos), podendo acontecer em duas zonas diferentes, o que acontece em 9% dos casos (Vieillard et al, 2008).

As lesões desenvolvem-se na maioria das vezes na zona posterior da mandíbula. Afeções múltiplas locais ou bilaterais são mais frequentes na maxila do que na mandíbula (31% para 23%) (Vieillard et al, 2008).

A mandíbula é um osso denso cuja vascularização é terminal. Isto explica o facto da osteonecrose se desenvolver mais nesta zona. Também, o osso já é pouco vascularizado, então, na presença de bifosfonatos este torna-se menos vascularizado (efeito antiangiogénico do BF).

6.4. Clinicamente

Clinicamente, a osteonecrose da mandíbula tem a ver com a presença de uma zona de exposição óssea maxilar ou mandibular. Esta exposição é de cor amarelada, indolor e que não desaparece com um tratamento de pelo menos seis semanas (Saussez et al, 2008).

Osso necrótico

O osso necrótico encontra-se na cavidade oral. Pode ser de maneira espontânea, seguido de uma exposição óssea provocada por um traumatismo: extrações dentárias (50 a 73% dos casos) ou fricção duma prótese não adaptada (Saussez et al, 2008).

Desde que o osso está exposto, este fica rapidamente colonizado por bactérias que se encontram na cavidade oral (*Actinomyces spp*, *Anaérobies*). (Pillon & Soueidan, 2014). Estas bactérias têm grande preferência por tecidos não vascularizados, o que leva a pensar que a necrose procede à infecção (Saussez et al, 2008).



Figura 17: Adaptado de: Zona óssea mandibular exposta, observada durante uma osteonecrose da mandíbula (Brozoski, Traina., Deboni, Marques & Naclério-Homem, 2012)



Figura 18: Adaptado de: Osteonecrose mandibular direita: ausência de reabsorção osteoclástica do osso alveolar (Salino, Bodard & Timour, 2010)

A dor

A dor aparece raramente no diagnóstico. Se acontecer, a dor é provocada pela uma infecção adicional ou por uma fratura espontânea. (Pillon & Soueidan, 2014)

Perturbações da sensibilidade

Aparecem numa fase avançada da osteonecrose quando as osteomielites atingem segmentos importantes da maxila ou da mandíbula. (Pillon & Soueidan, 2014) Quando a infecção atinge o nervo alveolar inferior, o doente pode queixar-se de hipoestesia lábio-mental (Saussez et al, 2008).

6.5. Histologia

A remodelação óssea é resultado da atividade de várias unidades celulares funcionais, designadas por BMUC (*Basal Multicellular Unit*). Dentro destas unidades, os osteoclastos e osteoblastos vão agir de maneira sequencial, ligados no tempo e espaço. O papel dos osteoclastos é de reduzir o antigo osso dando lugar aos osteoblastos, que repõem uma matriz osteóide, que de seguida vai mineralizar, formando novo osso. (Thomas et al, 2011)

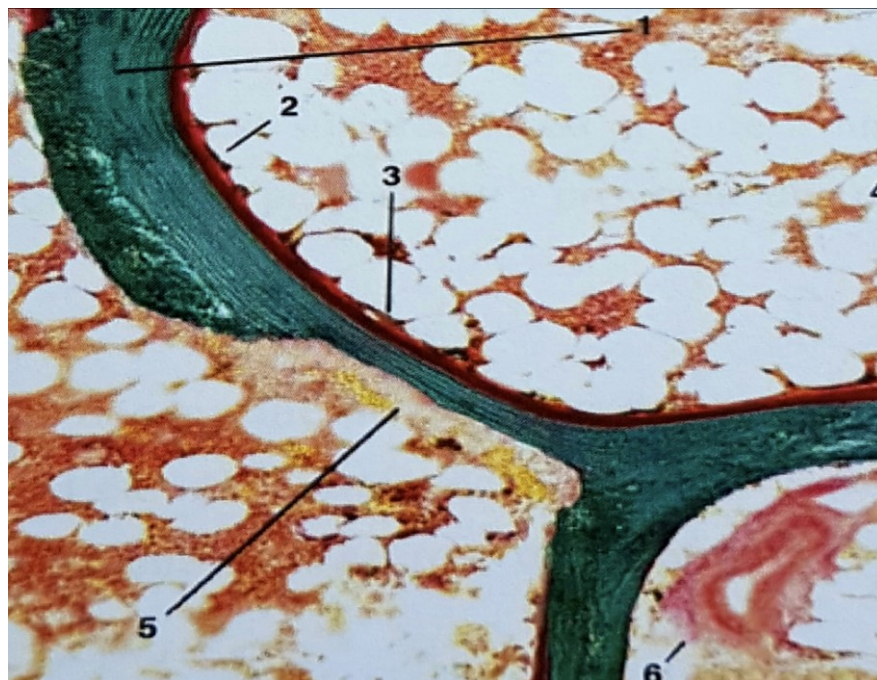


Figura 19: Adaptado de: Corte histológico do tecido ósseo trabecular de osso humano (Goldner x250) (Thomas et al, 2011)

- 1- Osso trabecular; 2-Tecido Osteóide; 3- Zona de formação; 4- Medula; 5- Zona de reabsorção; 6- Vaso

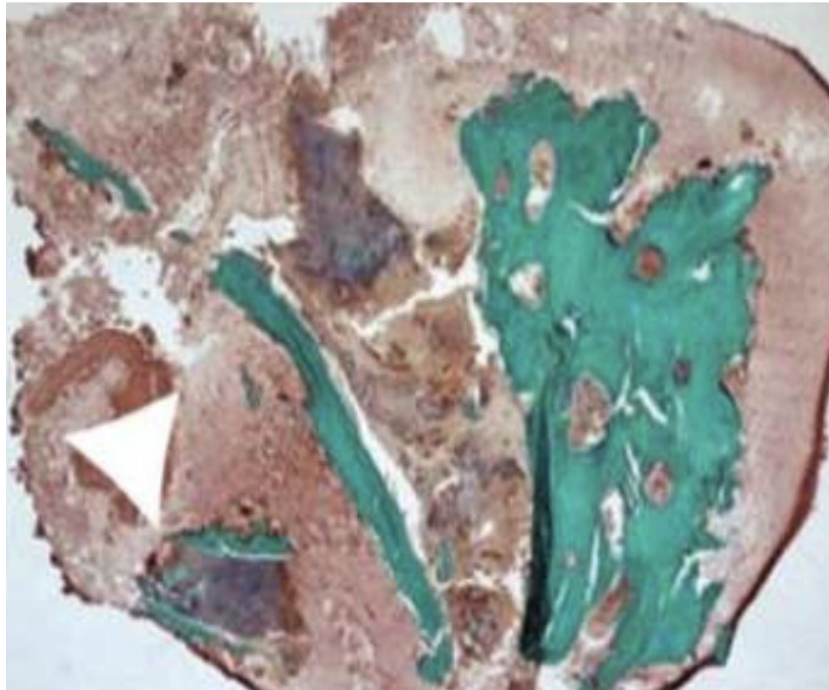


Figura 20: Adaptado de: Corte histológico do tecido ósseo num doente afetado por osteonecrose da mandíbula (Goldner x 2.5) (Laguilliez, 2014)

No caso de uma osteonecrose da mandíbula, trata-se de um “osso gelado”. Geralmente o osso é necrótico com um tecido de granulação e observa-se um aglomerado de bactérias. A Imagem da figura 20 mostra que este osso necrótico quase não contém vasos e células ósseas. Nenhum sinal de remodelação óssea pode ser observado. Geralmente, é possível ver os sinais de inflamação associados à necrose, a necrose é muitas vezes colonizada por bactérias presentes na cavidade oral (2/3 paciente). Entretanto, apesar das pesquisas, ainda não se sabe exatamente a cronologia destes fenómenos, pensa-se que se trata de uma necrose demasiado infetada, seguida a uma lesão da cavidade oral, as bactérias colonizam a ferida o que leva a uma reação inflamatória ou uma osteonecrose. (Laguilliez, 2014)

É importante lembrar que é desaconselhado praticar biopsias ósseas. É um ato muito invasivo que pode expandir a osteonecrose, só devendo ser praticada em conformidade com um diagnóstico diferencial, entre osteonecrose da mandíbula e metástases da mandíbula. (Laguilliez, 2014)

6.6. Classificação

Ruggiero (2006), citado por Pillon & Soueidan (2014), propôs uma classificação de três fases da ONM: fase 1, exposição óssea assintomática; fase 2, exposição óssea + dor/infeção; fase 3, exposição óssea + dor/infeção + fratura ou fístula externa.

Em 2009, a America Association of Oral and Maxillofacia Surgeons (AAOMS) preconiza uma classificação mais adaptada do que a classificação anterior a fim de promover a evolução do conhecimento da patologia.

Doentes de riscos	Pacientes tratados ou que foram tratados por BF's oral/IV que não apresentam nenhuma exposição nem sintoma.
Fase 0	<p>Paciente sem necrose aparente mas que apresenta sintomas clínicos ou radiológicos não específicos.</p> <p><input type="checkbox"/> Sintomas clínicos não específicos: Dores dentárias, do seio ou neuropática, peso mandibular, alteração neurosensorial (parestesia ou disestesia), queda dos dentes sem explicações, fístula periapical ou periodontal sem necrose pulpar, cavidade persistindo semanas depois duma extração.</p> <p><input type="checkbox"/> Sintomas radiológicos não específicos:</p> <p>Espessamento do ligamento periodontal, modificação da estrutura óssea, encolhimento do canal alveolar inferior, perda óssea não associada a uma patologia periodontal. Esta fase pode atingir doentes que pertenceram às fase 1,2 ou 3 e cujas lesões cicatrizaram.</p>
Fase 1	Paciente sem sintoma que apresenta osso exposto e/ou necrótico sem sinal de infeção.

Fase 2	Paciente que tem osso exposto e/ou necrótico com sinais clínicos de infecção como dor e/ou eritema. Pode ocorrer com ou sem secreções purulentas.
Fase 3	Paciente que tem osso exposto e/ou necrótico, e que sofre de dor. Apresenta sinais clínicos de infecção além dos seguintes elementos: osso exposto e necrótico para além da zona do osso alveolar, fratura patológica induzida, fistula bucal e nasal, bucal ou do seio ou extra-oral.

Tabela 5: Adaptado de: Classificação da ONM segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2009)

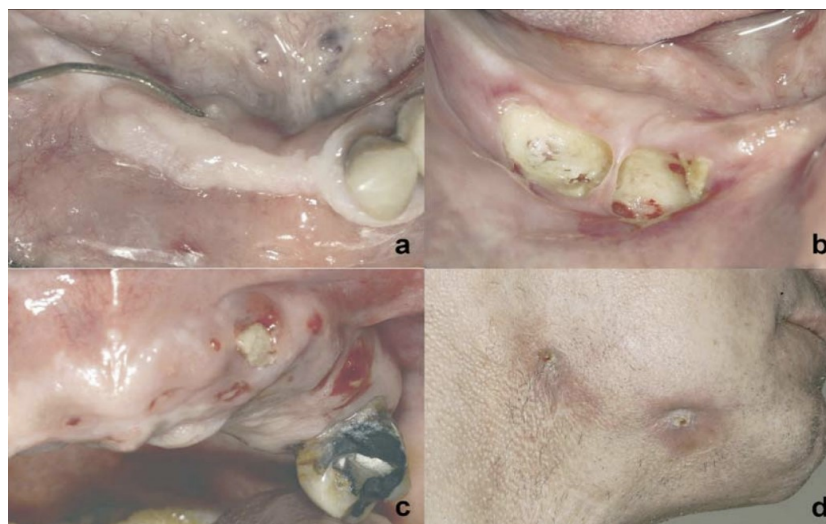


Figura 21: Adaptado de: Representação das diferentes fases da ONM : a) fase 1 b) fase 2 c) e d) fase 3 (Gavard, 2009)

6.7. Exames complementares de diagnóstico

Os **exames radiológicos** permitem à equipa médica observar a situação e dimensão da doença, lançar rapidamente um tratamento eficaz e seguir os resultados dos tratamentos. Sozinhos, os exames radiológicos não permitem diagnosticar uma doença. Ser prudente revela-se indispensável aquando a avaliação radiográfica, uma vez que pode acontecer uma confusão com outras patologias, como a osteoradionecrose, metástases da mandíbula, osteomielite, doença de Paget ou osteíte. O balanço radiológico contém uma ortopantomografia e no caso de osteonecrose expandida é necessária uma tomografia computadorizada. A radiografia panorâmica permite estimar a gravidade dos ferimentos e a sua extensão. Permite ter uma visão global da cavidade oral. Em geral trata-se do primeiro exame

realizado pois permite beneficiar de um teste de despistagem rápido e de baixo custo. Entretanto, no início da evolução da patologia não é possível distinguir os sinais da afetação óssea com radiografias convencionais. Isto pode ser explicado porque os BFS ao diminuírem a remodelação óssea, aumentam a densidade radiológica do osso, este aspeto vai persistir alguns meses apesar do desenvolvimento da osteonecrose ao nível dos maxilares. Só será possível ver uma imagem osteolítica mal definida após longa evolução. Para especificar a extensão da inflamação no osso deve ser realizada uma IRM. (Najm et al, 2008)

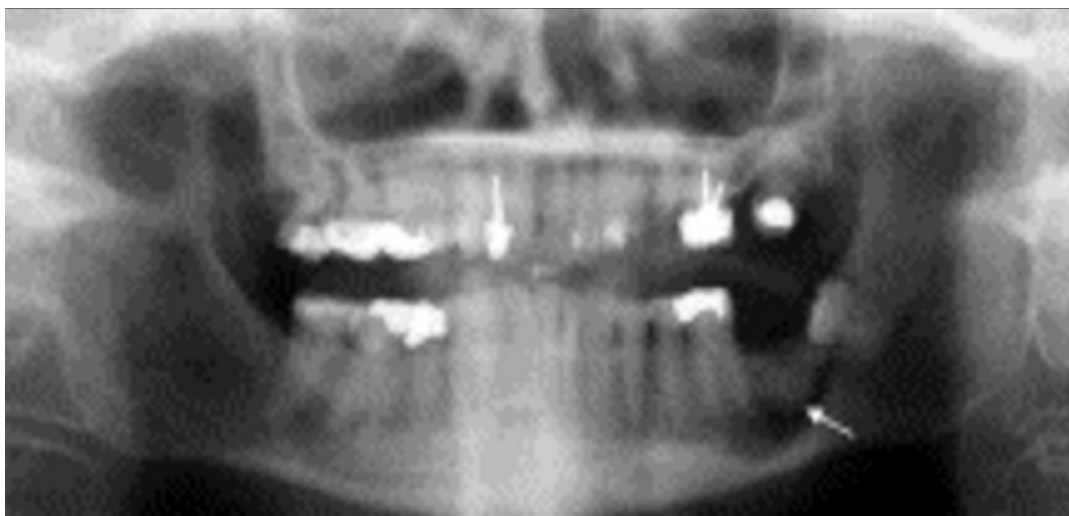


Figura 22: Adaptado de: Ortopantomografia de doente tratado com bifosfonatos: aparecimento de traumas ósseos, algumas semanas após a extração do dente. (Radoi et Folliquet, 2010)

A tomografia computadorizada ou scanner permite ver a extensão da afeção óssea. Trata-se de um exame mais eficiente do que a radiografia convencional e que é mais compatível com a clínica. Fornece uma visão tridimensional da cavidade bucal. Esta visão é interessante pelos cirurgiões antes de uma intervenção. Além disso, isto permite individualizar de maneira específica as zonas de osteólises (zona infetada, com presença de pus e inchaço dos tecidos moles) e de osteosclerose (zona necrótica maior). (Viennet, 2012)

A presença de novo osso secundário formado e a reação periosteal incluindo o interior dos seios, é uma característica típica da osteonecrose da mandíbula. (Saussez et al, 2008)

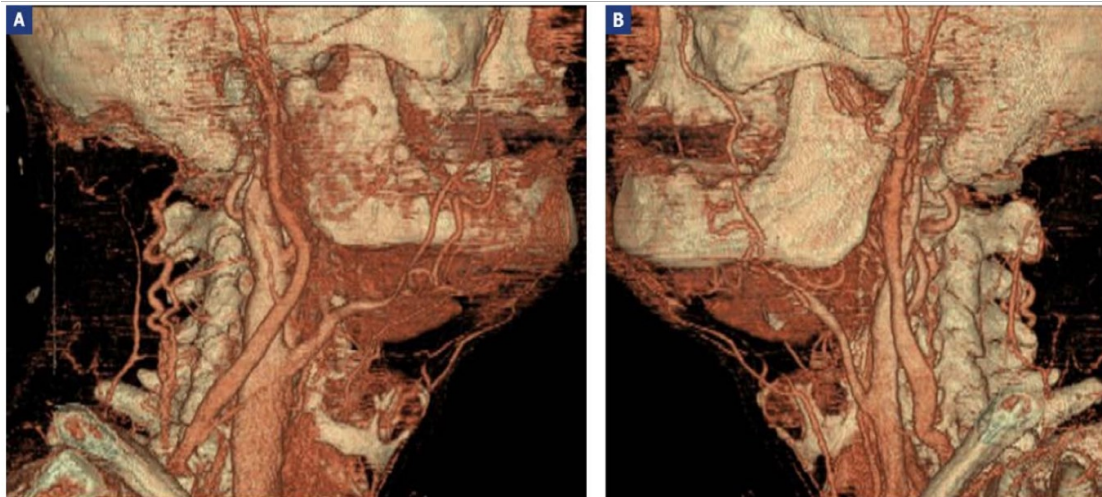


Figura 23: Adaptado de: Scanner 3D depois da injeção do produto iodado. Imagem A: Pessoa que sofre de osteonecrose mandibular direita. Pode-se observar neovascularização na periferia da lesão. Imagem B: Pessoa saudável. (Saussez et al, 2008)

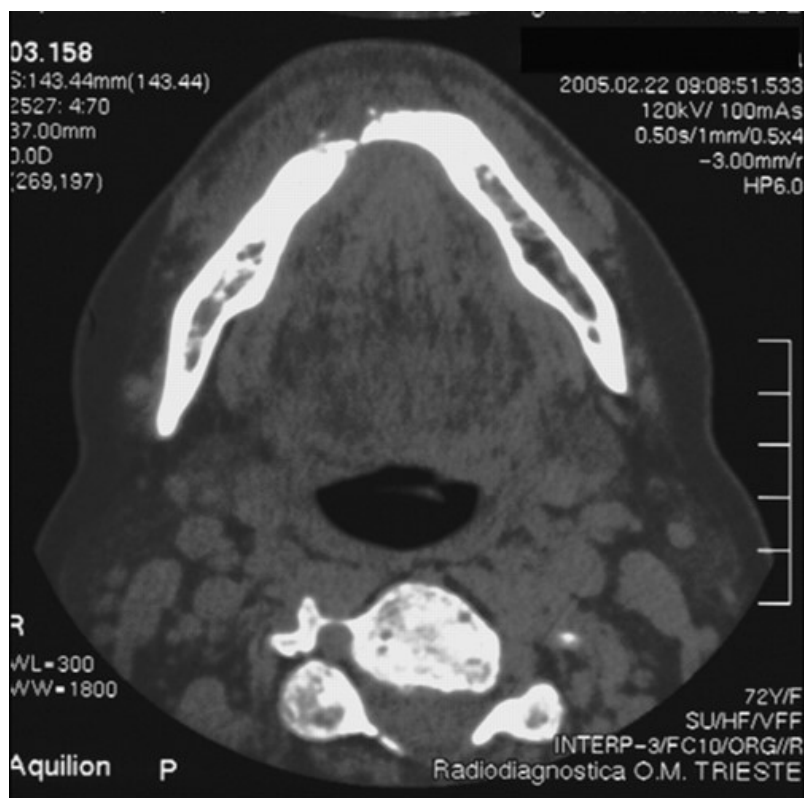


Figura 24: Adaptado de: Scanner demonstrando focos osteolíticos ao nível da mandíbula num doente tratado com bifosfonatos (Chiandussi et al, 2006)

A **IRM** ou **ressonância magnética** permite especificar a afeção dos tecidos moles da medula óssea, e da rede neuro-vascular além da rede linfática. Porém essa técnica apresenta limites, como a falta de correlação com a clínica, difícil interpretação devido a uma grande quantidade de informação e o facto da performance da IRM ser inferior à do scanner. Podem-se diferenciar tecidos hipovascularizados necróticos dos tecidos hipervascularizados viáveis, injetando uma solução de gadolônio durante o exame. A cintografia vai permitir revelar a atividade metabólica óssea, revelando as zonas nas quais o *turn-over* ósseo é importante. (Laguilliez, 2014)

No caso de um diagnóstico da ONM, um radio-marcador (o bifosfonato) marcado do technetium 99m radioactivo é injetado. São descritos três tempos: Tempo inicial (avaliado em 2 minutos), permite revelar os hiper ou hipovascularizações locais. Resultados sob forma de curvas (ver imagem); Tempo precoce ou tecidual, imagem estática, realizada 5 minutos depois da injeção do produto, fornece informações interessantes nos casos de elevada permeabilidade vascular, como por exemplo durante uma inflamação; Tempos ósseos, representado pela imagem estática realizada duas horas depois da injeção do produto, permite evidenciar a fixação do radiomarcador no osso. O PET-scan é um método de imagens médicas nuclear que permite medir em três dimensões a atividade metabólica de um órgão. O PET-scan ou a cintilografia não são suficientemente específicos para analisar a atividade metabólica de uma metástase. Quando há suspeita de uma metástase é realizada uma biópsia. (Saussez et al, 2008).

Exames Biológicos

Balanço sanguíneo, é realizado um balanço inflamatório, onde é analisado o hemograma, taxa de sedimentação e proteína c-reativa. Estas dosagens não serão utilizadas para avaliar a intensidade da patologia do primeiro exame, mas serão úteis para o diagnóstico diferencial (Vieillard et al, 2008).

Marcador da remodelação óssea : Ntx urinário

É possível associar uma taxa de *cross-linked N-telopeptides of collagen I* (NTx) urinário aos fenómenos clínicos desfavoráveis. Para muitos pacientes, uma taxa elevada persistente é identificada durante o tratamento com bifosfonatos, pode supor-se que a administração de doses mais baixas ou injeções menos frequentes reduziria a eficiência.

Anatomopatologia/ microbiologia:

No caso duma osteonecrose, não é recomendado fazer gestos invasivos. Uma biopsia tecidual é realizada em caso de suspeitas de doença metastática (Vieillard et al, 2008).

Durante um episódio de infeção com inchaço dos tecidos moles ou secreções purulentas, é possível realizar um exame microbiológico a fim de identificar os microrganismos envolvidos e assim realizar um antibiograma, para iniciar um tratamento com antibiótico. (Viennet, 2012)

Diagnostico diferencial

Antes de se afirmar que é efectivamente uma osteonecrose da mandibula é necessário fazer-se o diagnostico diferencial, e para isso ter excluído a hipótese de serem as seguintes patologias: Tumor ósseo primitivo o secundário, osteoradionecrose, doença gengival ulceronecrótica ou doença periodontal, osteomielite, patologia periapical dentaria, alveolite, traumatismo protético (Relatório da Comissão sobre a prática profissional da Academia Nacional de Cirurgia Dentária francesa (ANCD), 2009).

6.8. Fisiopatologia

Desde de 2003 centenas de artigos e de relatórios foram publicados para identificação desta patologia, porém a fisiopatologia da osteonecrose da mandibula não é totalmente conhecida. Várias causas podem estar na origem deste problema mas uma teoria multifatorial é a mais aceite. (Laguilliez, 2014)

Teoria óssea

A osteonecrose da mandibula pode acontecer seguida de uma inibição da remodelação óssea provocada por medicamentos. (Pillon & Soueidan 2014)

Os bifosfonatos têm grande afinidade com os cristais de hidroxiapatite, isto permite explicar o facto de eles se encontrarem ao nível dos tecidos mineralizados. Quando se inibe a reabsorção óssea, os osteoclastos não podem intervir normalmente ao redor dos osteócitos, microlesões acumulam-se e observa-se modificações de algumas propriedades mecânicas do osso. A resistência mecânica do osso fica reduzida tornando-se o osso esclerótico. Devido à presença de importantes fatores externos ao nível da cavidade oral, a remodelação óssea dos maxilares é muito importante, conseqüentemente, observam-se muitas microlesões ao nível dos maxilares. A presença específica de dentes com traumatismo, inflamações periodontais locais

e abscessos associados expõem os ossos alveolares ao ambiente exterior oral. (Junod et al, 2005)

Teoria vascular

Também, os bifosfonatos podem levar a uma hipovascularização óssea seguida a um efeito anti-angiogénico (Pillon & Soueidan, 2014).

Os bifosfonatos inibem a função das células endoteliais, provocando uma diminuição da sua proliferação, um aumento da taxa de apoptose e uma diminuição da formação do tubo capilar, podem ainda, diminuir os motores de crescimento circulantes. (Junod, et al, 2005)

O efeito anti-angiogénico é mais significativo com o pamidronato ou o zoledronato. (Pillon & Soueidan, 2014)

Teoria da extração dentária

A extração dentária é uma pratica ariscada nos doentes tratados com bifosfonatos. Pode causar um episódio de osteonecrose da mandíbula porque as fases de cicatrização ao nível da extração podem estar perturbadas. Normalmente, a cicatrização acontece em quatro fases: primeira fase. fase vascular e inflamatória que leva à formação de um coágulo; segunda fase, reparação tecidular, transformação do coágulo em tecido de granulação; terceira fase, formação de tecido conjuntivo e pré-ósseo, última fase, remodelação óssea e preenchimento da cavidade de extração pelo osso. Qualquer modificação numa destas fases pode comprometer a cicatrização. Em seguida à ação dos bifosfonatos, a remodelação óssea é um pouco adiada e isto pode explicar o atraso da cicatrização. Assim, o osso formado durante a cicatrização não consegue formar-se de maneira normal levando ao aparecimento de uma fraqueza na zona de extração do maxilar. Entretanto, é preciso analisar mais esta teoria para saber se só a extração constitui ou não, um gesto cirúrgico obrigatório perante uma mobilidade dentária causada por uma ONM. (Laguilliez, 2014)

Teoria da inflamação/infeção

Existem mais de 500 grupos de bactérias ao nível da cavidade oral, *actinomyces* e *streptococcus spp* são os mais frequentes. As *actinomyces* são bactérias anaeróbias Gram positivas. As bactérias anaeróbias têm preferência pelos tecidos não vascularizados. Sugere-se que a necrose procede à infeção. (Saussez et al, 2008)

Autores destacaram a presença de *actinomyces*, e em particular, de *actinomyces israeli*, na zona da osteonecrose. (Brozowski et al, 2012) (Laguilliez, 2014)

O grupo de *actinomyces* produz um biofilme na área da mucosa, dos dentes e dos ossos e favorece assim a aderência de outros microrganismos. Um complexo de bactérias heterogêneas forma-se, o que pode estar na origem do risco de infecção. (Laguilliez, 2014)

Seria interessante elaborar terapias mais sofisticadas que permitam combater estas colônias de bactérias (AAOMS, 2014). Além disso o conjunto aminoácido presente nos aminobifosfonatos que é um conjunto catiónico, atrai as bactérias na área óssea por interação eletrostática o que pode favorecer a adesão das bactérias ao osso. É necessário mencionar que nos casos em que os pacientes são tratados com quimioterapia ou a terapia com corticosteroides, estando portanto imunossuprimidos, encontram-se mais suscetíveis à infecção. (Laguilliez, 2014)

Teoria Genética

Vários autores realizaram estudos sobre a existência de fatores de predisposição genética para a osteonecrose da mandíbula mas não houve dados conclusivos. Os autores Sarasquettes et al., demonstraram através de pesquisas o papel do polimorfismo do citocromo na ONM. O polimorfismo coloca-se sobre o cromossomo 10q23, ao nível do gene do citocromo 2c8 (rs 1934951, Alelo T). Esta alteração aumenta o risco de ONM. (English et al, 2010)

Pacientes medicados para mieloma múltiplo com BFs, eram portadores deste alelo e pacientes que que sofreram transplante de células tronco têm 12.5 vezes mais riscos de desenvolver uma ONM do que os pacientes que não têm esse alelo. (Laguilliez, 2014) (English et al, 2010)

Lehrer et al. (2009), evidenciaram a implicação do gene da proteinase estromal, MMP2 (Matriz metaloprotease), na ONM. Sabe-se que esta família de proteínas está associada a anomalias ósseas e à fibrilação arterial. Além disso, foi demonstrado que o ácido zoledronico e que o ácido alendronico podiam estar na origem da fibrilação atrial. Assim, os bifosfonatos poderiam agir sobre o gene da MMP2 e provocar efeitos secundários ósseos ou cardíacos. Todavia, outras pesquisas são necessárias para afirmar ou rejeitar essa hipótese. (Lehrer et al, 2009)

6.9. Fatores de riscos

Em 2006 a AAMOS propôs uma classificação para fatores de riscos divididos em categorias: (AAOMS, 2009): 1- Riscos associados ao tipo de bifosfonato administrado; 2 - Riscos associados aos fatores locais; 3 - Riscos associados aos fatores sistêmicos.

Riscos ligados ao tipo de bifosfonato administrado

Natureza do Bifosfonato:

Os bifosfonatos que contém uma cadeia lateral cíclica azotada constituem mais riscos. Os pacientes que usam ácido zoledronico correm 9.5 mais riscos de desenvolver uma osteonecrose do que os que usam pamidronato. (Pillon et Soueidan, 2014)

Cinco moléculas foram analisadas no que diz respeito à osteonecrose da mandíbula: o zoledronato, o pamidronato, o alendronato, o resedronato e ibamdronato (Najm et al, 2008). O zolendronato tem um poder antireabsorvível superior ao pamidronato, o que permite explicar que o risco de osteonecrose seja maior com uma monoterapia de zolendronato do que com pamidronato.

Modo de administração

O risco mais elevado quando os bifosfonatos são administrados por via oral é de cerca de 1/100 000 enquanto que o risco com bifosfonatos administrados por via intravenosa é de 11%. (Pillon & Soueidan, 2014)

A biodisponibilidade dos BF tomados por via oral é claramente mais baixa comparativamente à biodisponibilidade da via intravenosa. As concentrações plasmáticas dos bifosfonatos intravenosos são superiores às concentrações por via oral. É estimado que o risco de desenvolver uma osteonecrose em paciente com cancro, usando os bifosfonatos é multiplicado por 2.7 a 4.2 em comparação com pacientes que não usam esta classe de medicamentos. (AAOMS, 2009)

Duração da exposição de dose acumulada

Trata-se de um dos fatores de riscos mais importantes. Quanto mais o paciente está exposto aos bifosfonatos, maior o risco de desenvolver osteonecrose. O índice de aparecimento é cinco vezes mais elevado quando o paciente recebe um tratamento com duração média de 40 meses em comparação com 19 meses. A dosagem acumulada representa a dosagem total de bifosfonatos administrados antes do aparecimento da osteonecrose. Um estudo evidenciou a relação entre o risco de desenvolver uma ONM e a dose acumulada de bifosfonatos. O risco de bifosfonatos acumulados passa de 1% depois de 12 meses de tratamento para 11% depois de 48 meses. (Pillon & Soueidan, 2014)

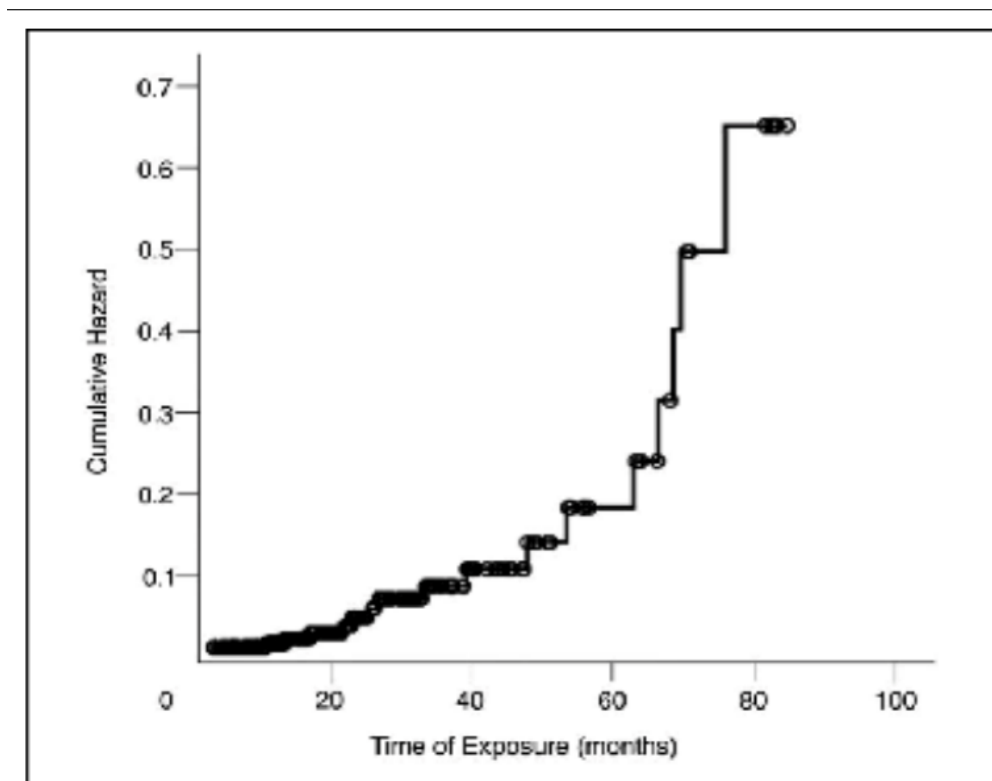


Gráfico 1: Adaptado de: Estudo do risco cumulativo de desenvolvimento de uma ONM em função da duração da toma de bifosfonatos para 252 doentes (Najm et al, 2008)

Riscos associados aos fatores locais

Em cerca de 50 a 85% dos casos, referem-se que os atos invasivos intraorais ou as patologias septoparadentais são os responsáveis pela osteonecrose mandibular. Entre os fatores de risco que podem provocar osteonecrose da mandíbula encontram-se a extração dentária, atos cirúrgicos que expõem o osso mandibular, presença de exostoses, erosão causada por próteses dentárias, colocação de implantes dentários, periodontite, abscessos, cárie dentária, má higiene oral e infecções orais. (Salino et al, 2010)

Riscos associados aos fatores sistêmicos

Idade

A prevalência de ONM provocada pelos bifosfonatos é mais elevada em pessoas idade superior a 65 anos. (ANCD, 2009)

Sexo

Segundo a AAOMS, a ONM afeta os dois sexos de maneira desigual. (AAOMS, 2009)

Autores evidenciaram uma predominância no gênero feminina. Para Ruggiero, a predominância atinge os 71% e segundo Woo et al, é cerca de 60% (Vieillard et al, 2008). Isto pode ser explicado devido à prescrição de bifosfonatos para tratamento da osteoporose que é mais comum e mulheres após a menopausa. (Viennet, 2012)

Patologias associadas

Diabetes - Há um atraso de cicatrização nos diabéticos além de uma alteração da microarquitetura óssea o que aumenta consideravelmente o risco de ONM, no caso de toma de Bifosfonatos (Wessel, Dodson & Zavras, 2008).

Insuficiência renal - Os bifosfonatos são eliminados principalmente pelo trato urinário. Assim, em caso de insuficiência renal, os BFs acumulam-se nos tecidos ósseos e aumentam o risco de osteonecrose (Wessel et al, 2008).

Obesidade - A correlação entre o desenvolvimento da ONM e a obesidade ainda não foi claramente identificada. Em casos de excesso de peso, os microtraumatismos podem aparecer e isto pode constituir um risco de desenvolvimento da ONM (Wessel et al, 2008).

Anemia e coagulopatia - Pacientes que têm mieloma são na maioria das vezes protrombóticos, deste modo, são tratados com agentes antiangiogênicos como glucorticóides, talidromida e com novos inibidores da protease como o bortezomida, em conjunto com bifosfonatos (Vieillard et al, 2008).

Tratamentos concomitantes

A associação a outros tipos de tratamentos pode levar à osteonecrose da mandíbula, constituindo um fator de risco importante. Os bifosfonatos em associação com os seguintes tratamentos podem levar à ONM : terapêutica com corticosteróides, tratamento anticancerígeno, radioterapia e quimioterapia, Anti-tumor necrosis factor TNF- α (que foi identificado recentemente) e terapêutica específica - bévacizumab (Avastin*), sinitinib (SUTENT*). (Salino et al, 2010)

Entretanto, em dezembro de 2010 e janeiro de 2011, a AFSSAPS alarmou os profissionais de saúde para os riscos da osteonecrose da mandíbula durante a administração de sinitinib (SUTENT®) e de bevacizumab (AVASTIN®) em pacientes que faziam tratamento com bifosfonatos. (Viennet, 2012)

A ingestão de bebidas alcoólicas e de tabaco são fatores de riscos adicionais ao desenvolvimento da ONM. (Pillon et al, 2014)

Wessel et al (2008), evidenciaram um aumento do risco da osteonecrose da mandíbula para os fumadores, sendo que este aumento não foi constatado em indivíduos expostos a bebidas alcoólicas.

6.10. Protocolo terapêutico

Esta patologia necessita de intervenção de uma equipa multidisciplinar, constituída por um oncologista, um cirurgião maxilo-facial e um médico dentista: A Afsaps, em conjunto com um grupo de profissionais de saúde (médicos, estomatologistas, cirurgiões maxilo-faciais, e cirurgiões dentários) elaboraram as recomendações a respeitar em função de três grupos: Pacientes candidatos a um tratamento por bifosfonatos; Pacientes tratados por bifosfonatos mas sem ONM declarada; Pacientes tratados por BFs e que têm ONM. (AFFSAPS, 2007)

É imperativo alertar o paciente para riscos inerentes ao tratamento com bifosfonatos. Um estudo mostrou que 84% dos doentes sabem a razão pela qual se encontram em tratamento com bifosfonatos mas que 82% dos doentes não se lembram de ser informados sobre os seus riscos como a ONM. (Radoi & Folliguet, 2010)

Tratamento preventivo

O objetivo da prevenção antes e durante o tratamento com BFs é evitar que a osteonecrose da mandíbula seja declarada. Existem dois níveis de prevenção, antes do início do tratamento é o questionário ao paciente, sendo este essencial, a fim de analisar o paciente e orientar a

pesquisa para uma patologia. O questionário deve conter as seguintes questões: Tratamento com bifosfonatos previsto?; Tratamento em curso?; Tratamento anterior ?; Qual a indicação?; Há quanto tempo está em tratamento?; Via de administração?; Quantidade de curas?. (ANCD, 2009)

A realização do exame oral é indispensável antes da instauração do tratamento com bifosfonatos. Este exame clínico deve ser acompanhado pela observação de radiografias panorâmicas com imagens retro-alveolares, ou com scanner dentário. É imprescindível insistir na motivação da higiene oral e na motivação para uma vida equilibrada, sem agentes tóxicos como o tabaco ou o álcool (Vieillard et al, 2008).

O uso de colutório ou elixir após cada refeição deve ser lembrado ao paciente. É recomendado começar o tratamento com bifosfonatos exclusivamente quando o paciente é saudável e quando a cavidade oral se encontra em perfeitas condições. (Pillon & Soueidan, 2014)

O propósito do tratamento dentário é eliminar focos de infecção para que se possa começar o tratamento com bifosfonatos o mais cedo possível e para que se possa evitar a necessidade de atos dentários invasivos a curto ou longo prazo. Este tratamento pode incluir tratamento de cáries dentárias, extrações dentárias, controlos de próteses dentárias e cirurgias periodontais. Devido ao risco de uma exposição óssea, estes pacientes não devem ser candidatos a tratamentos de implantologia (Vieillard et al, 2008).

Nos pacientes tratados para osteoporose ou doença de Paget é recomendado que haja um controlo oral anual, e o médico seja avisado caso que exista algum sintoma preocupante. A higiene oral deve ser exemplar e quando existe suspeita de infecção, a procura do foco infeccioso e o tratamento deve ser feito da forma menos invasiva possível. A implementação duma profilaxia antibiótica não se faz automaticamente após prescrição de bifosfonatos, o risco infeccioso de cada paciente deve ser analisado individualmente segundo as suas patologias e tratamentos a que está sujeito. (Pillon & Soueidan, 2014)

Em pacientes que sofrem de patologias malignas o balanço dentário deve ser feito a cada quatro meses e qualquer sintoma preocupante deve imediatamente reportado ao oncologista. Neste caso também, os atos dentários devem ser os menos invasivos possíveis. (Pillon & Soueidan, 2014)

Exames radiológicos são realizados frequentemente para acompanhar a evolução da patologia e determinar se o tratamento corresponde ou não. Em casos de dentes com mobilidades de grau 1 e 2 em vez da extração deve-se optar pela ferrulização desses dentes. Se a mobilidade for de 3, ou associada a um abscesso periodontal, deve-se extrair, porém pode ser um fator de risco para osteonecrose, neste caso deve fazer-se a prescrição de antibióticos. Qualquer gesto cirúrgico é contraindicado tal como as intervenções cirúrgicas periodontais e de implantes. Em caso de extração dentária, o colutório à base de clorhexidina e antibióticos são prescritos no dia antes da intervenção e prolongados até à cicatrização total da zona onde foi feita a intervenção. A necessidade a implementação de uma profilaxia antibiótica não se faz automaticamente mas sim depois terem sido avaliados os riscos infecciosos de cada paciente em função do seu tratamento. (quimioterapia, tratamento corticosteroide). Os antibióticos são indicados em casos de atos clínicos dentários invasivos. A penicilina continua a ser o antibiótico de primeira linha de escolha para o tratamento, porém, se o paciente tiver alergias deve escolher-se quinolona e metronidazol ou espiramicina com metronidazol. A família das clindamicinas não é recomendada devido à sua falta de atividade contra os *Actinomyces*, *Eikenella corrodens* e bactérias semelhantes, que muitas vezes se encontram presentes em casos de osso infetado (Vieillard et al, 2008).

A toma de bifosfonatos seguida a procedimentos dentários invasivos deve acontecer no mínimo um mês após a intervenção a fim de conceder um intervalo suficientemente bom para haja a ótima cicatrização e recuperação óssea (Vieillard et al, 2008).

Tratamento em caso de ONM declarada

No momento em que é feito o diagnóstico da osteonecrose e que o osso exposto dos maxilares é identificado pelo médico dentista, o paciente deve ser orientado para um especialista dos ossos da face como um estomatologista ou um cirurgião maxilo-facial. O tratamento é conservador, e depende do estado clínico da patologia. (Saussez et al, 2008)

O tratamento com antibiótico tem como objetivo prevenir uma infeção secundária dos tecidos moles, dor e osteonecrose. As penicilinas são usadas em primeira linha de tratamento, mas em caso de alergia deve-se usar um macrolido ou uma quinolona, em conjunto com o

metronidazol. A duração do tratamento pode variar de indivíduo para indivíduo. Durante toda a fase da cicatrização, o paciente deverá ser tratado com profilaxia antibiótica. Os antibióticos serão administrados ao paciente na fase 2 a fim de controlar as infecções das partes moles. (Saussez et al, 2008)

A dor pode ser controlada de maneira eficaz através de analgésicos, mas sem resolver o problema da exposição óssea. O paciente deve fazer tratamento com o antibiótico e usar um colutório, sem álcool, que seja à base de clorexidina 0.12% e ter uma higiene oral rigorosa. A dor será controlada a 90% (Vieillard et al, 2008).

Em caso de infecção grave o paciente será hospitalizado e deve ser sujeito a tratamento com antibiótico por via intravenosa, podendo ser ampicilina 1 g, com ácido clavulânico 500 mg de 6 em 6 horas ou metronidazol 500mg de 8 em 8 horas. Caso exista alergia à penicilina, é necessário prescrever dois tratamentos antibióticos, usando em cada caso, a ciprofloxacina 500 mg por via oral duas vezes por dia ou a eritromicina via oral três vezes por dia, em conjunto com metronidazol 500mg via oral três vezes por dia (Vieillard et al, 2008).

No século XIX, recomendava-se “Prevenção, paciência, cirurgia mínima”, sendo que esta premissa deve ainda ser aplicada nos dias de hoje. Os autores Migliorati e Ruggiero recomendam que se evitem atos cirúrgicos de primeira intenção. (Woeller, Gering, Brix, Bettega, Lebeau, 2006)

Convém privilegiar-se uma cirurgia de limpeza ao invés de uma cirurgia invasiva. O tratamento cirúrgico teria como propósito eliminar os sequestros e regular os bordos traumatizados dos tecidos moles circundantes. (Salino et al, 2010)

Em pacientes que sofrem fraturas, os médicos preferem usar placas de osteossíntese com ancoragens parafusadas o mais longe possível da zona necrose, a fim de restaurar a função. (Academia Nacional de Cirurgia Dentária francês, 2009)

Enquanto que outros autores defendem uma abordagem cirúrgica mais invasiva em complemento dos tratamentos médicos, o propósito é obter o selamento da mucosa e assim permitir o isolamento do osso evitando a sua exposição para a cavidade oral. O propósito é evitar as infecções secundárias (Salino et al, 2010).

No que diz respeito aos bifosfonatos, são feitas várias questões sobre a interrupção do tratamento uma vez que a meia-vida é longa, sendo estimada em vários anos, porém a sua interrupção não garante uma recuperação. A relação riscos/benefícios deve ser avaliada em

cada caso pelo médico. É recomendado aos pacientes que foram submetidos a atos invasivos a interrupção dos bifosfonatos durante o tratamento até à cicatrização completa, porém esta recomendação é controversa, Novartis et al., recomenda a interrupção do tratamento dentário. (Woeller et al, 2006)

Ao passo que outros consideram útil essa pausa no tratamento dos bifosfonatos que deve durar entre três e seis meses. A American Society of clinical Oncology recomenda a interrupção do tratamento quando um mieloma múltiplo se encontra estabilizado à 2 anos, após a cicatrização da lesão, o paciente pode retomar o seu tratamento. Ainda assim, é proposto substituir o zoledronato pelo pamidronato ou clodronato. (Saussez et al, 2008)

Tratamento do doente : Recomendações Internacionais

Medidas preventivas são recomendadas e devem ser aplicadas antes e durante o tratamento com bifosfonatos. O propósito é evitar um desenvolvimento da osteonecrose na mandíbula uma vez que o seu tratamento é complexo e multidisciplinar. Os bifosfonatos são objeto de monitorização da Afsaps e da EMEA (Agência Europeia do Medicamento) desde de 2005 no que diz respeito à ocorrência da osteonecrose da mandíbula.

A carta da Afsaps de 18 de Julho de 2007 para os profissionais de saúde refere as recomendações de tratamento oral de doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos. Contém a descrição das condutas a adotar perante as várias situações clínicas afim de evitar o desenvolvimento da ONM ou para retardar a extensão desta.

Entre as recomendações orais descritas anteriormente, vêm juntar-se os seguintes conselhos: uso de escova de dentes suave para evitar de magoar as gengivas, escovar os dentes durante um período mínimo de três minutos depois de cada refeição, a pasta de dentes deve ser adaptada às gengivas, colutório antisséptico e uso de fio dentário adaptado. (ANCD, 2009)

Os profissionais que tratam das pessoas séniores, em particular indivíduos dependentes, deve prestar especial atenção durante a limpeza oral e têm um papel fundamental na deteção precoce de lesões causadas pelas suas próteses dentárias. A vigilância de indivíduos portadores de próteses e que estão em tratamento com bifosfonatos é fundamental. (Radoi et Folliguet, 2010)

É importante informar e ensinar os pacientes cedo para evitar ou adiar o mais que possível um episódio patológico como a osteonecrose, a doença de Paget ou a hipercalcémia que

necessitam da toma de bifosfonatos. Infelizmente, o desenvolvimento de metástase na patologia maligna não pode ser impedida. No que diz respeito à osteonecrose, é necessário referir ao paciente todos os conselhos afim de evitar a toma de outros medicamentos com bifosfonatos. (Bougeon, 2008)

Bebidas alcoólicas ou tabaco podem diminuir a densidade mineral óssea. Deve manter-se um peso e um IMC normal uma vez que foi demonstrado que baixo peso e um IMC baixo são ligados a um risco importante de osteoporose. Em pessoas sujeitas a um maior risco de emagrecer devida a carência alimentar à pouca ou nenhuma prática de atividade física é necessário relembrá-los das regras dietéticas. Deve praticar-se atividade física em qualquer idade, segundo a Afssaps, a prática física deve durar cerca de uma hora, três vezes por semana. A INPES (Instituto Nacional de Prevenção e de Educação para a Saúde) preconiza a caminhada durante no mínimo 30 minutos. Para os mais jovens, a INPES recomenda a ingestão de três produtos lácteos por dia para constituir a massa óssea, enquanto que para os adultos, em geral não existe carência em cálcio, mas existe carência de vitamina D, esta carência afeta os seniores que não se expõem ao sol, nestes casos deve ser prescrita uma suplementação com vitamina D. (Bougeon, 2008)

Estudos mostram o interesse do *teriparatide* (Forstéo®) no tratamento das ONM para resolver a lesão. É um fragmento 1-34 da PTH humano que estimula a formação óssea, entretanto, este tratamento é contraindicado em pacientes que têm doença de Paget e em pacientes com metástase óssea, ou seja, os pacientes que são mais afetados pela ONM. (Viennet, 2012)

III – Conclusão

Desde de 2003, vários casos de osteonecrose da mandíbula em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos têm sido alvo de muitas publicações. A maior parte dos casos de osteonecrose da mandíbula identificados estão associados a pacientes tratados com bifosfonatos por via intravenosa sendo a incidência muito mais baixa em doentes tratados com bifosfonatos orais.

Apesar de todas as pesquisas feitas, a fisiopatologia da osteonecrose da mandíbula ainda se encontra incerta, pensando-se que tenha origem multifatorial. O desconhecimento do mecanismo de aparecimento deste efeito secundário torna a implementação do tratamento difícil. Vários fatores podem ser responsáveis pela ONM tornando o seu tratamento muito difícil, sendo assim, preferível prevenir.

O tratamento dos pacientes é multidisciplinar e complexo. O médico dentista deve estar atento aos seus pacientes, ser apto a responder às suas dúvidas no que diz respeito ao tratamento e aos seus efeitos secundários. Deve também orientar os pacientes para um especialista em caso de suspeita ou agravamento de sintomas e ainda lembrar que é imperativo manter uma higiene oral exemplar, deve, portanto, educá-los.

O envelhecimento global da população é acompanhado de um aumento da incidência de osteoporose e de cânceros. O desejo de fornecer a esta população um tratamento profilático ou curativo leva à prescrição de bifosfonatos a larga escala. Mais uma questão que se deve perguntar: *Os bifosfonatos podem ser usados sim, mas ao longo prazo?*

Quando um médico suspeita um caso de ONM, seria interessante que ele avisasse o Centro/a Unidade Regional de fármaco vigilância, estes casos serão tornados anónimos e analisados para depois serem copiados no registro mundial dos efeitos secundários da OMS. (Organização Mundial da Saúde) (Desmeules, 2009)

Os pacientes podem reportar os efeitos secundários nos centros/unidades de farmacovigilância. A vantagem de reportar estes casos é que permitem melhorar os estudos epidemiológicos atuais e assim, ajudar os científicos nas pesquisas da fisiopatologia deste efeito secundário.

V – Bibliografia

AFSSAPS Agência Française para a Segurança dos Produtos de Saúde (2007) :
Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par
Bisphosphonates.Lettre aux professionnels de santé 18 Décembre 2007. Disponível em:
<http://ansm.sante.fr/content/download/11694/140950/version/2/file/lp071203.pdf>

ANSM.(2012). Bisphosphonates et fractures atypiques du fémur. Disponível em:
<http://ansm.santé.fr/S-informer/Points-d-information>

Antiostéoporotiques: 14 cas pratiques. (2012). Le Moniteur des pharmacies, cahier 2, n° 2954.

ARBOLEYA.L. ALPERI.M. ALONSO.S. (2011). Adverse effects of biphosphonates.
Reumatol Clin., 7(3), p.189-197.Disponível em :
<http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S2173574311700399/S300/>

BHUVANESWARI RAMASWAMY, e CHARLES L. SHAPIRO. (2003). Bisphosphonates in
the Prevention and Treatment of Bone. Cancer Network. Disponível em :
<http://www.cancernetwork.com/bone-metastases/bisphosphonates-prevention-and-treatment-bone-metastases>

BIANCHI.V. EL ANBASSI.S.(2012). Médicaments: Réussir son internat en pharmacie.
Edition De Boeck. p.189-197

BOUGEON.P-H. (2008). Les biphosphonates, des médicaments incontournables. Actualités
pharmaceutiques, vol. 47, n°479, p. 16-17. Doi : ACTPHA-11-2008-47-479-0515-3700-
101019-200810312

BOUGEON.P-H.(2008). Les biphosphonates, mécanisme d'action et données
pratiques.Actualités pharmaceutiques, vol. 47, n°479, p.12-13. Doi : ACTPHA-11-2008-47-
479-0515-3700-101019-200810314

Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R., Reid, I. R., Boonen, S., Cauley, J. A., . . . Cummings, S. R., &
the HORIZON Pivotal Fracture Trial. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of
postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 356(18), 1809–1822.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>

Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. G. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265–270. Doi : <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200010>

Carrel, J.-P., Abi Najm, S., Lysita, S., Lesclous, P., Lombardi, T., & Samson, J. (2006). Phosphore et biphosphonates : Ou quand on oublie les leçons du passé! *Med Buccale Chir Buccale*, 12(1), 7–14. Doi : <https://doi.org/10.1051/mcbcb/2006009>

Chiandussi, S., Biasotto, M., Dore, F., Cavalli, F., Cova, M. A., & Di Lenarda, R. (2006). Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 35(4), 236–243. Doi : <https://doi.org/10.1259/dmfr/27458726>

DELAMARE.A.(2014). Biphosphonates et soins dentaires. CLCC (centro de luta contra o câncer). Disponível em : <http://odonte.com/index.php/2016/07/25/biphosphonates-et-soins-dentaires/>

DELGUSTE C. LEPAGE O-M. AMORY H. DOUCET. (2007). Pharmacologie clinique des biphosphonates : revue de littérature axée sur le tiludronate chez le cheval. *Ann. Méd. Vét.*, 2007, 151, p. 269-280. Disponível em: http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2007_151_4_05.pdf

Desmeules J (2009). Biphosphonates au long cours: sécurité remise en question ? *Pharma-flash*, vol. 36, n°1, ISSN 0378-7958, p. 1-4. Disponível em : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2009_36_1.pdf

English BC. Baum CE. Adelberg DE. Sissung TM. Kluetz PG. Dahut WL. Price DK. Figg WD.(2010).A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. Doi : <https://doi.org/10.2147/TCRM.S14303>

Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews*, 19(1), 80–100. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0325>

Fleisch, H. (2002). Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res*, p.30-34 : ISSN 1465-5411. Disponível em <https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjRj4PE4N3UAhXJPxoKHfLIaikQFgg0MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.biom>

edsearch.com/%2Fattachments%2F00%2F11%2F87%2F95%2F11879557%2Fbcr414.pdf&usg=AFQjCNGMseOG8Io96TrWpfXVifjWB7zShQ

GAVARD M.(2009). Ostéonécroses de la mâchoire et bisphosphonates : état des connaissances en 2009. Tese de Doutorado. Universidade Joseph Fourier Grenoble, p 1-123.

GRAHAM.R. RUSSEL.G. (2007). Biphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics, vol. 119, supplément 2, p. 150-62. Disponível em: http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/119/Supplement_2/S150.full.pdf

GREEN,J-R. (2004). Biphosphonates: Preclinical Review. The Oncologist, supplément 4, p. 3-13. doi : <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90004-3>

JUNOD A.F. CARREL J-P. RICHTER M. VOGT-FERRIER N. (2005). Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates. Revue médicale Suisse, n° 39. disponível em : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30731>

LAGUILLIEZ C. (2014). Risque d'ostéonécrose des maxillaires chez le patient traité par bisphosphonates : Bilan des connaissances en 2014 et perspectives d'avenir. Tese de doutorado. Universidade Lille, 2, 131. Disponível em : <http://www.sudoc.abes.fr//DB=2.1/SET=1/TTL=1/>

Lehrer S, André Montazem, Lakshmi Ramanathan, Melissa Pessin-Minsley, John Pfail, Richard G. Stock, Rita Kogan.(2009). Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone Markers, and a Hypothesized Candidate Gene. J Oral Maxillofacial Surgery; 67(1):159-161. Disponível em : http://www.stevenlehrer.com/images/onj_jormax.pdf

Magremanne,M. Aubert,C. Vervaet,C. Dufrasne,L. Evrard,L. Daelemans, P. (2007). Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et biphosphonates. Rev Med Brux, p. 453-8. Disponível em: <http://www.amub.be/revue-medicale-bruxelles/download/385>

Motoshima, H., Goldstein, B. J., Igata, M., & Araki, E. (2006). AMPK and cell proliferation—AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. The Journal of Physiology, 574(Pt 1), 63–71. Doi : <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.108324>

Najm, A. (2008). Lesclous, P. Lombardi, T. Bouzouita, I. Carrel, J-P. Samson, J. (2008). Ostéonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : Mise au point. Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 14(1), 5–18. <https://doi.org/10.1051/mccb/2008015>

NAVEAU A., NAVEAU B. (2006). Ostéonécrose de la mâchoire et bisphosphonates. *Revue du Rhumatisme*, 73, 7–9.

Netter, F-H. (2000). *Atlas de Anatomia Humana*. 2ed. Porto Alegre. The Art of Medication.

Netter, F-H. (2015). *Atlas de Anatomia Humana*. 6ed.

ORLANDINI, F. BOSSARD, D. BLANC.G. SALINO.S. BODARD,AG. GOURMET.R. (2009). Ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates : aspects radiologiques. disponível em : <http://pe/sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2009/1/39036218-737f-4289-b5ca-808aaa8e338e.pdf>

PILLON F, SOUEIDAN A. (2014). Biphosphonates et ostéonécrose des mâchoires. *Actualites Pharmaceutiques*, 47(535), 48–50. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.02.011>

RADOI L. FOLLIGUET M. (2010). Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. *NPG. Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*, (10): 243–247. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.npg.2010.10.004>

Relatório da Comissão sobre a prática profissional da Academia Nacional de Cirurgia Dentária francesa (ANCD).(2009).Bisphosphonates et odontologie attitude du chirurgien-dentiste.Disponível em : https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ancd/attachments/1084/original/bulletin_52_2009.pdf?1486979903

Relatorio do AAOMS.(2007).American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.Doí : <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.003>

Relatorio do AAOMS.(2009).American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—update. Doí : <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>

RODAN.G. FLEISCH.H. (1996). Biphosphonates : Mechanisms of Action. The American Society for Clinical Investigation. Inc., 97(12), 2692–2696. <https://doi.org/10.1172/JCI118722>

SALINO S., BODARD A.-G., TIMOUR Q.(2010).Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates.*Médecine buccale*,2010,P.1-10.

Saussez, S., Filleul, O., & Loeb, I. (2008). Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 109(6), 367–373. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2008.09.008>

Solomon, C. G., & Solomon, M.-D. (2002). Bisphosphonates and osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 346(9), 642. Doi : <https://doi.org/10.1056/NEJM200202283460902>

SOBOTTA.J. (2000). Atlas de Anatomia Humana. 21ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Stresing, V., Daubin , F., Benzaid, I., M nkk nen, H., & Cl zardin, P. (2007). Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Letters*, 257(1), 16–35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.07.007>

THOMAS.T. MARTIN.A. LAFAGE-PROUST,M-H.(2011). Physiologie du tissu osseux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),Disponível em : <http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/262434/27-58350plus.pdf>

Vieillard, M. H., Maes, J. M., Penel, G., Facon, T., Magro, L., Bonnetterre, J., & Cortet, B. (2008). Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint, Bone, Spine*, 75(1), 34–40. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.05.003>

VIENNET D. (2012). BISPHOSPHONATES ET OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE : Mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Tese de doutoramento, Universidade Lorraine, 147. Disponível em : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_VIENNET_DIANE.pdf

Webster, M. R., Zhao, M., Rudek, M. A., Hann, C. L., & Freel Meyers, C. L. (2011). Bisphosphonamidate clodronate prodrug exhibits potent anticancer activity in non-small-cell lung cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(19), 6647–6656. Doi : <https://doi.org/10.1021/jm200521a>

Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI.(2007).Zoledronate and other risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients, a case-control study.*J Oral Maxillofac Surg.*,2008 vol 66(4), p.626-631. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.032>

Wessel, J. H., Dodson, T. B., & Zavras, A. I. (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: A case-control study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(4), 625–631. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.032>

Woeller, A., Gering, A., Brix, M., Bettega, G., & Lebeau, J. (2006). Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates: Cinq cas. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 107(6), 417–422. Doi : [https://doi.org/10.1016/S0035-1768\(06\)77080-2](https://doi.org/10.1016/S0035-1768(06)77080-2)

