



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

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**FATORES DESENCADEANTES DE OSTEONECROSE NA
CONSULTA DE CIRURGIA ORAL
- GESTÃO DO PACIENTE E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS -**

Trabalho submetido por
Rafael Martins Duarte
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro/2016



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

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**FATORES DESENCADEANTES DE OSTEONECROSE NA
CONSULTA DE CIRURGIA ORAL
- GESTÃO DO PACIENTE E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS -**

Trabalho submetido por
Rafael Martins Duarte
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Silva Marques

outubro/2016

*“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas.
Isso é perfeitamente aceitável,
elas são a abertura para achar as que estão certas.”
(Carl Sagan)*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Silva Marques por toda a colaboração na elaboração deste trabalho, a toda a sua disponibilidade e apoio.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, por ter sido a minha segunda casa nos últimos cinco anos, a todos os docentes e colaboradores que contribuíram para a minha formação.

Aos meus pais, por serem um exemplo de integridade, respeito e perseverança, por tudo o que fizeram e tudo o que abdicaram por mim, por toda a força e motivação que me deram, por nunca me terem deixado desistir, e acima de tudo por sempre acreditarem em mim, por me terem ajudado em todas as etapas da conquista deste sonho. São poucos todos os agradecimentos que lhes possa fazer, agradeço da forma mais sincera e humilde possível pelo infindável apoio.

Aos meus avós, pelo o modelo que são para mim, por me fazerem ver que a vida não é fácil, por estarem lá sempre para mim, por terem sempre uma palavra de apresso, de apoio e motivação, por serem incansáveis em tudo, pela ajuda em ultrapassar todas as adversidades que surgiram, por todos os meios que disponibilizaram para que concluísse este sonho. Um obrigado nunca será suficiente.

À irmã, à minha querida irmã, por todos os momentos de eterna paciência, boa disposição, pela amizade, pelo amor, pela presença firme e altruísta que motivam, por tornar o meu mundo mais completo.

Ao meu melhor amigo, ao meu irmão Pedro Lopes, pela amizade de anos, pela dedicação, por ao longo destes cinco anos, mesmo não estando sentado todos os dias ao meu lado, ter acompanhado de perto todos os passos desta grande e longa caminhada, por todas palavras de apoio, por todas conversas sem fim, por todo esse teu o espírito batalhador que sempre me motivou.

Ao grande amigo Bruno Ermida, por nestes últimos tempo me aturar, por ter paciência de me ouvir falar deste trabalho por vezes repetidas, por todo o apoio e amizade.

Aos meus grandes amigos “LORA” que acompanharam toda esta etapa de perto, por todos os vídeos, fotos e conversas que partilharam no nosso grupo e me faziam rir, quando eu só queria chorar.

Às minhas amigas, pelo conforto, pela companhia, pelo carinho e pela motivação.

Aos amigos de família pelas palavras de incentivo, pelo carinho e pela amizade.

A todos os meus amigos de sempre, pela amizade, pelo apoio, por todos os momentos que partilhámos e tornaram a minha vida mais preenchida.

À minha colega de Box Vera Chéroux, e aos companheiros Pedro Cebola e Luís Xavier Santos por toda a paciência, por todo o companheirismo, pela amizade, pelas tarde e noites de estudo, pela partilha de experiências, foram uns longos mas bons anos de esforço e dedicação, atenuados pela vossa presença.

Aos meus eternos companheiros de trabalho, Rute Marques, Catarina Cardoso, Inês Portas, Gustavo Alves, João Laranjo, e aos distantes Tiago Ferreira e Guilherme Minhota, por todos os momentos em que nos apoiámos e motivámos mutuamente, pela amizade e pelo companheirismo, porque #afinalaconteceu.

Resumo

A osteonecrose dos maxilares é uma comorbilidade rara que surge na cavidade oral, por diversos fatores etiológicos. A farmacoterapia com agentes anti-reabsortivos e agente anti-angiogénicos é um desses fatores, por aumentar o risco de instalação desta doença. A prevenção é uma importante etapa para evitar a instalação da doença, e é fundamental que exista uma boa comunicação entre o médico dentista e o médico assistente. O médico dentista, para além de conhecer de forma detalhada a história clínica do paciente para poder decidir se deve ou não efetuar determinado tratamento, como por exemplo uma extração dentária, deve ser também capaz de identificar a presença da patologia e o seu estadio. Para tal, deve recorrer à observação clínica, imagiologia e análise de biomarcadores, por forma a definir um tratamento adequado ao paciente e à severidade da doença.

Este trabalho de revisão bibliográfica visa abordar os métodos atuais de prevenção, diagnóstico e tratamento da osteonecrose dos maxilares.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares; Anti-reabsortivos; Anti-angiogénicos.

Abstract

Osteonecrosis of the jaw is a rare comorbidity, this disease arises in the oral cavity by many etiological factors. Pharmacotherapy with anti-resorptive or anti-angiogenic agents, are considered a increasing risk factor to osteonecrosis. Prevention is an important step to avoid this oral disease, like a good communication between the dentist and the assistant doctor. The dentist needs to know in detail all patient clinical history, in order to decide to do or not a certain treatment, such as a tooth extraction. The dentist should be able to diagnose osteonecrosis, and its stage, by clinical observation, using imagiology and biomarkers analysis, to define an appropriate treatment according to the patient and the disease severity.

This lecture review aims to address the actual methods to prevention, diagnosis and treatment of the osteonecrosis of the jaw.

Key-word: Osteonecrosis of the jaw; anti-resorptive; anti-angiogenic.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice De Figuras	7
Lista De Abreviaturas	11
1. Introdução.....	13
2. Desenvolvimento	17
2.1 Etiologia	17
2.2 Fisiopatologia	17
2.3 Metabolismo Ósseo	20
2.4 Sinais E Sintomas	22
2.5 Diagnóstico.....	24
2.5.1 Estadio Da Doença	25
2.5.2 Imagiologia.....	27
2.5.3 Biomarcadores	30
2.6 Farmacologia	34
2.6.1 Bisfosfonatos	34
2.6.2 Denosumab	39
2.6.3 Fármacos Anti-Angiogénicos	44
2.7 Prevenção.....	49
2.8 Epidemiologia, Demografia E Prevalência	54
2.9 Patologias	56
2.9.1 Diabetes	56
2.10 Tratamento.....	59
2.10.1 Tratamento Conservador	60
2.10.2 Tratamento Cirúrgico	66
2.10.2.1 L-Prf	69
2.10.2.2 Ozono Terapia	71
2.11 Casos Clínicos	72

2.12 Na Consulta De Medicina Dentária.....	82
3. Conclusões.....	85
4. Bibliografia.....	87

Índice de Figuras

Figura 1 – Câmara de oxigenação hiperbárica que se encontra no serviço de Medicina Subaquática e Hiperbárica do Hospital das Forças Armadas (HFAR).....	64
Figura 2 – Ortopantomografias do paciente JC: A – Ortopantomografia de 2010, meses após extração do dente 17; B– Ortopantomografia de 2016, com sinais evidentes de comunicação entre a cavidade oral e o seio maxilar, confirmando a presença de fistula oro-antral	73
Figura 3 – Fotografias intra-orais do paciente JC (18/10/2016), com sinais evidentes de supuração associada ao percuso fistuloso, que drena na região edêntula do dente 17 extraído há 6 anos.	74
Figura 4 – Ortopantomografia inicial da paciente antes da execução do tratamento.	76
Figura 5 – Fotografia intra-oral após as extrações dentárias e colocação dos implantes, referentes ao segundo sextante, na loca 12 e 22.	76
Figura 6 – Fotografia intra-oral no pós-cirúrgico, com sinais evidentes de exposição óssea no segundo sextante.	77
Figura. 7 – Fotografia intra-oral após aplicação terapêutica de ozono, com evidentes sinais de cicatrização e resolução da lesão.	77
Figura 8 – Fotografia intra-oral na consulta inicial, com sinais evidentes de exposição óssea.	78
Figura 9 – Ortopantomografia inicial, com sinais evidentes de lesão óssea, compatível com osteonecrose do maxilar.	78
Figura 10 – Tomografia computadorizada inicial, com sinais evidentes de lesão óssea. ..	79
Figura 11 – Fotografia intra-oral na consulta de <i>follow-up</i> quatro dias após a cirurgia.	80
Figura 12 – Fotografia intra-oral na consulta de <i>follow-up</i> dez dias após a cirurgia.	80
Figura 13 – Fotografia intra-oral na consulta de <i>follow-up</i> cinco semanas após a cirurgia, onde são visíveis sinais de recuperação e boa cicatrização, contudo ainda existe uma pequena região de exposição.	81
Figura 14 – Tomografia computadorizada dois meses após a cirurgia.	81

Figura 15 – Fotografia intra-oral na consulta de *follow-up* dois meses após a cirurgia, onde são visíveis sinais de recuperação e boa cicatrização, sem sintomatologia associada, apenas uma pequena área eritematosa, mas sem exposição óssea. 82

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Quadro síntese de Bisfosfonatos.....	39
Tabela 2 – Denosumab.....	43
Tabela 3 – Tabela comparativa de Bisfosfonatos e Denosumab.....	44
Tabela 4 – Quadro síntese de fármacos anti-angiogénicos.....	48
Tabela 5 – Quadro síntese sobre teriparatide.....	61

Lista de Abreviaturas

AAOMS – American Association of oral and maxillofacial surgeons

AB – Antibiótico

ATP – Adenosina trifosfato

BFs - Bisfosfonatos

CBCT- Cone beam computed tomography

CT - Tomografia computadorizada

CTx- Telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo I

DM – Diabetes Mellitus

FPP - Farnesil difosfato sintetase

HDP – Difosfonato de hidroximetileno

IV – Intra-venoso

MDP – Difosfonato de metileno

NTx- Telopectídeo aminoterminal do colagénio tipo I

OPG - Osteoprotegerina

ONMAM - Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicação

PTH – Hormona paratiróideia

RM – Ressonância magnética

TKI - Inibidores de Tirosina-quinase

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascula

1. Introdução

A cavidade oral está situada na porção inferior da face, tem uma forma oval com um eixo ântero-posterior e encontra-se num plano próximo do horizontal. É constituída por várias estruturas anatómicas, partes moles como língua, lábios e a região geniana (bochechas) e por um esqueleto ósseo que inclui a mandíbula, a maxila e o palato. (Santos J., Zagalo, C., Evangelista J. Tavares, V. Cavacas A., Silva A., Oliveira P., 2010)

Alterações que possam ocorrer tanto a nível sistémico como a nível local, podem produzir sinais e sintomas na cavidade oral. Existem diversas patologias orais que podem surgir no lábio, na língua, no pavimento, afetando nestes casos a mucosa, contudo o aparecimento de lesões na cavidade oral não se cinge apenas às mucosas, podendo também atingir o osso, seja mandibular ou maxilar, afetar a posição dentária, alterar a forma do vestíbulo e a densidade óssea. (Santos J. et al, 2010)

A essência da palavra Osteonecrose significa áreas de osso morto. É uma patologia que afeta estruturas ósseas, como mandíbula, maxila ou o fêmur, podendo surgir em um ou mais ossos, sendo mais comumente associada ao fêmur e à mandíbula. Está descrita e classificada como tecido ósseo não vital, onde ocorre uma degeneração e destruição da matriz óssea, que surge devido à supressão de corrente sanguínea na zona em questão e/ou pela alteração funcional dos osteoclastos, este tecido não vital tem as suas capacidade imunológicas diminuídas, havendo com maior facilidade uma proliferação aumentada da população bacteriana. (Bast, Groß, Hecht, & Schrom, 2013)

A osteonecrose é então uma patologia óssea resultante de um conjunto de factores etiológicos, como farmacoterapia com agentes anti-reabsortivos (bisfosfonatos e anticorpos monoclonais) e anti-angiogénicos, trauma ou atos clínicos iatrogénicos que desencadeiem um processo infeccioso, patologias sistémicas associadas como a osteoporose, e diabetes, tratamento de doenças malignas e de tumores de cabeça e pescoço. A osteonecrose (ONMAM) dos maxilares raramente está associada à administração de corticoesteroides, sendo mais comum este tipo de associação na osteonecrose de ossos longos como o fêmur. (Bast et al., 2013; Marx, Sawatari, Fortin, & Broumand, 2005)

É diferente da osteoradionecrose, que surge como efeito adverso de radioterapia ou radioquimioterapia com incidência na cabeça e pescoço, e por norma surge na área

que foi irradiada. Surge como sendo um outro tipo de osteonecrose, tendo como principal factor preditivo a execução de tratamentos de radioterapia ou radioquimioterapia, e posteriormente trauma e infecção. Ocorrendo com maior prevalência nos três primeiros anos após exposição à radiação. (Bast et al., 2013; Grisar et al., 2016)

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (BFs) foi, pela primeira vez descrita em 2003 por Marx, inicialmente apenas associada à administração de BFs, mas desde então têm sido relatados diversos casos desta patologia, sendo que mais de 90% dos casos de osteonecrose maxilar são observados em pacientes que estão a efetuar ou efetuaram tratamentos de quimioterapia e radioterapia e com elevadas doses de terapia anti-reabsortiva como é o caso dos BFs. (Khan, Morrison, Cheung, Hashem, & Compston, 2016)

De acordo com a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), a ONMAM é definida e caracterizada pelos seguintes pontos:

1. Presença de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza em 8 semanas após a identificação por parte de um profissional de saúde;
2. A exposição a um agente anti-reabsortivo (bisfosfonato ou denosumab), e ;
3. Sem história de terapia de radiação para a região craniofacial (casos contrário (Khan, Morrison, Cheung, Hashem, & Compston, 2015; Ruggiero et al., 2014)

Em 2014 a AAOMS alterou esta definição no ponto 2 tendo acrescentado que a exposição pode ser referente a um agente anti-reabsortivo ou a um agente anti-angiogénico. (Khan et al., 2015)

Relativamente aos sinais e sintomas da doença, está descrito que a osteonecrose é a forma mais grave de osteomielite, sendo que as características desta patologia são o enfraquecimento ósseo que leva ao aparecimento de fraturas patológicas, ocorrência de áreas com exposição óssea, que pode ser associada a fistulas intra-orais e extra-orais e em caso de maior severidade, a dor. (Bast et al., 2013)

Marx afirma que a ONMAM, mesmo que menos comum, pode estar relacionada com cancro invasivos, com HIV, lupus eritematoso sistémico e trombofilia. (Marx et al., 2005)

Está descrito na literatura que independentemente da etiologia, a profilaxia é a medida mais importante a tomar nos estadios mais precoces da doença, de modo a eliminar a possibilidade de ocorrência de um processo infeccioso. (Bast et al., 2013)

Sempre que estamos na presença de um paciente que faça alguma da farmacoterapia referida anteriormente, devemos ter em atenção o seu estado de saúde oral, de modo a prevenir a instalação da doença. Caso já existam sinais de ONMAM, o tratamento pode passar pela administração de antibióticos, cirurgia para remoção de osso não vital e preservação das estruturas não afectadas. (Bast et al., 2013; Hupp, J. R., Ellis, E., & Tucker, 2013)

*Fatores desencadeantes de osteonecrose na consulta de cirurgia oral
- gestão do paciente e abordagens terapêuticas -*

2. Desenvolvimento

2.1 ETIOLOGIA

É proposto por vários autores que a presença de infecção é o principal factor preditivo para o desenvolvimento da ONMAM. Contudo permanece em discussão por outros autores se é um fator preditivo ou uma consequência da presença da patologia. Um paciente com risco de desenvolver ONMAM por farmacoterapia ou patologias associadas tem a sua taxa de osteogênese alterada, não havendo reabsorção óssea, o aporte sanguíneo pode estar diminuído e as defesas locais comprometidas o que pode levar a uma progressão rápida dos agentes patogénicos presentes na cavidade oral, podendo atingir as superfícies ósseas. Estando neste momento a defesa local comprometida por redução da ação dos macrófagos, o que pode possibilitar que na zona afetada agentes patogénicos orais progridam e atinjam a superfície dos ossos da mandíbula e da maxila. (Katsarelis, Shah, Dhariwal, & Pazianas, 2015; Ruggiero et al., 2014)

A farmacoterapia com agentes anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos é considerada um fator etiológico. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Quando um paciente toma um anti-reabsortivo potente, ocorre uma diminuição do “*turn-over*” ósseo, causada pela toma deste tipo de fármacos, e neste caso uma possível colonização destes locais por agentes patogénicos e consequente infecção pode surgir de forma rápida. (Katsarelis et al., 2015)

Fatores ambientais tais como o consumo do tabaco, não está diretamente associado à ONMAM, sendo sim considerado adjuvante para o desenvolvimento desta patologia. (Ruggiero et al., 2014)

2.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da ONMAM não é ainda bem conhecida, e necessita de mais pesquisa e investigação, no entanto aparenta ser multifatorial. (Ruggiero et al., 2009)

Existem várias hipóteses propostas como a alteração do *turn-over* ósseo com importância diversa, por norma com uma relação causal com supressão da reabsorção óssea, imunidade comprometida, toxicidade a nível tecidual causada por toma de

fármacos, microtraumas, inibição da angiogénese, deficiência de vitamina D, infeção ou inflamação. (Khan et al., 2016; Ruggiero et al., 2014)

Atualmente sabe-se que o fator que aparenta ser mais importante para a evolução da doença é a existência de infeção, quando associada à diminuição da remodelação óssea causada pela toma de um agente anti-reabsortivo, que resulta numa atividade osteoclástica deficiente, a doença tem uma maior probabilidade de surgir. No caso de se executar uma extração, esta ação inadequada dos osteoclastos, não permite uma formação e um crescimento correto e saudável do osso alveolar, gerando-se desta forma osso necrótico. (Khan et al., 2015)

- Inflamação e Infeção

Na literatura existem diversos estudos que demonstram que qualquer tipo de problemas orais sejam eles locais ou sistémicos têm sido identificados como fator etiológico da ONMAM, e as bactérias associadas a esse tipo de doenças orais são agentes patogénicos causadores de infeção. Quando um dente tem indicação para extração, por norma tem associado um problema periodontal ou periapical, o que tem colónias bactérias associadas. Existem estudos que associam a presença de inflamação ou infeção com a toma de agentes anti-reabsortivos como agente efetivo de causar ONMAM. A inflamação e infeção são fator importante e têm sido quase sempre identificadas na indução ONMAM, sendo que as bactérias identificadas em maior numero foram espécies de *Actinomyces*, encontradas em tecido ósseo necrosado que foi enviado para análise histológica, removida de pacientes com ONMAM. A presença de bactérias levou diversos investigadores a analisarem a hipótese de se formar uma camada de biofilme a recobrir as zonas de osso exposto, onde foram identificadas bactérias, fungos e vírus, o que para uma prescrição de algum tipo de terapia de modo a eliminar este biofilme, se torna muito complexo, devido à componente multiorgânica do biofilme. (Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014)

- Inibição da reabsorção óssea osteoclástica e remodelação

Os fármacos com ação anti-reabsortiva como os bisfosfonatos e o denosumab, têm a capacidade de diminuir a remodelação óssea. É sabido que os osteoclastos têm um papel importantíssimo para o *turn-over* ósseo, principalmente na cicatrização óssea. O fato de os maxilares terem uma taxa de remodelação óssea superior à maioria dos outros ossos, deve-se principalmente ao tipo de osso presente, osso trabeculado, isto explica o

porque de uma maior predisposição local nos maxilares para desenvolver ONMAM comparativamente com outros osso. (Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014)

São quase sempre encontrados nos tecidos da ONMAM leucócitos polimorfonucleares e agregados bacterianos, com capacidade de estimular e aumentar a reabsorção óssea, através da produção de citocinas locais, levando à necrose do osso e osteólise local. Pode ocorrer uma diminuição da função dos monócitos por ação do Denosumab. Relativamente aos bisfosfonatos, visto que estes podem ativar as células T do tipo gama delta, o que diminui assim a resposta imunitária à infeção, para além disso este tipo de fármacos pode também ser anti-angiogénico. (Khan et al., 2015)

- **Inibição da angiogénese**

O processo de crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais que formam novos vasos sanguíneos é conhecida como angiogénese. Este processo requer a ligação de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma molécula de sinalização, a receptores nas células endoteliais. Esta sinalização é fundamental para o crescimento de novos vasos sanguíneos. Sendo a osteonecrose causada por uma diminuição ou cessação do aporte sanguíneo e surgimento de necrose avascular, será natural associar a inibição da angiogénese ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Existem estudos que demonstram que alguns dos bisfosfonatos mais potentes tem um papel anti-angiogénico, pois registam-se valores de VEGF circulantes mais baixos, redução esta que parece verificar-se 24 horas após a administração dos BF e tem sido observada até 7 dias após a administração de Pamidronato e no caso do zolendronato 21 dias após a sua administração. (Marx et al., 2005; Oliveira, Mendonça, Masocatto, Oliveira, & Jardim, 2015; Ruggiero et al., 2014)

Em 2003 Santini e a sua equipa realizaram estudos em pacientes medicados com zolendronato e fizeram colheitas sanguíneas de forma a identificar o poder anti-angiogénico deste fármaco e comprovar alterações nos valores de VEGF séricos (valores de referência de VEGF circulante 31 a 86 pg/mL). Recolheram amostras antes dos pacientes iniciarem a terapêutica e dois, sete e vinte e um dias depois da administração do zolendronato. Este fármaco leva a uma alteração das citocinas angiogénicas, precursoras de VEGF e foram observadas alterações nos valores das amostras recolhidas, diminuindo o valor de VEGF. Ao fim de dois dias o valor de VEGF circulante encontrava-se numa concentração 23% menor que o valor de

referência, ao fim de sete dias a redução era de 28% e ao fim de 21 dias o valor registado estava 34% abaixo da referência. (Oliveira et al., 2015; Santini et al., 2003)

Contudo os estudo que apontam uma relação direta com os anti-angiogénicos como os inibidores de tirosina-quinase e a osteonecrose, mas não nos maxilares, mas sim nos ossos longos. (Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2014)

Outro motivo ainda relacionado com a inibição da angiogénese prende-se com o facto de existir uma incapacidade da disponibilidade dos fármacos ao chegar ao local da infeção, devido as alterações que ocorrem nos vasos, não havendo uma resposta farmacológica tão elevada nas zonas onde a angiogénese está comprometida. (Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, 2000)

Outras hipóteses

- **Toxicidade Tecidos Moles**

Para além da inibição da atividade osteoclástica, os bisfosfonatos têm vindo a ser associados a casos de toxicidade dos tecidos moles. Diversos tipos de tipos celulares apresentam sinais de apoptose e alterações na proliferação celular. (Ruggiero et al., 2014)

- **Predisposição genética**

Existe ainda referido na literatura uma predisposição genética relacionada com genes CYP2C8 citocromo P50 e polimorfismo no gene Farnesil-Pirofosfato Sintase, o que pode aumentar o risco de ONMAM (Khan et al., 2015)

2.3 METABOLISMO ÓSSEO

O osso é um tecido conjuntivo especializado, sendo que nele ocorre uma elevada atividade metabólica. Sabe-se que existem dois tipos de osso:

Trabeculado ou esponjoso - um tipo de osso mais fino, calcificado em “rede”, localizado na parte mais interna do osso. (Fraser, 2010)

Cortical ou compacto - este localiza-se na porção mais externa do osso, bastante mais espesso e com uma densidade de calcificação muito maior. (Fraser, 2010)

A remodelação óssea é um processo que ocorre através da atividade conjunta entre osteoclastos e osteoblastos, sendo que a reabsorção óssea ocorre pela atividade osteoclástica e a formação de osso dá-se a partir da atividade celular dos osteoblastos, estando provado que esta atividade conjunta é dependente e acoplada. Existe uma troca entre o líquido extracelular e o osso, que mantém um equilíbrio nos valores de cálcio entre o osso que foi formado mais recentemente e o osso que será reabsorvido, mantendo assim equilibrado e em funcionamento a remodelação óssea. (Fraser, 2010)

Osteoclastos - quando é gerada uma atividade reabsortiva, entram em contacto com uma superfície calcificada, de forma a proceder à reabsorção do osso mais velho. São controlados pelo fator estimulador de macrófagos, e pelo ligante do recetor ativado do fator nuclear kapa beta (RANK-L). Rank-L estimula a atividade dos osteoclastos indiretamente e este efeito é regulado, em parte, pela osteoprotegerina (OPG), produzida pelos osteoblastos. A PTH ativa os osteoclastos de forma indireta via osteoblastos e a calcitonina é um potente inibidor direto da atividade de osteoclastos, diminui a proliferação de células progenitoras e inibe a diferenciação das precursoras. Fatores locais como IL-1, TNF, TGF beta, INF- γ são importantes reguladores de osteoclastos e atuam através de mudanças, no rank-1, e na OPG. A reabsorção do osso, pelos osteoclastos, liberta da matriz óssea, péptidos de colagénio, fragmentos de ligação cruzada de piridinolina, além de cálcio, através da produção, secreção e ação de enzimas lisossómicadas, colagenases, e catepsinas, em pH ácido. os produtos da quebra do colagénio no soro e na urina (amino ou carboxi telopeptídeos NTX e CTX, respectivamente) podem ser medidos como marcadores bioquímicos alternativos do metabolismo ósseo. (Fraser, 2010)

Osteoblastos - Depois de maturados têm a capacidade de sintetizar colagénio tipo I, osteocalcina (proteína GLA óssea), proteínas de adesão celular (osteopontina, fibronectina, sialoproteína óssea, trombospodina), proteoglicanas e proteínas relacionadas ao crescimento, e controlam deste modo a mineralização do osso. Diversas hormonas e factores de crescimento alteram a atividade osteoblástica. O PTH liga-se a um receptor específico, estimulando a produção de AMPc, o transporte de iões e aminoácidos e a síntese do colagénio. 1,25(OH) $_2$ D $_3$, calcitriol, estimula a síntese da fosfatase alcalina, da matriz e de proteínas específicas do osso, e pode diminuir a secreção de osteocalcina. TGF-B, IGFs I e II, PDGF funcionam como reguladores

autogiros da função dos osteoblastos. Marcadores bioquímicos no soro, que refletem a função dos osteoblastos, são a fosfatase alcalina específica do osso, a osteocalcina e marcadores de formação de colagénio: telopéptido carboxi-terminal do colagénio (ICTP) e o peptídeo de extensão do pro-colagénio amino ou carboxi-terminal (PINP, PICP). (Fraser, 2010)

Em síntese, o processo de remodelação óssea é um processo fisiológico que consiste num equilíbrio dinâmico entre a atividade osteoblástica e osteoclástica. Muitas citocinas, que incluem a IL-1, IL-6 e IL-11 e hormonas calciotrópicas, como a PTH e calcitonina, regulam a atividade osteoclástica. (Coelho, 2010)

2.4 SINAIS E SINTOMAS

Os primeiros sinais e sintomas mais comumente descritos são dor óssea profunda e mobilidade dentária sem relação com doença periodontal, traumas dentoalveolares ou outras lesões, como aumento de volume, eritema, ulceração e fístula sinusal. Contudo é necessário identificar causas de odontalgia que podem ser excluídas antes de se considerar a presença de uma fase prodrómica de ONMAM como:

- Polpa dentária necrótica com abscesso apical;
- Abscesso periodontal;
- Pulpite reversível ou irreversível (poderia ser secundária ao bruxismo);
- Dor do seio maxilar (sinusite aguda ou crónica);
- Dor miofascial;
- Cáries dentárias;
- Processo neoplásico na mandíbula;
- Qualquer lesão de tecido mole da mucosa alveolar, tal como uma ulceração causando dor regional. (Brozoski, Traina, Deboni, Marques, & Naclério-Homem, 2012; Khan et al., 2015)

O osso exposto por ONMAM tem um aspecto clínico específico, caracterizado por uma cor mais escura e amarelada, rodeado por áreas escleróticas. Pode permanecer assintomático por longos períodos de tempo. A lesão torna-se sintomática por norma quando ocorre infeção e ou inflamação dos tecidos adjacentes. Em cerca de 60% dos

casos e relatada do no local de exposição. (Brozowski et al., 2012; Ristow, Otto, Troeltzsch, Hohlweg-Majert, & Pautke, 2015)

A ONMAM quando presente diminui a qualidade de vida do paciente, devido à dor e ao desconforto causado pela exposição óssea, e uma diminuição da função mastigatória. O osso exposto é frequentemente associado a um desconforto provocado pela irregularidade da superfície de exposição óssea e dos seus bordos, a presença de cavitações leva à retenção de alimentos e posteriormente mau odor. (Nørholt & Hartlev, 2016; Yazdi & Schiodt, 2015)

A extensão da superfície óssea exposta é muito variável, iniciando-se com uma exposição pontual que pode permanecer inalterável ou progredir para uma exposição maior. (Brozowski et al., 2012)

Histologicamente exhibe reabsorção irregular com inflamação aguda e crônica associada. O osso não vital pode mostrar focos intercaladas de osso vital. Ocorre a colonização microbiana das superfícies ósseas expostas, preferencialmente por colônias de *Actinomyces*. Cordões epiteliais derivados de mucosa sobrejacente podem estender-se para os espaços medulares e para o trabeculado ósseo não-vital. As zonas periféricas do osso não vital expostos sofrem um espessamento irregular com deposição de tecido ósseo. (Morrison A., Khan A., Tetradis S., Peters E., 2015)

As tentativas de caracterizar histologicamente osteoclastos nesta condição presente de ONMAM não têm mostrado resultados consistentes, não conseguindo caracterizá-los de forma específica para esta patologia. Houve alternadamente observações indicam que os osteoclastos são aumentados no osso não vital, mas diminuídos no osso vital periférico, contudo o contrário também foi identificado, aumentados no osso vital periférico e diminuídos no osso não vital. (Morrison A. et al., 2015)

Estas conclusões são baseadas principalmente em material de biópsia derivado de pacientes pertencentes a uma população oncológica que recebem BF IV. Embora estas características fazem aparecer característica para os casos de ONMAM, não é certo se podem ser eficazmente traduzido numa característica diferenciadora e confiável para distinguir patologias e efetuar um diagnóstico diferencial entre osteonecrose ou osteíte ou osteomielite. (Morrison A. et al., 2015)

Radiograficamente, pode observar-se um espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar numa fase mais inicial da ONMAM. (Brozoski et al., 2012)

2.5 DIAGNÓSTICO

A história clínica do paciente, o exame clínico e a pesquisa de evidências radiográficas são neste caso a forma mais sensível e concreta para um diagnóstico correto. Existem diversas condições que podem apresentar sintomas orais e dor associada e como tal necessitam de ser avaliados por forma a excluir ou não estes sinais e sintomas, antes de confirmar o diagnóstico. Está descrito na literatura que a ONMAM pode ser assintomática durante longos períodos de tempo, deve então ser feito um controlo radiográfico de modo a estabelecer um diagnóstico. (Khan et al., 2016)

Deve ser feito um diagnóstico diferencial entre ONMAM e outras patologias que podem surgir na cavidade oral, sendo que as indicadas são os processos apicais inflamatórios, gengivite e ou periodontite, sinusite, displasia do cimento ósseo e osteíte alveolar. (Khan et al., 2016)

As áreas ósseas expostas, com necrose presente podem permanecer assintomáticas por extensos períodos de tempo, e por norma tornam-se sintomáticas quando existe uma inflamação dos tecidos envolventes. (Khan et al., 2015)

Os sinais e sintomas que surgem devido a osteonecrose podem ser detetáveis clinicamente como mobilidade dentária, eritema, ulceração, parestesias, associadas por exemplo ao ramo do nervo trigêmeo. Em alguns pacientes devido à presença de inflamação e aumento de volume local, pode surgir uma alteração da sensação devido à compressão de feixes neurovasculares, podendo surgir de forma espontânea ou no pós-operatório de uma cirurgia oral. A presença de fistulas intra-orais ou sinusite maxilar pode ser um sinal associado à osteonecrose, demonstrando envolvimento maxilar. (Khan et al., 2016)

Para ser feito um diagnóstico correto o médico deve conhecer os estadios da doença, os sinais clínicos de cada estadio. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2009)

2.5.1 ESTADIO DA DOENÇA

Ruggerio e a sua equipa sintetizaram os estadios da seguinte forma:

Fase 1 - osso exposto na cavidade oral;

Fase 2 - osso exposto na cavidade oral, em associação com a infecção e / ou inflamação;

Fase 3 - osso exposto na cavidade oral com a infecção ou inflamação, bem como uma fratura patológica ou fistula ou evidência de osteólise que se estende até a borda inferior do piso ou da mandíbula seio.

Foi ainda definida uma Fase 0 como sendo uma fase prodrómica antecedente da ONMAM, contudo como cerca de 50% dos pacientes nesta fase não evoluíram para ONMAM, foi sugerido não integrar esta fase. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Pacientes em risco

Não existe presença aparente de osso necrótico em pacientes estão em terapia com anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, não tendo sintomatologia associada. Relativamente a forma de gestão do tratamento deste tipo de pacientes, não requerem nenhum tratamento, mas deve ser feita uma avaliação clínica, de modo a controlar o estado de saúde oral e devem ser informados pelo profissional de saúde dos riscos, dos sinais e sintomas da doença. (Ruggiero et al., 2014)

Estadio 0

Nesta fase não existe exposição óssea ou sinais clínicos que evidenciem a presença de osso necrótico, contudo existem sinais e sintomas, sendo que nesta fase são inespecíficos, basicamente existe odontalgia que não é explicada por causas orais diretas, por falta de evidência. Os sintomas mesmo que inespecíficos podem ser: dor óssea difusa que pode irradiar para a região temporomandibular ou para o seio maxilar, neste último caso podendo estar relacionado com o espessamento da parede do seio provocada pelo processo inflamatório, e podem existir alteração nas funções neurosensoriais. (Ruggiero et al., 2014)

A nível clinico pode surgir, mesmo que rara, intrusão dentária, ou mobilidade que não é explicada por presença de doença periodontal, fistulas não associadas a necrose pulpar. Já a nível radiográfico pode identificar-se perda de osso alvéolar ou reabsorção espontânea sem causa associada a periodontite, regiões com presença de

osteosclerose, espessamento do ligamento periodontal, e alterações ao nível do padrão trabeculado do osso. (Ruggiero et al., 2014)

No que diz respeito à abordagem terapêutica destes pacientes, deve optar-se sempre por uma gestão o mais conservadora possível de todos os fatores. Os pacientes devem receber tratamento sintomático, que pode incluir medicação para a dor crónica, e controlo da infeção recorrendo a antibióticos. Devem ser acompanhados de forma regular de modo a controlar a progressão da doença. (Ruggiero et al., 2014)

Estadio 1

Esta primeira fase está caracterizada como tendo exposição óssea com necrose associada ou fistulas, e os pacientes estão assintomáticos, sem sinais evidentes de infeção, podendo apresenta a nível radiográfico imagens compatíveis com o estágio 0 ao nível do osso alveolar. Estes pacientes não tem indicação para execução de tratamentos invasivos no imediato, devendo incluir na sua higiene oral o uso de antimicrobianos orais, sendo o recomendado a clorhexidina a 0,12%. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Estadio 2

Neste fase existe uma exposição óssea necrótica ou fistula, com presença evidente de infeção, e os pacientes apresentam sintomas, podendo a nível radiológico existir algum dos fenómenos associados à fase 0. Os tratamentos nestes pacientes passam por uso de antimicrobianos orais em associação com terapia antibiótica, em casos que necessitem de uma intervenção cirúrgica como o desbridamento ósseo e redução do osso necrótico com o objetivo de prevenir a evolução da doença para o estagio mais grave pode estar indicada. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Estadio 3

Na fase mais grave e avançada da doença existe exposição óssea necrótica ou processos fistulosos com infeção evidente, e pelo menos um dos seguintes sinais: osso necrótico exposto para além do osso alvéolo como ramo da mandíbula ou zigomático, fratura patológica, fistula extra-oral, fistula oro-antral ou comunicação oral/nasal, e por ultimo osteólise até ao bordo inferior mandibular ou afeção do seio. Neste estágio esta descrito que para uma melhor recuperação pode ser feita medicação à base de antibióticos combinado com desbridamento, de modo a reduzir a dor e infeção aguda.

Estes pacientes podem ter a necessidade de planejar e colocar uma prótese como objeto obturador. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Independentemente do estadio da doença, existem sempre sequestros ósseos com mobilidade, estes devem ser extraídos de forma a cicatrizar de forma mais célere os tecidos moles, contudo o procedimento a efetuar para a sua remoção varia. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

2.5.2 IMAGIOLOGIA

Depois de identificada a fase da doença, o profissional de saúde deve recorrer à imagiologia de modo a perceber a extensão da lesão e as estruturas que estão envolvidas. A imagiologia é um bom meio complementar de diagnóstico. Numa fase inicial o raio-x é o método imagiológico mais usado. O uso da tomografia computadorizada permite avaliar a arquitetura óssea sujeitando o paciente a uma exposição de radiação, contudo a ressonância magnética, cintigrafia óssea e a tomografia por emissão de positrões, embora métodos mais simples, são na maioria dos casos suficientes para identificar alterações. (Khan et al., 2015) (Morrison A. et al., 2015)

Podem ser utilizadas diversas tecnologias na área da imagiologia para avaliar um paciente com suspeita de ONMAM como TC, RM, Cintigrafia óssea, simples radiografias e tomografia, sendo que cada uma delas tem as suas limitações e as suas vantagens. (Khan et al., 2015) (Morrison A. et al., 2015)

Por norma os médicos recorrem maioritariamente às radiografias simples, por na grande parte dos casos serem suficientes para suportar o diagnóstico de ONMAM, evitando assim recorrer a métodos mais dispendiosos. Contudo, existem situações onde devem ser usados os métodos imagiológicos, de modo a permitir uma melhor visualização das evidências radiográficas. (Khan et al., 2015)

-Radiografias intraoral e radiografias panorâmicas

As radiografias intraorais, como a radiografia periapical, são fáceis de executar, têm custos reduzidos e sujeita o paciente a uma baixa dose de radiação, a sua resolução permite ao médico avaliar características da ONMAM, como a expansão do espaço correspondente ao ligamento periodontal, espessamento da lâmina dura, ou no pós extração uma cicatrização incompleta. Para além de permitir visualizar estas alterações,

é usada também no exame clínico inicial, de modo a detectar periodontite apical, doença periodontal ou lesões de cárie. (Khan et al., 2015)

Relativamente à ortopantomografia ou radiografia panorâmica, a sua principal vantagem é fornecer informação sobre ambos os maxilares e todas as estruturas anatómicas adjacentes, mostrando a extensão da lesão, e a sua proximidade com estruturas anexas. (Morrison A. et al., 2015)

Contudo estas técnicas podem não fornecer todas as informações necessárias para diagnóstico, visto serem imagens a 2D, havendo então a necessidade de recorrer a técnicas mais avançadas. (Khan et al., 2015)

- CT e cone beam CT

A CT permite uma avaliação mais clara sobre a arquitetura óssea, mostrando se existem alterações no local sintomático, extensão da doença e presença de lesões, bem como avalia a integridade de estruturas nobres adjacentes. As lesões mais comuns que surgem numa CT, realizada em pacientes com ONMAM, são osteosclerose difusa, regiões de osteólise, erosão cortical, aumento da formação óssea periosteal e sequestro ósseos, cicatrização alveolar incompleta e potenciais percursos fistulosos em formação. Estas alterações observadas radiologicamente têm uma extensão para além das áreas de exposição óssea visível clinicamente e no processo inicial de ONMAM não é possível detectar em radiografias simples e ortopantomografias o aumento da densidade trabecular, que pode ser visto numa CT. (Khan et al., 2016)(Morrison A. et al., 2015)

Imagens compatíveis com osteosclerose podem ser visualizadas na CT, importante para situações clínicas em que a ONMAM está numa fase prodrómica, em que não existe osso exposto visível clinicamente, mas em que existe dor. (Khan et al., 2016)

Cone Beam CT (CBCT) é semelhante ao CT no que diz respeito à avaliação das estruturas ósseas, tendo a seu favor sujeitar os pacientes a uma menor quantidade de radiação. Quando comparada com as radiografias simples permite uma melhor deteção de problemas periodontais, devido à sua alta resolução volumétrica. Contudo ainda não existem estudos conclusivos sobre o uso de CBCT e o diagnóstico de ONJ, pois os dados são limitados. Relativamente à sua resolução nos tecidos moles é baixa, mas possui uma resolução semelhante à da TC no que diz respeito à imagens de estruturas ósseas. (Khan et al., 2016)(Morrison A. et al., 2015)

- Ressonância Magnética

Embora ofereça uma melhor resolução, sendo superior na avaliação de alteração dos tecidos moles adjacentes à região associada à osteonecrose, não é a ideal para efetuar uma avaliação dos tecidos ósseos. É possível observar zonas de espessamento do tecido mole e edema. (Khan et al., 2016) (Morrison A. et al., 2015)

- Imagem nuclear com Cintigrafia Óssea

Usa Tc99m difosfonato de metileno (MDP) ou difosfonato de hidroximetileno (HDP) para a detecção precoce da doença, pois tem alta sensibilidade. Têm a capacidade de aumentar a captação de radionuclídeos e aumento da perfusão. Fornece informações muito precisas sobre zonas de necrose óssea, os seu limites, sinais de osteoartrite, que evolui para ONMAM. Para além de ajudar na detecção precoce de ONMAM pode também ajudar a identificar outros achados presentes na mandíbula. Esta técnica aplicada através do Tc99M-MDP ou HDP permite visualizar um aumento destes radioisótopos nas áreas onde se desenvolve osteonecrose. (Khan et al., 2016)

A imagiologia é um procedimento importante que ajuda o profissional de saúde no diagnóstico, principalmente em casos em que o paciente tem sintomas de ONMAM associados ou não à terapêutica, mas no entanto não têm exposição óssea visível. Por outro lado patologias da cavidade oral como problemas envolvendo o periodonto são considerados um risco para a ONMAM e são identificáveis por imagiologia, e ao identificar estes problemas é possível diminuir o risco da ONMAM. Pode também ser importante para perceber o motivo da necrose e a extensão da lesão e possível afeção de estruturas nobres, contudo não é possível fazer um diagnóstico diferencial apenas com estes métodos. (Morrison A. et al., 2015)

Recomendações para imagiologia

- Pacientes com terapêutica anti-reabsortiva de altas doses sem sinais ou sintomas de ONMAM, são pacientes com um risco significativo de desenvolver a patologia e a detecção precoce da doença é importante, e deve ser feito para além do exame da cavidade oral, radiografias a todos os dentes e ortopantomografia, principalmente se existirem sinais visíveis depois do exame objetivo. A imagem CBCT 3D com alta resolução pode ser realizada, se possível, visto ter uma capacidade de resolução muito superior as radiografias convencionais. (Khan et al., 2016)

- Em pacientes com terapia anti-reabsortiva seja ela em doses altas ou baixas, desde que apresentem sintomas orais, a realização de CBCT ou CT pode contribuir para um melhor diagnóstico e uma avaliação da arquitetura óssea, de modo a identificar possíveis alterações, como sequestros ósseos, surgimentos de percursos fistulosos. Se estiverem disponíveis todos os meios complementares de diagnóstico de imagiologia, deve optar-se pelo CBCT de alta resolução, por emitir menos radiação e fornece informações idênticas ao TC. A RM pode fornecer informações adicionais sobre a presença e extensão da osteonecrose, se estiver clinicamente indicado. (Khan et al., 2016)

- Indivíduos que se encontram no estágio 1 ou 2 da doença é do interesse do médico saber a extensão da lesão para lá da exposição óssea observada clinicamente, podendo ser avaliada com CT ou CBCT (A. Khan et al., 2015)

- Doentes em fase 3 onde a intervenção cirúrgica pode ser ponderada o CBCT ou TC, deve ser complementada com RM, cintilografia óssea ou PET, para uma avaliação mais concreta do osso, tecido mole e estruturas nobres adjacentes. (A. Khan et al., 2015)

2.5.3 BIOMARCADORES

A possibilidade de efetuar análises histológicas às propriedades físicas do osso necrosado em pacientes com ONMAM não é um método fiável, visto não se identificarem características únicas que possam servir como biomarcador diferencial, de modo a estabelecer um diagnóstico concreto. (Khan et al., 2016)

Contudo podem ser avaliados alguns biomarcadores de remodelação óssea, tal como foi sugerido por Marx, quantificar a reabsorção óssea, que nos ajudam a perceber a maior ou menor probabilidade do paciente desenvolver ONMAM, sendo importante para o seu diagnóstico ou estabelecimento de um risco associado. A utilidade de se medir a concentração do telopéptido do terminal carbono – C (CTX) foi avaliada, de modo a perceber a sua capacidade de diagnóstico em pacientes com ONMAM. (Marx, Cillo, & Ulloa, 2007)

O principal colagénio presente no osso é o colagénio tipo I, que é responsável por cerca de 90% dos componentes químicos orgânicos do osso. O telopéptido terminal amina - N (NTX) e o telopéptido do terminal carbono – C (CTX) são alguns dos produtos de degradação do colagénio, que se formam como resultado da actividade osteoclástica, que leva a reabsorção óssea. (Tamiya et al., 2013)

Para além do CTX que pode ser usado tanto para diagnóstico da doença, como para a sua prevenção ao nível das etapas primárias do planeamento de uma cirurgia, outros marcadores bioquímicos como o telopéptido terminal amina - N (NTX) e a fosfatase alcalina óssea não servem para o diagnóstico da doença, mas apenas para uma prevenção. Contudo existem autores que não existe uma relação entre ONMAM e o CTX, NTX, osteocalcina e fosfatase alcalina óssea. (Marx et al., 2007)

O NTX que é detetado em níveis elevados na urina e no sangue de pacientes com lesões ósseas osteolíticas ou osteoblásticas, é um biomarcador bastante estudado. (Marx et al., 2007; Santos, 2013)

O telopéptido terminal amina - N (NTX) está muitas vezes aumentado quando existem tumores malignos a metastizar para o osso ou também nos tumores ósseos primários e pode reflectir a reabsorção de metaloproteinases presentes na matriz. Quando o osso é reabsorvido o NTX é libertado para o sangue e mais tarde excretado pela via urinária, contudo vários autores concluíram que o NTX urinário é melhor biomarcador que o presente a nível sérico. É detectável na urina em nmol colagénio I ósseo (BCE) / mmol creatina, sendo esta uma desvantagem na sua mensuração, pois são necessários níveis detetáveis de creatina na urina para surgirem níveis normalizados de NTX, logo amostras de urina muito diluídas impossibilitam a deteção dos níveis deste biomarcador. (Loran C., Staros E., 2016) (Tamiya et al., 2013)

Valores de referência de NTX

- Sexo masculino: 21 a 83 nmol BCE/mmol creatina;
- Sexo feminino:
 - o Pré-menopausa – 17 a 94 nmol BCE/mmol creatina;
 - o Pós-menopausa – 26 a 124 nmol BCE/mmol creatina.

Este biomarcador varia bastante ao longo de 24 horas, logo torna-se difícil de mensurar, pois no caso de ser feita a avaliação dos níveis de NTX através da urina devem ser feitas várias recolhas diárias ou aleatórias ao longo de alguns dias, para estabelecer um valor médio. (Loran C. et al., 2016)

Quando os níveis de NTX se encontram aumentados, é indicador de que existe um aumento do metabolismo ósseo. Está descrito que se existir uma redução dos

valores de NTX em 50% ou mais, no espaço de aproximadamente 6 meses, o resultado terapêutico está a ser satisfatório, pois existiu uma diminuição do metabolismo ósseo. (Loran C. et al., 2016)

Estes biomarcadores da reabsorção óssea podem ajudar a identificar quais são os pacientes que beneficiaram da toma continuada de BP como tratamento, de modo a diminuir as elevadas taxas de reabsorção óssea que existem nestes pacientes quando não realizam a terapêutica. (Marx et al., 2007)

Marx demonstrou que existe uma relação direta entre a quantidade de osso exposto e a duração dos bisfosfonatos por via oral, assim como relatos de dor e evidencia clínica. (Marx et al., 2007)

O teste do CTX mede um marcador substituto da remodelação óssea, tendo a capacidade de medir a diminuição dos produtos da metabolização óssea, associados à reabsorção. O CTX é considerada entre vários biomarcadores, um dos melhores para quantificar a remodelação óssea. (Marx et al., 2007)

Esta análise mede a concentração de um peptídeo de reticulado específica do colagénio tipo I no osso, sendo que o colagénio tipo I é um componente orgânico estrutural do osso responsável por 98% das proteínas presentes no osso. (Marx et al., 2007)

O fragmento deste telopéptido é clivado a partir das principais cadeias reticuladas de colagénio pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea, deste modo o nível sérico é proporcional à atividade osteoclástica que ocorre no organismo no momento da colheita sanguínea. (Santos, 2013)

Os valores séricos em jejum do telopéptido do terminal carbono – C (CTX) foram usados por MARX, de modo a relacionar o tempo de uso de bisfosfonatos orais, e os seus valores podem ajudar no diagnóstico e na prevenção. (Marx et al., 2007; Santos, 2013)

Os valores de CTX podem prever o risco de instalação da doença, sendo que uma das formas de prevenção passará por avaliar os valores deste marcador bioquímico, estando definido para os valores de CTX o seguinte:

- Risco Baixo para pacientes com valores de CTX superiores a 150 pg/mL;
- Risco Moderado para pacientes com valores de CTX de 150 pg/mL a 100 pg/mL;
- Risco Alto para pacientes com valores de CTX inferiores a 100 pg/mL. (Marx et al., 2007)

Existe um valor padrão laboratorial estipulado entre 50 pg/mL e 450 pg/mL, contudo este intervalo não é preciso na população osteoporótica. Para indivíduo que não toma BFs o valor de referencia encontra-se acima de 300 pg/mL, o mais comum é entre os 400 pg/mL e os 550 pg/mL. Os valores mais baixos demonstram a existência de um determinado grau de supressão da normal remodelação óssea. (Marx et al., 2007)

A suspensão de BFs orais por 6 meses mostrou uma relação direta com a remodelação óssea, visto existir uma melhor significativa dos valores de CTX dos pacientes. (Marx et al., 2007; Santos, 2013)

Durante um estudo realizado por Marx foi identificado que por cada mês em que a suspensão dos BFs orais era feita, os valores de CTX subiam de 25,9 pg/mL a 26,4 pg/mL, o que indica uma recuperação da remodelação óssea, servindo de orientação, no caso de ser necessária uma intervenção invasiva, projetando quando será a altura de menor risco clínico para a execução da mesma. (Marx et al., 2007)

Esta melhoria, se relacionada com qualquer resolução espontânea do osso exposto, uma melhoria significativa na quantidade de osso exposto, ou uma resposta de cura sem complicações após a cirurgia, pode sugerir que de facto a suspensão destes fármacos pode trazer vantagens para a cura desta patologia. A demonstração de uma recuperação clínica pode estar associada à suspensão dos BFs, contudo não é demonstrado que esta abordagem pode passar por uma opção terapêutica, apenas está demonstrando que a atividade osteoclástica em funcionamento tem a capacidade de poder recuperar, e ser restabelecida através dos precursores de osteoclastos presentes na medula óssea. (Marx et al., 2007)

Estudos em pacientes com terapêutica de BFs intra-venosa mostraram não haver relação efetiva entre a suspensão do tratamento e melhorias no tamanho da exposição óssea, dor ou infecção, reforçando a ideia de que a acumulação de bisfosfonatos por via intra-venosa no osso é superior que a dos orais, e que a população de osteoclastos não tem a mesma capacidade de recuperação devido à atrofia celular dos precursores de osteoclastos presentes no osso. (Marx et al., 2007)

2.6 FARMACOLOGIA

2.6.1 BISFOSFONATOS

Atualmente a prescrição de bisfosfonatos (BFs) é comum, para mulheres no período pós menopausa com osteoporose, de modo a evitar ou estabilizar a perda óssea subsequente deste problema, bem como para pacientes com carcinoma da mama ou da próstata, por forma a evitar metástases ósseas, pois estes últimos tomam bisfosfonatos com uma potência superior aos prescritos e administrados em pacientes com osteoporose. Através do uso dos BFs pretende-se manter a densidade óssea, inibindo a reabsorção óssea, executada pelos osteoclastos, que ocorre sobretudo no osso trabeculado. (Marx et al., 2005)

Sabe-se que os bisfosfonatos (BF) são considerados um factor etiológico da ONMAM, pois o seu principal efeito é redução da reabsorção óssea, o que leva à inibição da atividade osteoclástica, considerado um agente patogénico na instalação e desenvolvimento desta patologia. (Bast et al., 2013)

Os BF são fármacos bastante usados e são cada vez mais prescritos por todo o mundo. Segundo a AACOM só nos EUA são prescritos em média 30 milhões de BFs anualmente e estima-se que por todo o mundo sejam prescritos 190 milhões por todo o mundo. (Santos, 2013)

Os bisfosfonatos podem ser administrados oralmente como o caso do alendronato, ou então de forma intra-venosa, método de administração usado para BFs mais potentes como o caso do pamidronato e do zoledronato, estes últimos por norma têm um papel importante na prevenção da hipercalemia maligna, na estabilização de metástases cancerígenas ao nível do osso, e pode tratar os defeitos da reabsorção óssea causada por mielomas. (Marx et al., 2005)

Os BFs têm a capacidade de inibir a reabsorção óssea, de modo a prevenir a perda de massa óssea, alterando o metabolismo ósseo, sendo um grupo de fármacos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, no qual o átomo central é o carbono (P-C-P), em substituição do oxigénio (P-O-P), esta troca confere ao fármaco uma maior resistência à hidrólise enzimática e química. (Teixeira F., 2014)

De um modo geral os BF inibem a ação dos osteoclastos sobre o osso, alterando a normal remodelação óssea, diminuindo a reabsorção do osso, isto acontece devido à apoptose dos osteoclastos, causada pelos BP. (Santos, 2013)

Possuem duas cadeias laterais, R1 a cadeia curta que irá influenciar apenas as propriedades cinéticas e químicas, e R2 a cadeia longa que irá determinar as propriedades químicas, potencia e ação do fármaco através de duas possíveis estruturas químicas desta cadeia, com presença ou não do grupo amina. (Teixeira F., 2014)

Em suma são as cadeias que dão variabilidade e determinam a função do fármaco, variando assim de composto para composto. (Teixeira F., 2014)

Os BFs sem grupo amina na cadeia R2 ou de primeira geração, são os menos potentes, semelhantes ao pirofosfato, e sendo metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substrato na síntese de análogos citotóxicos de ATP não hidrolisáveis, o que inibe as enzimas intracelulares ATP-dependentes, o que leva à morte celular, e a uma diminuição da reabsorção óssea. Estes têm uma cadeia R2 simples com fraca ligação aos cristais de hidroxapatite, depositando-se de forma difusa pela superfície óssea. Etidronato e clodronato. (Teixeira F., 2014)

Os BP com grupo amina ou de segunda geração, logo após serem reabsorvidos pelos osteoclastos, vão atuar na via mevalonato, interrompendo-a, por bloqueio da FPP (farnesil difosfato sintetase). Esta via é responsável por guiar a síntese de colesterol e lipídios, necessários para a prenilação de proteínas importantes à função osteoclástica, estando comprometida leva a alterações membranares e mecânicas dos osteoclastos, provocando apoptose. Estes têm uma potência aumentada em relação à primeira geração devido à presença do grupo amina. pamidronato, alendronato, rizendronato e ibandronato. (Santos, 2013; Teixeira F., 2014)

Existe ainda uma terceira geração, que apresenta uma maior potência que todos os outros BFs disponíveis atualmente, devido ao átomo de azoto estar dentro do anel heterocíclico, e é usando principalmente em doenças oncológicas. (Santos, 2013)

Estudos das relações entre a estrutura dos BP e a sua potência tem sugerido que a capacidade destes fármacos para inibir a reabsorção óssea dependem de duas propriedades específicas: a posição R1, que pode conferir alta afinidade para o tecido ósseo que permite a segmentação rápida e eficiente dos BP e, uma vez localizada dentro do osso, a conformação da estrutura tridimensional da cadeia lateral R2 que determinará a atividade biológica da molécula e a capacidade de influenciar alvos moleculares específicos. (Borges, 2015)

Estas diferenças que existem a nível estrutural da molécula apresentam propósitos biológicos definidos como aumentar a afinidade óssea, aumentar sua potência, adequar à seletividade e diminuir a toxicidade dos BFs. (Borges, 2015)

No osso, os BFs por terem uma estrutura semelhante à do pirofosfato conseguem inibir a deposição de sais de cálcio na matriz orgânica, e fixam-se aos cristais de hidroxiapatite, de forma a integrar-se na estrutura óssea. Têm uma ação direta na membrana dos osteoclastos, e conseguem suprimir a atividade osteoclástica, pois citocinas locais reduzem o potencial de diferenciação da célula. Esta capacidade de supressão, suprime de forma direta a remodelação óssea, que deve ser mantida em situações normais para reparar pequenos danos ósseos e manter o nível de cálcio regular. Na literatura é referido que ao fim de mais ou menos um mês de terapêutica, já é possível observar uma diminuição da reabsorção óssea. (Coelho, 2010; Teixeira F., 2014)

Os BP podem ser administrados em diferentes situações e de duas formas distintas, ou IV ou oral, estes primeiros usados principalmente na população oncológica e os segundos para doenças ósseas que provoquem osteólise como a osteoporose, contudo o facto de existir fraca tolerância gastro-intestinal para os BFs orais, há uma subversão e opta-se por administrar por via IV. (Santos, 2013)

Os BP têm baixa absorção intestinal devido a serem fármacos pouco lipofílicos, prejudicando assim o transporte através da barreira epitelial. Para além disto, as moléculas constituintes têm uma dimensão relativamente grande, com carga negativa no intestino e complexam com o cálcio, prejudicando ainda mais a sua absorção. (Borges, 2015)

Estudos da farmacocinética dos BP mostram que na administração IV, cerca de 30 a 80% da dose administrada é excretada na urina, sendo que grande parte do que não é excretado se liga ao osso, onde o fármaco permanece durante longos períodos de tempo, devido à suas ligações estáveis. A taxa de entrada do fármaco no osso sobe bastante rápido, e liga-se preferencialmente a ossos com uma elevada remodelação óssea, contudo a sua distribuição no osso não é de todo homogénea, concentrando-se principalmente em zonas de osso trabecular, ao invés das zonas corticais do osso, o que relaciona a superfície/volume com a sua ligação ao osso. Esta taxa superfície/volume é cerca de quatro vezes superior no osso trabecular quando comparado com o osso cortical, mas fatores como a remodelação óssea e suprimento sanguíneo podem também contribuir para estas diferenças. (Santos, 2013)

Indicações terapêuticas

O uso deste tipo de fármacos administrado por via oral é usado para o tratamento da osteoporose, diminuindo a reabsorção por inibição dos osteoclastos e na doença de Paget de modo a diminuir a velocidade do metabolismo ósseo e impedir a formação excessiva de osso desordenado levando a uma normalização dos níveis de fosfatase alcalina e controlando a dor óssea, usando preferencialmente alendronato e risodronato ou pamidronato intravenoso no caso da ineficácia dos dois primeiros. (Coelho, 2010; Santos, 2013)

Os BFs administrados por via IV podem ser usados na prevenção de hipercalcemia maligna, que surgem comumente associada às metástases ósseas de pacientes com carcinoma de mama, pulmão, próstata e mieloma múltiplo, em que existe um elevado nível de íons de cálcio, ou por aumento da sua absorção a nível intestinal e diminui a eliminação renal de cálcio, aumentando a reabsorção óssea através dos osteoclastos (associado a tumores primários), ou por aumento da secreção do RANKL que se liga ao recetor RANK que irá potencializar a reabsorção óssea por aumento da reabsorção por parte dos osteoclastos (associada a tumores secundários ou metástases), metástases ósseas em que existe um aumento da proliferação dos osteoclastos, estimulando a reabsorção óssea, onde futuramente se irão instalar células tumorais, a administração de pamidronato ou zoledronato diminui o número de osteoclastos existentes e não havendo reabsorção óssea há uma resposta menor à ativação tumoral, podendo indiretamente contribuir para limitar o desenvolvimento do tumor. Também no mieloma múltiplo os pacientes sofrem regularmente de dores ósseas, fraturas patológicas, anemia, osteopenia difusa, hipercalcemia, e estes fármacos são administrados de modo a diminuir a taxa de reabsorção óssea de modo a impedir que estes sintomas sejam agravados. (Coelho, 2010; Teixeira F., 2014)

A longo prazo os BFs não conseguem alcançar um estado estável da remodelação óssea, algo evidenciado por ensaios clínicos que demonstram que num período de um a seis meses seguintes ao início da administração os níveis de reabsorção óssea estão reduzidos e permanecem constantes se o tratamento for continuado. Não obstante, o tempo de semi-vida dos BFs, no que diz respeito à sua eliminação não são equivalentes ao tempo de semi-vida dos efeitos bioquímicos sistêmicos que os BP desenvolvem, devido à integração dos BFs na matriz óssea devido à elevada afinidade que este fármaco tem para a hidroxiapatite. (Coelho, 2010)

A eliminação dos BFs integrados no osso só acontece através da remodelação e reabsorção óssea, que vão sendo posteriormente excretadas pela via renal, podendo ser detetada por longos períodos de tempo após a suspensão da terapêutica. Isto demonstra que os BFs estão disponíveis para serem reabsorvidos pelo osso durante largos períodos de tempo, por estarem em circulação. (Coelho, 2010; Teixeira F., 2014)

Mecanismo fisiológico relacionado com os bisfosfonatos

Existem duas teorias propostas para explicar o processo fisiopatológico da ONMAM relacionada com BFs:

- Esta primeira teoria relaciona-se com a capacidade anti-angiogénica que os BFs mais potentes possuem e tenta explicar o porquê de não existir sangramento no osso exposto; (Marx et al., 2005)

- A segunda teoria foi baseada em estudos *in vitro* realizados por Fournier et al que mostrou que o potencial anti-angiogénico dos BFs tem a capacidade de inibir os factores de crescimento vascular, diminuindo assim a formação de capilares e Wood et al demonstrou que os BFs podem inibir a proliferação endotelial, neste caso em células cultivadas no cordão umbilical humano. (Marx et al., 2005)

Avaliando estas duas premissas, entende-se que os BFs podem possuir a capacidade de inibir a proliferação de células do endotélio nos maxilares, algo que justifica uma diminuição do aporte sanguíneo, que leva à necrose óssea. Mesmo explicando o porquê do osso exposto não sangrar, continua a existir uma falha nesta teoria, pois existem fármacos com um potencial anti-angiogénico muito superior ao dos BFs, e não está demonstrado que causem exposição óssea nos maxilares. (Marx et al., 2005)

Outra teoria, a apoiada por Marx, explica que devido ao potencial anti-reabsortivo dos BFs existem alterações ao nível do metabolismo ósseo, como a diminuição a osteo-remodelação e do *turn-over* ósseo, devido à inibição dos osteoclastos, algo que é vantajoso no tratamento da osteoporose, mantendo a densidade óssea e diminuindo a probabilidade de ocorrerem perdas ósseas. (Marx et al., 2005)

No estudo realizado por Marx foi perceptível que existem diferenças na ação dos diferentes tipos de BFs, consoante a sua potência, pois os mais potentes como pamidronato e zoledronato têm a capacidade de inibir de forma irreversível os osteoclastos, causando apoptose dos osteoclastos devido a toxicidade acumulada por inibição da via mevalonato, e os BFs menos potentes por norma não apresentam efeitos

irreversíveis, a não ser que por tomas em doses maiores e por períodos mais alargados ocorra um efeito cumulativo dos mesmos. (Marx et al., 2005)

Existe uma justificação clara para explicar o motivo de os BFs causarem osteonecrose nos maxilares, pois este fármaco encontra-se em maiores concentrações nos maxilares do que em outros ossos, devido ao facto de os maxilares terem um excelente aporte sanguíneo e um *turn-over* mais rápido, o facto de existirem dentes, que tem ligamento periodontal faz com que ocorra por estimulação, uma constante remodelação óssea. É devido a esta constante remodelação que os BFs têm a capacidade de provocar osteonecrose nos maxilares. (Marx et al., 2005)

Tabela 1 – Quadro síntese de Bisfosfonatos baseado em (Hamadeh et al., 2015; Khan et al., 2016; Ruggiero et al., 2014) e (Teixeira F., 2014)

BISFOSFONATOS					
Fármaco	Mecanismo de ação	Via de administração	Semi-vida	Indicação terapêutica	Posologia
Alendronato	Inibição da Farnesil Pirofosfato Sintase	Oral	10 anos ou mais	Osteoporose	Diariamente: 5 a 10 mg Semanalmente: 35 a 70 mg
Risendronato		Oral	480 a 561h	Osteoporose	Diariamente: 5 mg Semanalmente: 35 mg Mensalmente: 150 mg
Ibandornato		Oral ou Intravenosa	Oral: 37 a 157 h Intravenosa: 5 a 25 h	Osteoporose	Mensalmente (Oral): 150 mg Trimestralmente (IV): 3 mg
Pamidronato		Intravenosa	21 a 35 h	Doença de Paget Hipercalcémia maligna	Mensalmente: 60 a 90 mg
Zolendronato		Intravenosa	167 h	Osteoporose Doença de Paget Hipercalcémia maligna	Mensalmente: 4 mg Anualmente: 5 mg

2.6.2 DENOSUMAB

Inicialmente os únicos agentes anti-reabsortivos associados à osteonecrose foram os BFs, mas mais recentemente percebeu-se que outro agente anti-reabsortivo, o denosumab um inibidor do RANK-L, é também um factor de risco para o

desenvolvimento da osteonecrose. O seu mecanismo de ação é em tudo diferentes dos BFs, influenciando a fisiopatologia da doença, contudo à semelhança dos BFs, a sua função é evitar que exista uma significativa redução da taxa de reabsorção óssea, algo que é tido em conta e considerado por vários autores como sendo um fator etiológico. (Katsarelis et al., 2015; Sivoilella, Lumachi, Stellini, & Favero, 2013)

Considerado um potente inibidor da reabsorção óssea, é um anticorpo monoclonal humanizado que tem origem em ratos, membro da superfamília de TNF, que desempenha um papel fundamental na regulação fisiológica da reabsorção óssea, que se liga a um recetor que está presente na membrana dos osteoclastos, RANK, de forma seletiva e com grande afinidade, mimetizando os efeitos da OPG, inibe a maturação, ativação e função dos osteoclastos através da ligação ao RANKL, tendo como resultado final uma redução da taxa da reabsorção óssea. Existe uma citocina denominada de RANKL ou RANK ligando, é secretada a partir de osteoblastos ativadas em resposta a citocinas circulantes que se ligam ao RANK, a fim de controlar a diferenciação e ativação osteoclástica. Este fármaco vai então impedir a ligação do RANKL, devido à grande afinidade que tem com o RANK e deste modo irá provocar a inibição da ativação e diferenciação osteoclástica, ficando deste modo e por consequência da primeira ação, a remodelação óssea realizada pelos osteoblastos bloqueada. Ligando-se com elevada afinidade e especificidade para RANKL, inibindo a capacidade deste de se ligar aos recetores de RANK. Através deste mecanismo o denosumab exerce efeitos anti-reabsorção potente. (Hamadeh, Ngwa, & Gong, 2015; Teixeira F., 2014)

O denosumab através da sua ação anti-reabsortiva diminui a taxa de reabsorção óssea, por inibição da ação osteoclástica, mas encontrando-se aqui a principal diferença com os BFs, visto que este fármaco inibe a ligação do RANKL aos recetores RANK presentes na membrana celular de células precursoras de osteoclastos e dos próprios osteoclastos, o que afeta a sua proliferação e função, gerando uma supressão osteogénica, quando administrada em pacientes osteoporóticos ou oncológicos. (Katsarelis et al., 2015; Sivoilella et al., 2013)

O mecanismo de ação do denosumab é então diferente do dos BFs, que se ligam ao mineral ósseo e podem inibir a função dos osteoclastos ao serem absorvidos pelos mesmos nos locais de reabsorção óssea. (Coelho, 2010)

A relação entre a farmacocinética e a dose do denosumab não é linear. A biodisponibilidade, distribuição e eliminação do denosumab não estão bem definidas. A

absorção sistêmica do denosumab, tal como a de outros anticorpos administrados por via subcutânea parece ser realizada pelo sistema linfático, que subsequentemente irá drenar do fluido linfático para o sistema vascular. Existem alguns estudos que nos mostram que anticorpos semelhantes ao denosumab possuem uma biodisponibilidade normal entre os 50% e os 100%, sendo que a distribuição é semelhante ao volume plasmático dos indivíduos que foram avaliados nos estudos, com um catabolismo efetuado no organismo, e parece que a eliminação é efetuada pelo sistema reticulo-endotelial, e provavelmente estando dependente de fatores relacionados com o indivíduo que realiza esta terapêutica, por ter um elevado tamanho molecular existe uma pequena quantidade de denosumab intacto que é filtrado e excretado a nível renal. (Coelho, 2010)

A atividade e os efeitos na inibição do recrutamento e atividade dos osteoclastos, por parte do denosumab devem-se ao seu longo tempo de semi-vida, cerca de 30 dias. (Coelho, 2010)

Sabe-se que os efeitos do denosumab são totalmente reversíveis, ao contrário do que acontece com os BFs, pois o denosumab não tem a capacidade de ser integrado na matriz óssea, logo a partir do momento da sua eliminação e é possível iniciar-se uma nova regeneração dos osteoclastos. Os BFs são absorvidos pela matriz óssea e devido a ligação que têm com a hidroxiapatite, integram-se no osso. (Coelho, 2010)

Em condições normais, existe uma ligação entre o RANKL e o seu receptor RANK, de modo a iniciar a fusão de precursores de osteoclastos, activando-os e impedindo a sua apoptose. Posto isto o denosumab tem um mecanismo de ação proximal se comparado com os BFs, visto não afetar só a ação dos osteoclastos, mas toda a cadeia proliferativa que dá origem a estas células, contudo a ação final resulta no mesmo objetivo, reduzir a taxa de reabsorção óssea. (Katsarelis et al., 2015)

No entanto, o denosumab comparativamente com os BFs, não tem ainda efeitos conhecidos sobre a redução do poder cicatricial sistémico, nem lhe é associado um poder anti-angiogénico com acontece com os BFs. De qualquer forma, a este fármaco tem sido associado um risco aumentado de infeção e uma ação negativa no que diz respeito à capacidade de resposta imunitária, visto existirem alterações na migração, número e função da população de monócitos. Posto isto e visto que o resultado final de uma remodelação óssea inibida ou interrompida pode ser ONMAM, logo o denosumab tendo este efeito sistémico é considerado um efeito de risco. (Katsarelis et al., 2015)

Como o denosumab é um anticorpo, seria de prever que apresentasse capacidade de se distribuir pelo espaço extravascular, contudo existe evidência da ligação do denosumab às superfícies ósseas, sugerindo que se trata principalmente de uma proteína solúvel que se encontra em circulação. Pelo contrário, alguns dos BFs que são originalmente absorvidos pelas superfícies minerais ósseas ficam integrados no osso devido à elevada afinidade que os BFs possuem para a hidroxiapatite, integrando-se na matriz, quando dentro do osso, são cobertos por osso que é sintetizado de novo no local original de reabsorção óssea, permanecendo no seu interior por longos períodos de tempo, daí a semi-vida do fármaco não ser idêntica à semi-vida do seu efeito bioquímico. (Coelho, 2010)

É esperado que o denosumab pelo facto de ter uma semi-vida de 25 a 32 dias, e de ter uma baixa afinidade com a hidroxiapatite, quando se dá a suspensão terapêutica, o seu potencial de ação se dissipe até ao fim de 6 meses, visto não ter a mesma tendência que os BFs de se acumular e permanecer nos ossos por longos períodos mesmo após a suspensão. (Katsarelis et al., 2015)

O denosumab está indicado para pacientes do sexo feminino no período pós-menopausa, que têm um elevado risco de fracturas, ou com elevada perda óssea que estão a realizar terapêuticas para o cancro da mama e homens em tratamento para o cancro da próstata, devido ao risco de poderem existir metástases ósseas. (Katsarelis et al., 2015)

Incidência de ONMAM relacionados denosumab

Devido à eficácia superior do denosumab comparativamente com o zoledronato no cenário de metástases ósseas, atribuída por uma maior ação inibitória da reabsorção óssea, é presumível que a taxa de ONMAM seja maior com denosumab em comparação com zoledronato. A incidência de denosumab ONM induzida era comparável à dos bisfosfonatos, variando de 1% a 2%, Saad et al. verificou no seu estudo que a ONMAM ocorreu em 1,8% dos doentes tratados com denosumab (52/2734) e 1,3% entre os doentes tratados com zoledronato (37/2836); a diferença na taxa de incidência ONMAM não foi estatisticamente significativa. (Coelho, 2010)

A relação entre o denosumab na população osteoporótica e a ONMAM não é evidente e carece de estudos mais abrangentes, pois até ao momento a prevalência de ONMAM em pacientes com osteoporose a tomar denosumab é difícil de avaliar, e de certo será menor que a incidência da ONMAM em pacientes oncológicos que tomam

este fármaco. Ainda assim o médico dentista deve ter a noção de que um paciente osteoporótico é um paciente com risco potencial. (Coelho , 2010)

O denosumab é atualmente considerado um fator de risco adicional, à semelhança do BFs, pois estes para além de anti-reabsortivos, estão incluídos na definição de ONMAM. É evidente que ambas as terapêuticas aumentam a incidência e prevalência da ONMAM, tanto em pacientes oncológicos como em pacientes osteoporóticos. (Khan et al., 2016)

Tabela 2 – Denosumab baseado em (Hamadeh et al., 2015; Khan et al., 2016; Ruggiero et al., 2014) e (Teixeira F., 2014)

Fármaco	Mecanismo de ação	Via de administração	Semi-vida	Indicação terapêutica	Posologia
Denosumab	Ligação seletiva ao RANK-L, inibindo a remodelação óssea	Subcutânea	25 a 28 dias	Osteoporose Hipercalcémia maligna	Mensalmente: 60 mg Semestralmente: 120 mg

Comparação entre Bisfosfonatos e Denosumab

Tanto os bisfosfonatos como denosumab são considerados como agentes anti-reabsortivos, mas como descrito anteriormente têm mecanismos de ação diferentes, tendo então formas diferentes de efectuar a sua ação. No caso do denosumab, visto não se interligar com a hidroxiapatite e não entrar para o osso, ficando apenas na superfície óssea, leva a que a sua suspensão antes de realizar um procedimento evasivo, seja uma solução a ponderar, visto ter mostrado uma melhor cicatrização comparativamente com os BFs. (Khan et al., 2016; Ruggiero et al., 2014)

Outra diferença entre estes fármacos é que o denosumab não está classificado como tendo um efeito anti-angiogénico, ao contrário dos BFs, nem foi relatada qualquer toxicidade tecidular referente ao denosumab. (Coelho, 2010; Ruggiero et al., 2014)

Tabela 3 – Comparativo de Bisfosfonatos e Denosumab, adaptado e baseado em (Coelho, 2010; Ruggiero et al., 2014; Sivoiella et al., 2013) (Teixeira F., 2014)

	BISFOSFONATOS	DENOSUMAB
Origem	Substância química	Anticorpo monoclonal (originária de ratos)
Alvo	Inibição da FPP sintetase	Ligação seletiva ao RANK-L
Distribuição	Superfície mineral óssea (dose dependente pode penetrar no osso)	Circulação sanguínea (nunca penetra no osso)
Células afectadas	Osteoclastos maduros	Osteoclastos maduros e os seus precursores
Mecanismo de ação	Inibição das funções reabsortivas do osso	Inibe a formação e activação dos osteoclastos
Via de administração	Intravenoso ou oral	Subcutânea
Início de ação	Início de ação lento	Início de ação rápido
Reversibilidade do efeito terapêutico	Pode não ser reversível, estando dependente do tempo de exposição ao BF e dose/potência	Totalmente reversível

2.6.3 FÁRMACOS ANTI-ANGIOGÉNICOS

Tem sido demonstrado que o VEGF tem um papel fundamental na remodelação óssea, principalmente na etapa de reparação, logo a inibição da VEGF por parte de fármacos anti-angiogénicos, antagonista deste fator de crescimento, teoricamente aumenta o risco de ONMAM em pacientes a realizar este tipo de terapêutica. É designado como fator de crescimento endotelial vascular, é um potente fator angiogénico, sendo um fator de crescimento essencial para as células endoteliais vasculares, ainda assim não é apenas expressado em células endoteliais, mas também aumenta a permeabilidade vascular e promove o extravasamento de proteínas a partir de vasos do tumor, levando à formação de uma matriz de fibrina que torna a invasão de células do estroma do tumor em desenvolvimento possível. As células não endoteliais como células tumorais também registam a expressão deste fator. Tem uma atividade mitogénica específica para células endoteliais, e desprovido desta atividade mitogénica

para outros tipos de células não endoteliais. É produzido por diversos tipos de células, como células tumorais, macrófagos, plaquetas, queratinócitos, e células mesangiais renais. (Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, 2000; Hamadeh et al., 2015)

A sua actividade não é limitada apenas ao sistema vascular, mas também tem um papel funcional importante ao nível fisiológico, como hematopoiese, remodelação óssea, cicatrização e desenvolvimento. A nível cardiovascular relaciona-se com a formação de fibras mioblásticas cardíacas, células não endoteliais, que no caso de enfarte do miocárdio são essenciais ao processo cicatricial. Já a nível ósseo tem a capacidade de controlar a remodelação da matriz extracelular, angiogénese e formação de osso. (Hamadeh et al., 2015) (Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, 2000; Hamadeh et al., 2015)

As terapias anti-angiogénicas que por norma são anti-VEGF são classificadas quanto ao seu mecanismo de ação, da seguinte forma:

- Anticorpos monoclonais que se ligam a VEGF e, assim, neutralizar a sua atividade biológica; (Hamadeh et al., 2015)
- Inibidores de tirosina-cinase (TKI de molécula pequena) que bloqueiam o recetor de VEGF e suas vias de sinalização a jusante. (Hamadeh et al., 2015)

Bevacizumab

Bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado de imunoglobulina-G, que reconhece e bloqueia o fator de crescimento endotelial vascular, tendo então como alvo o VEGF-A, uma isoforma de VEGF, que promove a angiogénese através da ativação de VEGFR tipo 1 e 2. Após a ligação ao VEGF-A, o bevacizumab impede o primeiro de interagir com os seus receptores, e, assim, inibe a angiogénese ou a formação de novos vasos sanguíneos, que leva a complicações de cicatrização. A administração deste fármaco pode aumentar o risco de osteonecrose dos maxilares. (Hamadeh et al., 2015; Pakosch, Papadimas, Munding, Kawa, & Kriwalsky, 2013)

A primeira vez que foi relatado um caso de associação entre a ocorrência de osteonecrose dos maxilares e a toma de um anti-angiogénico foi com bevacizumab, em 2008, numa paciente do sexo feminino que se encontrava a realizar tratamento para um carcinoma da mama e que tomava este anti-angiogénico e capecitabina, apresentando ao fim de 6 semanas de administração de bevacizumab uma lesão óssea na mandíbula, contudo esta paciente não tinha realizado nenhuma extração nem recebeu nenhuma

terapêutica com BF. Neste caso concreto a cessação dos dois fármacos referidos, ao fim de algumas semanas mostrou-se suficiente para a resolução da lesão óssea com exposição. (Hamadeh et al., 2015)

Foi demonstrado que o risco de desenvolvimento de ONMAM relacionada com BFs aumenta cerca de 30 vezes a sua incidência quando os pacientes recebem terapia concomitante de BFs e bevacizumab (1,8%, terapia combinada e 0,06% apenas bevacizumab). (Hamadeh et al., 2015)

Com as evidências clínicas disponíveis até ao momento está demonstrado que o uso de Bevacizumab confere um risco aparentemente baixo para o desenvolvimento de ONMAM, contudo, quando associado a uma terapia com BFs o risco aumenta e parece ser maior do que em pacientes que apenas tomam BFs. (Hamadeh et al., 2015; Pakosch et al., 2013)

Existem ainda outros fármacos com capacidade anti-angiogénica que podem estar relacionados com o aparecimento de ONMAM, seja por potenciar a ação de outros fármacos em administração como o BF, seja por inibir diretamente os factores de crescimentos vasculares, diminuindo o aporte sanguíneo. (Hamadeh et al., 2015)

Inibidores de Tirosina-quinase (TKI) - TKI são anti-angiogénicos administrados por via oral, constituindo por pequenas moléculas que inibem a atividade de tirosina-quinase de vários receptores, como o VEGFR (1-3), PDGFR, e c-Kit. Devido ao facto de TKI antagonizar os efeitos de VEGF, é bastante possível que o risco de ONMAM existe com a administração destes fármacos. (Hamadeh et al., 2015)

Sunitinib – atualmente considerado um dos agentes de primeira linha e normalmente indicado para o tratamento do carcinoma renal metastático. O facto do seu uso difundido no ambiente oncológico em particular no carcinoma renal, existindo diversos casos relatados que ligam o uso deste fármacos com a ocorrência de ONMAM. Como o sunitinib tem a capacidade de interferir com a via de sinalização de VEGF, a hipótese mais provável é de que o risco deste fármaco desenvolver ONMAM se assemelhe ao do bevacizumab. (Hamadeh et al., 2015)

Outros Inibidores Tirosina-quinase - disponíveis para uso na prática clínica, semelhantes ao sunitinib no que diz respeito ao mecanismo de ação como: Axitinib, pazopanib e cabozantinib. Estes fármacos para além de inibirem o receptor VEGFR, bloqueiam ainda a ativação dos receptores tirosina-quinase. Existem ainda poucas

evidências na relação causal com a administração destes TKI com a ONMAM. (Hamadeh et al., 2015)

Inibidores de mTOR - Este tipo de fármacos como o everolimus e temsirolimus são inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), que leva à diminuição do crescimento celular, angiogênese, e a sobrevivência das células. É uma classe relativamente nova de terapias usados principalmente no tratamento de carcinoma metastático renal. A regulação da sinalização celular mTOR é feita pela VEGF, logo também é esperado que estes agentes possam estar relacionados com o aparecimento de ONMAM em pacientes medicados com estes. Ainda não existem evidências absolutas de que estes agentes possam estar mesmo relacionados com a ONMAM, no entanto a inibição de mTOR diminui a maturação de osteoclastos e aumenta a apoptose, o que pode explicar o processo de osteonecrose. Existem atualmente apenas dois casos publicados de associação de ONMAM com everolimus, e relatam pacientes que para além desta terapia realizavam terapia com zoledronato, um potente BF, mas só apresentou sinais de ONMAM seis meses após a administração de everolimus, podendo este ter um efeito sinérgico com o zoledronato. (Hamadeh et al., 2015; Kim, Jung, Park, & Jung, 2013)

Tabela 4 – Quadro síntese de fármacos anti-angiogénicos baseado em (Hamadeh et al., 2015; Khan et al., 2016) e (Teixeira F., 2014)

Inibidores da Angiogénese					
Fármaco	Mecanismo de ação	Via de administração	Semi-vida	Indicação terapêutica	Posologia
Bevacizumab	Inibição da VEGF-A	Intravenosa	11 a 50 dias	Carcinoma Renal	A cada 2 semanas: 5 a 10 mg A cada 3 semanas: 15 mg
Sunitinib	Inibição da tirocina cinase (VEGF-R, PDGF-R, FLT3)	Oral	40 a 60 h	Carcinoma Renal Carcinoma Colorectal Tumor neuro endócrino	Diariamente (durante 1 mês): 50 mg
Sorafenib	Inibição da tirocina cinase (VEGF-R, PDGF-R, FLT3, BRAF)	Oral	25 a 48 h	Carcinoma Renal Carcinoma hepático	Bi-diário: 400 mg
Everolimus	Inibição de mTOR	Oral	30 h	Carcinoma Renal Transplante de rim ou fígado	Bi-diário: 0.75 a 1 mg Diariamente: 10 mg
Temsirolimus		Intravenosa	17 h	Carcinoma Renal	Semanalmente: 25 mg
Cabozantinib	Inibição da tirocina cinase (VEGF-R, MET, RET)	Oral	55 h	Cancro da tiróide	Diariamente: 140 mg

2.7 PREVENÇÃO

Devido ao conhecimento limitado sobre a fisiopatologia da osteonecrose e dos fatores causadores em concreto, é difícil para o profissional de saúde gerir o processo num paciente que tem um elevado risco de desenvolver esta patologia. (Hamadeh et al., 2015)

Desde de que foram relatos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares, foram feitos diversos estudos que tentam identificar os fatores etiológicos, por forma a desenvolver métodos de prevenção, e desde aí tem sido registada uma diminuição da incidência desta patologia, o que demonstra uma consciencialização dos profissionais de saúde para esta doença. (Hamadeh et al., 2015)

O facto de na literatura estar descrito que muitos dos casos de osteonecrose surgirem após um tratamento dentário invasivo, mostra que antes de realizar os procedimentos necessários, é fundamental fazer um exame clínico, de forma a rastrear de forma precoce possíveis problemas futuros, sendo esta a principal medida de prevenção. (Hamadeh et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Este exame para além de objetivo, deve também ser radiográfico, de modo a avaliar da forma mais detalhada possível a viabilidade de todos os dentes, para elaborar um plano de tratamento assertivo, despistando a necessidade de cirurgia periodontal, exodontia, restaurações dentárias, endodontias. As radiografias devem ser pelo menos, periapicais de todos os dentes presentes em boca, uma ou mais por dente e uma ortopantomografia. (Khan et al., 2016; Marx et al., 2005)

Existem estudos que demonstram que o tratamento dentário realizado antes de iniciar terapêutica com BFs em pacientes selecionados se mostrou preventiva, reduzindo aproximadamente em três vezes a ocorrência desta patologia. (Hamadeh et al., 2015)

Se o paciente for iniciar uma terapêutica mensal com BFs administrados por via intra-venosa, sendo que estes são os mais potentes, o médico assistente deve enviar o paciente a uma consulta de medicina dentária, em que deve ser avaliado o estado da saúde oral do paciente, fazendo um exame oral detalhado,

Ruggiero et al. identificou alguns dos cuidados preventivos a ter aquando de uma análise objetiva com o fim de determinar o estado de saúde oral e a necessidade de procedimentos clínicos a executar. (Ruggiero et al., 2009)

O tratamento dentário precoce visa eliminar infecções e evitar a necessidade de procedimentos dentários invasivos durante uma terapia com agente anti-reabsortivos. (Marx et al., 2005)

O início da terapia com BFs deve ser adiada até todos os tratamentos orais invasivos estarem concluídos e todos os possíveis focos de infecção eliminados, mas a partir do momento em que se inicie a toma destes é apenas recomendado fazer consultas de controle, por norma a cada três a quatro meses. (Marx et al., 2005)

Pacientes sujeitos a este tipo de terapia não devem ser considerados como candidatos para implantes dentários, pois existe uma grande probabilidade de insucesso no tratamento, devido a uma possível futura exposição óssea. (Marx et al., 2005)

Pequenos tórus mandibulares a lingual não exigem intervenção, mas se estivermos na presença de tórus palatino, junto à fenda palatina ou multi-tórus na mandíbula, com mucosa fina a recobrir a localização têm indicação para remoção, no limite 1 mês antes de iniciar a terapêutica. (Marx et al., 2005)

Já dentes que estão completamente inclusos recobertos por osso ou tecido mole devem ser deixados intactos, contudo os que de algum modo comunicam com a cavidade oral têm a sua extração indicada e deve ser dado um período de cicatrização de pelo menos 1 mês. (Marx et al., 2005)

No exame clínico ao serem detetados dentes sem viabilidade e irrecuperáveis deve ser efetuada a sua extração de modo a evitar focos infecciosos no futuro, e assim não ter de sujeitar o paciente a cirurgias, que podem ser arriscadas para o desenvolvimento de osteonecrose. Deste modo é sugerido que todos os procedimentos invasivos que terão de ser efetuados, devem sê-lo antes do início da terapêutica farmacológica, de modo a promover uma ótima saúde oral, ou a melhor saúde oral possível, principalmente no periodonto. Estudos demonstram que este tipo de tratamento, é um tratamento preventivo, com uma considerável diminuição do risco, em pacientes que iniciam tratamento com administração de BFs, contudo não elimina o risco na totalidade, o que sugere que a patologia é multifatorial, tendo para além dos atos clínicos mais invasivos, outros fatores de risco que têm um papel de agente patogénico na instalação da osteonecrose. (Hamadeh et al., 2015; Ruggiero et al., 2009)

O risco de desenvolver ONMAM no caso de BFs orais, mesmo que menor que a probabilidade de a desenvolver através da administração de BFs por via intra-venosa, parece aumentar quando a duração do tratamento é superior a 3 anos, pois este fármaco tem um efeito cumulativo no organismo humano, sendo importante referir que a

diminuição do risco irá sempre depender do tempo de exposição ao fármaco. (Hamadeh et al., 2015; Ruggiero et al., 2009)

Existem situações clínicas em que a intervenção invasiva nestes pacientes não pode ser evitada, o que gera grande debate, que se encontra atualmente focado na forma de gerir um paciente que faz terapêutica com BFs e necessita de um tratamento dentário invasivo, como por exemplo uma extração dentária. Existem algumas “*guidelines*” que sugerem que se as condições sistêmicas assim o permitirem, deve ser feita uma suspensão atempada dos BFs entre quatro a seis meses, dois a três meses antecedentes à cirurgia e dois a três meses depois da cirurgia, sendo que alguns estudos defendem que deve ser retomada a toma apenas a partir do momento em que o processo remodelação óssea está completo, e o osso está totalmente cicatrizado. A decisão de suspender a terapêutica deve ser feita em comunicação entre o medico dentista, o medico assistente e o paciente. (Hamadeh et al., 2015; Mozzati, Arata, & Gallesio, 2012; Ruggiero et al., 2009)

Contudo existem autores que afirmam que a cessação da terapêutica, devido à forte ligação e integração que os BFs têm com o osso não tem uma significativa alteração e com a rapidez pretendida na remodelação óssea, não existindo atualmente nenhuma evidência de que interromper a terapêutica irá diminuir o risco de instalação ou progressão da doença. A única vantagem que se pensa que terá a suspensão da terapêutica será um menor depósito local de BFs no momento da cicatrização óssea, nos maxilares. (Khan et al., 2016)

Deve sim ser feita antes do procedimento clínico profilaxia antibiótica em que a penicilina continua a ser o composto preferencial, no caso de alergia deve ser prescrito quinolonas e metronidazol ou eritromicina e metronidazol, pois têm eficácia comprovada. A clindamicina não está indicada devido à ineficácia contra *actinomyces*, *Eikenella corrodens* e espécies semelhantes que foram encontrados para colonizar com frequência este osso exposto. (Marx et al., 2005)

Uma limpeza de modo a diminuir o risco infeccioso durante a cirurgia antes da intervenção também é recomendada, já depois do procedimento deve ser realizado o desbridamento da zona e limpeza com clorhexidina duas vezes por dia por um período de 2 meses, de modo a evitar infecções no pós-operatório. (Khan et al., 2015; Mozzati et al., 2012)

Contudo a AAOMS faz uma recomendação, a ter em conta, quando se aborda o caso de um paciente que faz BFs potentes ou em altas doses, com terapia denosumab,

ou com fatores de alto risco para desenvolver osteonecrose, deve ser feita a interrupção, no pós-cirúrgico, por tempo indeterminado, com um controlo regular, até à cicatrização estar completa, sendo que os riscos e benefícios desta opção devem ser ponderados, devido ao risco de complicações a nível ósseo em pacientes oncológicos. Já nos pacientes que têm doenças ósseas metabólicas ou osteoporose, deve ser avaliado o risco de fratura, devido a uma possível fragilização óssea, se existir um risco baixo a moderado pode realizar-se a suspensão, até ao processo de cicatrização estar concluído. Se o risco for elevado existem duas opções, ou a não interrupção, ou uma alteração da terapia, usando teriparatida caso não existam contra-indicações, mas a eficácia deste composto não é ainda clara. (Khan et al., 2016)

Sempre que um paciente já iniciou o tratamento com anti-reabsorptivos, sem ter feito o exame da cavidade oral, o médico assistente, deve encaminhá-lo para um médico dentista, para que seja feita a avaliação do estado da saúde oral, e a partir do momento em que essa avaliação está concluída, devem ser feitas consultas regulares, de forma a vigiar o paciente. Nesta primeira avaliação deve ter-se em atenção possíveis locais de osso expostos, principalmente nas áreas mais comuns de surgirem este tipo de lesões, como na zona posterior da mandíbula, deve também ser feito um exame radiográfico, de modo a procurar sinais de osteoesclerose, osteólise, espaçamento dos espaços do ligamento periodontal. (Marx et al., 2005)

Pode e deve ser considerada a realização de limpeza, de modo a diminuir a acumulação de placa, e aplicação de flúor, fazendo uma prevenção no surgimento da cárie dentária, e uma futura necessidade de uma extração dentária, pois deve ser evitado o máximo possível. Mas caso existam dentes que não são restauráveis, dentes que precisem de tratamento endodôntico, devemos optar pela amputação da coroa ao invés da remoção dentária, mais um vez evitando ao máximo executar um procedimento invasivo. (Marx et al., 2005)

Ao nível dos problemas periodontais existem autores que defendem que devemos em dentes com mobilidade grau 1 e 2, tentar ferulizá-los e tentar estabilizar a situação, pelo menos durante o período em que o paciente está a ser submetido à terapia com BFs, contudo isto não é prática comum nem consensual, visto poder ser um foco de infeção adicional devido à presença de problemas periodontais, podendo existir perda óssea e presença de bolsas periodontais nos casos em que existe mobilidade. Já relativamente a dentes com mobilidade grau 3, ou surgiu por um abscesso periodontal apical, ou estamos presentes da possibilidade de existir já osteonecrose no interior desse

abcesso e o tecido de granulação do mesmo esta apenas a cobrir osso exposto. Neste caso o que é recomendado é proceder à extração do dente em causa, mas prescrever antibiótico pelo menos por 20 dias, pois esta é a única solução e é apenas usada como último recurso. (Marx et al., 2005)

No caso do paciente ser portador de prótese dentária, deve ser feita uma avaliação da mesma, de modo a eliminar irregularidades, zonas de fricção e pressão, de modo a evitar traumas que possam evoluir para uma possível infeção. (Marx et al., 2005)

- Prevenção em pacientes que fazem terapia anti-reabsortiva para a osteoporose ou osteoartrite, osteopenia

O Conselho de Associação Dentária Americana sobre Assuntos Científicos em 2011 recomendou que os pacientes que receberam baixas doses cumulativas de BFs (<2 anos) ou denosumab poderiam continuar a terapia anti-absorvente durante o tratamento odontológico invasivo. (Ruggiero et al., 2014)

O recomendado internacionalmente é apenas a cessação dos fármacos anti-reabsortivos em pacientes com maior risco para o desenvolvimento de ONMAM, incluindo aqueles com maior poder cumulativo provocado por um maior tempo exposição aos BFs (> 4 anos) e aqueles com fatores de risco de comorbilidade, como a artrite reumatóide, antes ou glicocorticóide atual exposição, diabetes e tabagismo, até que o site tenha cicatrizado. Contudo tem de ser avaliado o risco/benefício, podendo não se justificar a suspensão do fármaco para executar uma extração, correndo o paciente o risco de por exemplo falecer por hipercalcémia maligna. (Ruggiero et al., 2014)

A FDA determinou em 2011 que não existem dados concretos nem substanciais disponíveis para orientar decisões sobre a iniciação ou a duração da suspensão dos fármacos em questão. (Ruggiero et al., 2014)

Damm e Jones observaram que, devido 50% de soro BFs sofrer excreção renal, o principal reservatório de BFs é nos osteoclastos, cuja vida útil é de aproximadamente duas semanas. Assim, a maioria dos BFs livres no soro seria extremamente baixa de dois meses após a última dose de uma BFs oral e um período isento de fármaco de dois meses deve ser adequada antes de um procedimento dentário invasivo. (Ruggiero et al., 2014)

Atualmente existem dados limitados para apoiar ou refutar os benefícios de uma cessação da medicação para pacientes com osteoporose que recebem a terapia anti-reabsortiva. (Ruggiero et al., 2014)

- Prevenção em pacientes oncológicos com administração mensal de terapia anti-reabsortiva

Os pacientes que recebem BFs IV mensais ou denosumab para o tratamento de doenças oncológicas têm um risco aumentado de desenvolver ONMAM após a extracção dentária, devendo estes procedimentos ser evitados, sempre que possível. O aumento da consciência, atendimento medico-dentário preventivo, e o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de osteonecrose resultam numa deteção mais precoce da doença. Os dados são escassos, sobre o efeito da interrupção dos BFs IV antes dos tratamentos dentários invasivos. No entanto, se se desenvolve ONMAM, o oncologista pode considerar a interrupção da terapia anti-reabsortiva até ao encerramento dos tecidos moles ocorrer, dependendo do estado de doença oncológica que se encontra em tratamento. (Ruggiero et al., 2014)

Não existem atualmente dados concretos que apoiem ou refutem a cessação da terapia anti-angiogénica na prevenção ou gestão de ONMAM, carecendo ainda de mais pesquisa. (Ruggiero et al., 2014)

2.8 EPIDEMIOLOGIA, DEMOGRAFIA E PREVALÊNCIA

Existem fatores de risco óbvios como a idade e género, sendo que a maior prevalência é encontrada na população feminina, no período de pós-menopausa, e deve-se ao facto de nesta idade surgirem doenças como a osteoporose, para a qual esta população é medicada, terapêutica que esta relacionada com o surgimento de ONMAM. (Ruggiero et al., 2014)

Existem alguns casos relatados na população infantil, com terapia IV de BFs por longos períodos de tempo para o tratamento de algumas doenças metabólicas, mas em número muito inferior ao da incidência na população de sexo feminino. No entanto, nunca foram relatos casos de desenvolvimento de ONMAM em crianças que realizaram algum tipo de tratamento dentário invasivo, mas esta população requer ainda mais pesquisa. (Ruggiero et al., 2014)

Terapêuticas com base em anti-reabsortivos ou em anti-angiogênicos aumentam o risco, mas quando prescritos e administrados em associação tem o potencial sinérgico. (Ruggiero et al., 2014)

Pacientes com patologias como a osteoporose, anemias, DM ou cancro são considerados grupos de risco aumentado para ONMAM. Pacientes fumadores podem também ter um risco aumentado por todas as patologias orais que o uso do tabaco pode desencadear na cavidade oral, contudo estudos indicam que não existe uma relação direta entre o consumo do tabaco e a instalação da ONMAM. (Ruggiero et al., 2014)

- Localização

Marx em 2005, apurou que existe uma maior ocorrência desta patologia na mandíbula, na sua região posterior, sendo que surge exclusivamente na mandíbula em cerca de 68.1% dos casos, exclusivamente na maxila em 27.1% dos casos e simultaneamente na mandíbula e maxila em 4.2% das ocorrências. (Marx et al., 2005)

A ONMAM apresenta maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioidea. (Brozoski et al., 2012)

A prevalência da ONMAM é maior entre a população de pacientes oncológicos, entre 1% a 15%, que fazem uma terapêutica anti-reabsortiva em doses elevadas e em intervalos frequentes. Em pacientes com osteoporose a incidência da ONMAM afeta entre 0,001% a 0,01% dos pacientes, mais elevada que na população em geral em que a prevalência se encontra abaixo de 0,001%. (Khan et al., 2016)

- Pacientes com osteoporose

A prevalência de ONMAM em pacientes com osteonecrose a efetuar terapêutica com BFs, é superior nos casos em que as doses prescritas são elevadas e administradas por via IV, 0% a 0,384%, quando comparada com doses baixas quer por via oral ou intra-venosa, inferior a 0,005%. (Khan et al., 2016)

Os que tomam BF via IV têm segundo a literatura um risco quatro vezes superior de desenvolver osteonecrose do que os que tomam via oral. (Khan et al., 2016)

Um estudo demonstrou que, não é só o facto de se fazer terapêutica com BFs que leva ao aparecimento de ONMAM, pois em dois grupos, sendo um placebo durante três anos e outro a tomar ácido zolendróico uma vez por ano, foram identificados apenas 2 casos em 7765 pacientes, sendo que cada um dos casos foi identificado no

grupo Placebo e outro no grupo com terapêutica associada, sendo que ambos os pacientes tinham fatores de risco adicionais como diabetes, abscesso dentário ou toma de prednisona. Neste estudo ambos os casos foram tratados com antibióticos e desbridamento. (Khan et al., 2016)

A incidência da ONMAM em pacientes com osteoporose é baixa, mas ligeiramente mais elevada que a incidência na população em geral. (Khan et al., 2016)

- Pacientes oncológicos

De uma forma geral um paciente oncológico com metástases ósseas, está exposto a uma maior inibição osteoclástica, comparativamente com os pacientes osteoporóticos, sendo então a incidência de ONMAM superior, provado pela prevalência da doença que em pacientes oncológicos com BFs via IF é de 0% a 0,186%. (Khan et al., 2016)

Grande percentagem dos casos registados parecem ter ocorrido numa população doente oncológica sujeita a altas doses de BF via IV. A incidência da ONMAM em pacientes oncológicos medicados com BF ou denosumab parece estar relacionada com o tempo de exposição a estas terapêuticas. Existe uma variabilidade grande no que toca a prevalência da ONMAM em associação com administração mensal de BF IV. (Khan et al., 2016)

A incidência de ONMAM na população oncologia pode ser afetada pelo tipo de malignidade que se encontra em tratamento. (Khan et al., 2016)

2.9 PATOLOGIAS

2.9.1 DIABETES

Uma das patologias que tem sido associada como fator de risco para o aparecimento da osteonecrose é a Diabetes Mellitus, visto ter sido descoberto que tem uma relação direta na metabolização óssea, o que diminui a formação de osso alveolar devido a um decréscimo da remodelação óssea, pois ocorre uma diminuição do “*turn-over*” ósseo. (Marx et al., 2005; Peer & Khamaisi, 2015)

Ao longo dos anos têm sido demonstradas evidências diversas que suportam como fator de risco para a instalação de osteonecrose a Diabetes Mellitus, mas atualmente ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual a DM pode promover o surgimento de Osteonecrose, mas está descrito por Marx que é um

patologia sistêmica que aumenta o risco da doença. Tanto a DM como o seu tratamento podem contribuir para uma qualidade óssea menor, devido a alterações que ocorrem a nível sistêmico, tal como as oscilações dos valores de insulina no organismo, isquemia micro-vascular, diminuição da remodelação óssea, disfunções a nível endotelial e um aumento da apoptose de osteócitos e osteoblastos. É sabido que um paciente com DM tem um risco aumentado de infeção crónica pois esta patologia promove a inflamação, diminui o poder cicatricial por alterar a função das células imunológicas. Quanto aos pacientes que têm DM e fazem terapia anti-reabsortiva o risco de desenvolvimento da doença é ainda maior. Existe também a hipótese de existir uma predisposição genética nestes pacientes que por alterações no gene CYP 450, afectando a degradação da terapêutica aplicada para o tratamento da DM. (Peer & Khamaisi, 2015)

- Diminuição da renovação óssea e remodelação

A Diabetes Mellitus está identificada como sendo um distúrbio metabólico, com um possível potencial de causar alterações a nível remodelação óssea, diminuindo o “*turn-over*” ósseo, diminuindo por conseguinte a formação de osso alveolar. Isto é suportado por ensaios clínicos que demonstram efetivamente que existe uma menor densidade óssea na diabetes tipo 1 quando comparada com a diabetes tipo 2 e com pacientes não diabéticos, tendo então os pacientes DM tipo 1 uma maior probabilidade de fratura devido a deterioração da qualidade óssea, principalmente no rádio e fémur. (Peer & Khamaisi, 2015)

Existindo osteoblastos com capacidade de expressar recetores de insulina e mediar o efeito da insulina sobre o osso, na presença de oscilações dos valores de insulina existe um controlo metabólico deficiente, podendo levar a uma elevada produção de AGEs no osso, inibindo a adesão dos osteoblastos na matriz óssea, o que diminui a mineralização da matriz óssea, fragilizando o osso e levando a um fenómeno chamado *osteopenia diabética*, associada à hiperglicemia crónica, que suprime a expressão da osteocalcina e dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF). (Peer & Khamaisi, 2015)

Por outro lado a terapêutica prescrita aos pacientes com DM como a tiazolidinedionas podem afetar de forma negativa o metabolismo ósseo, visto este fármaco suprimir a formação de osso, inibindo osteoblastos e aumentando a atividade osteoclástica, induzindo também alterações na arquitetura óssea. (Peer & Khamaisi, 2015)

- Aumento da apoptose de osteoblastos e osteócitos

Este fenómeno surge devido as alterações do nível de glicose e o efeito que provocam no metabolismo ósseo, levando a inibição da função osteoclástica, e induz a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, à partida por também existir um aumento dos valores de AGEs, pois surge uma redução da qualidade óssea, e leva a alterações na morfologia celular dos osteoblastos. (Peer & Khamaisi, 2015)

Outra hipótese pode estar associada a uma acumulação intracelular de sorbitol nos indivíduos com DM que parece estar relacionada com o surgimento da disfunção osteoblástica. (Peer & Khamaisi, 2015)

- Aumento da inflamação

Em pacientes com DM existe uma maior prevalência de doença periodontal, e um maior risco de destruição das estruturas anexas ao periodonto, devido a uma diminuição do controlo metabólico a saúde periodontal do indivíduo fica comprometida, pois a doença periodontal pode agravar a resistência à insulina, afectando de forma negativa o controlo dos níveis de glicemia, provando que a relação entre as duas patologias é bidireccional, logo controlando a doença periodontal, é possível controlar os valores glicémicos. (Peer & Khamaisi, 2015)

- Respostas imune alterada

A diabetes induz mudanças na resposta imune, por provocar alterações na função dos neutrófilos, macrófagos e monócitos, e processos como a quimiotaxia, fagocitose e a aderência dos neutrófilos ficam comprometidos (Peer & Khamaisi, 2015)

Esta resposta imune alterada está associada não apenas com a diabetes, registando-se sim em paciente diabéticos a tomar anti-reabsortivos como os BFs. Kalyan (2014) demonstrou que os BP inibem a ativação de linfáticos T, assim como a sua proliferação, toda a resposta imune fica comprometida deste modo, pois os monócitos também são suprimidos e a resposta inflamatória fica diminuída. A função dos macrófagos fica comprometida em locais onde a doença já se encontra instalada. (Peer & Khamaisi, 2015)

O facto de um paciente diabético ter uma resposta cicatricial diminuída, quando associada à toma de BF, a alteração da resposta imune e a presença de danos tecidulares, podem levar ao aparecimento de ONMAM. Os fatores que contribuem para

uma resposta imune alterada podem aumentar o risco para a infecção crónica num paciente diabético e a exposição BF, assim o risco aumentado de desenvolver ONMAM nesta população. (Peer & Khamaisi, 2015)

- Angiogénese, vascularização, e dano endotelial

A isquémia microvascular no osso é causada pela DM, pois os processos de angiogénese que a provocam são associados e identificados na DM, e sabendo que a falta de oxigênio em determinada região óssea tem um papel potencialmente patogénico na osteonecrose dos maxilares. (Peer & Khamaisi, 2015)

2.10 TRATAMENTO

O tratamento da osteonecrose dos maxilares seja ela relacionado com medicação ou não, ainda não é um assunto totalmente esclarecido para a comunidade médica. Variáveis como o género, idade, patologias associadas, terapêutica farmacológica, estadio da doença, e o tamanho da lesão. Devido a este número considerável de variáveis, o tratamento e a forma como se irá abordar a lesão vai depender de paciente para paciente, devendo ser individual e adaptado. (Khan et al., 2016)

Existem ainda outros factores a considerar, como a esperança de vida do paciente, qualidade de vida, prognostico e capacidade do paciente lidar com a lesão. (Marx et al., 2007; Soydan & Uckan, 2014)

- Objectivos terapêuticos

Para pacientes que tem risco de desenvolver ONMAM, deve ser sempre preservada a qualidade de vida através de :

- A educação do paciente e segurança;
- O controle da dor;
- O controlo da infecção secundária;
- Prevenção da extensão da lesão e Desenvolvimento de novas áreas de necrose.

(Ruggiero et al., 2014)

2.10.1 Tratamento Conservador

O tratamento conservador embora não leve a uma completa resolução das lesões, pode sintomaticamente proporcionar alívio a longo prazo. (Khan et al., 2016)

Atualmente uma das terapêuticas conservadoras para o tratamento da ONMAM é a uso de teriparatide, sendo que os seus resultados têm sido satisfatórios em paciente com osteoporose mas sem doença oncológica, e deve apenas ser administrado neste tipo de pacientes. Este fármaco é um análogo da hormona paratiróide indicado para tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Tem vindo a ser utilizada com sucesso como terapia adjuvante no tratamento da ONMAM. É idêntica à sequência do terminal 34 N-amino ácido da hormona paratiroideia endógena humana, contendo resíduos aminoácidos do mesmo e facilita a cicatrização de feridas ósseas na cavidade oral, contudo só parece eficaz em pacientes com um elevado risco e com ONMAM estabelecida. (Ersan et al., 2014; Khan et al., 2016; Lin & Scott, 2012; Ruggiero et al., 2009)

Tem efeitos anabólicos, promove a diferenciação dos osteoblastos e atividade e suposto papel na aceleração da cicatrização óssea. O tratamento com este fármaco estimula a formação de osso e leva a um aumento densidade mineral óssea. Pode ainda neutralizar os mecanismos que causam a ONMAM provocada por BFs, estimulando a formação óssea. Existem evidências de que este estímulo ocorra através da inibição da apoptose destas células e pelo estímulo à passagem de pré-osteoblastos a osteoblastos, aumentando o número de osteoblastos. (Lin & Scott, 2012; Yoshiga et al., 2013)

A entrega intermitente de hormona paratiróide conduz a uma diminuição inicial do ativador do receptor do factor nuclear-kapa B e ligando RNA mensageiro leva ao aumento de RNA mensageiro de osteoprotegerina, aumenta a deposição de osso novo sobre as superfícies de osso trabecular e cortical por estimulação preferencial da atividade osteoblástica sobre a atividade osteoclástica, aumentando a formação óssea. (Ersan et al., 2014)

A teriparatida é administrada por via subcutânea numa solução injectável, atinge rapidamente a circulação, chegando ao seu pico de ação ao fim de 30 minutos. Após o pico, há uma rápida redução dos níveis séricos, que se tornam indetectáveis em cerca de três horas. É eliminada rapidamente por via hepática e extra-hepática, não havendo acumulação do fármaco no organismo. (Ersan et al., 2014; Yoshiga et al., 2013)

A teriparatide parece ser então, benéfico ao exercer o seu efeito fisiológico para promover a formação óssea e atividade anabólica contra a supressão que surge no caso de toma de BFs. (Lin & Scott, 2012)

Tabela 5 – Quadro síntese sobre teriparatide baseado em (Teixeira F., 2014)

Fármaco	Mecanismo de ação	Via de administração	Semi-vida	Indicação terapêutica	Posologia
Teriparatide	Estimulação da ação dos osteoblastos por ligação ao receptor de proteína G	Subcutânea	1 h	Osteoporose	Diariamente: 20 µg

Existem atualmente algumas abordagens ainda em estudo e carecem de maior evidencia para demonstrar o seu benefício, tratamentos experimentais como aplicação tópica de ozono, transplante medular (medula óssea) como células do tronco, adição de pentoxifilina e tocoferol à antibioterapia, pois até ao momentos estes dois fármacos têm demonstrado uma redução apreciável da extensão de osso exposto e dos sintomas. Terapia com o uso de laser de baixa densidade juntamente com uma terapêutica conservadora têm sido também estudado, e até ao momento apresenta resultados favoráveis. (Khan et al., 2016; Marx et al., 2007)

O médico dentistas deve perceber que o tratamento conservador deve ser mantido enquanto não houver:

- a progressão óbvia da doença;
- a dor que não está sendo controlada por meio conservadores;
- ou de um paciente que tenha tido a terapia anti-absorvente agora suspensa pelo seu oncologista por causa da ONMAM. (Khan et al., 2016)

- Tratamento da osteonecrose induzida por bisfosfonatos orais

Se a causa do surgimento de ONMAM for a administração de BFs orais, por norma esta responde melhor aos tratamentos e o processo de cura é mais efetivo, quando comparada com a ONMAM induzida por BF IV. (Marx et al., 2007)

Nestes casos o médico dentistas deve entrar em contacto com o médico assistente por forma a expor o quadro clínico, e a provável etiologia da patologia óssea em questão. Depois de exposto o caso ao médico assistente este deve cessar a terapêutica com BF orais e procurar uma alternativa a estes fármacos. O médico dentista pode pedir uma análise aos valores de CTX de modo a poder iniciar os cuidados terapêuticos. (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2014)

Caso exista exposição óssea indolor deve optar-se por uma terapêutica de manutenção, fazendo limpezas da zona exposta com clorohexidina a 0,12%, de modo a impedir a presença de uma placa de biofilme sobre a osso, pois esta etapa terapêutica tem como principal objetivo erradicar a infeção subjacente, prevenir a infeção secundária, parar o processo da doença, e controlar os sintomas. (Katsarelis et al., 2015)

Contudo se o paciente apresentar sintomatologia associada como dor e evidencia clínica de infeção, para além da aplicação tópica de clorohexidina 0,12%, deve também ser prescrito de forma conjunta um AB, sendo o preferencial a penicilina 500mg 4x ao dia ou 1000mg 2x ao dia, devido ao seu espectro de ação englobar as três espécies bacterianas mais comuns nas infeções, *actinomyces*, *eikenella* e *moraxella*, presentes nas zonas de exposição óssea, devido ao uso de BF. No entanto esta terapêutica conjunta não é sempre bem sucedida. (Katsarelis et al., 2015)

Nos casos refratários ou mais sintomáticos, metronidazol 500 mg por via oral, 3 vezes ao dia é adicionado a este regime. (Marx et al., 2007)

Ao contrário do que seria normal a clindamicina não é o AB de segunda linha, prescrito a pacientes alérgicos à penicilina, pois tem uma ação bastante reduzida contra as bactérias presentes na ONMAM. No paciente alérgico à penicilina, existe evidencia que é necessário prescrever um regime de antibióticos em todos os casos, usando ciprofloxacina 500 mg por via oral duas vezes por dia ou eritromicina 400 mg por via oral 3 vezes por dia combinado com metronidazol 500 mg por via oral 3 vezes ao dia. (Marx et al., 2005)

A terapêutica AB deve ser continuada por 14 dias, ou até que exista cessação da dor. (Marx et al., 2005)

Neste caso devem ser evitados procedimentos invasivos como o desbridamento local, pois em muitos dos casos relatados, a resolução da doença surge após a suspensão dos BF orais. O cirurgião oral só deve optar pela realização de um desbridamento local no caso de existir exposição óssea com mobilidade ou evidências clínicas e radiografias de sequestro ósseo, contudo os nível de CTX devem estar acima dos 150 pg/mL para existir uma segurança terapêutica. (Marx et al., 2007)

O facto de a semi-vida dos BFs ser longa e ter uma grande capacidade de estabilização de depósitos metastáticos no osso, não existe nenhuma razão para descontinuar a terapêutica, no entanto se a indicação para a toma de BFs não estiver relacionada com o tratamento oncológico ou se o motivo de prescrição dos BFs já se encontra resolvido, o médico assistente pode considerar a suspensão da terapia. (Marx et al., 2005)

Nos tratamentos mais invasivos como recobrir o osso exposto como membrana ou retalhos e desbridamento ósseo, ainda não existe um consenso na forma de abordar o caso, pois vários autores demonstraram que a realização deste procedimentos pode levar posteriormente a um maior risco de fractura patológica nos maxilares que normalmente ocorre após cirurgias de desbridamento que reduzem a integridade estrutural da mandíbula, pode ainda levar aumento da superfície de exposição óssea e agravamento da sintomatologia. Portanto só devem ser considerados após uma abordagem terapêutica não cirúrgica que mostra persistência dos sintomas, e é vista pelos profissionais de saúde como a ultima opção terapêutica a que se recorre. (Marx et al., 2005)

No caso da osteonecrose induzida por BF, não só o osso exposto esta afetado, como também o osso adjacente, devido a presença dos BF, têm uma elevada probabilidade de desenvolver ONMAM, no caso dos tratamentos mais invasivos, dai não poder ser feito um desbridamento até a uma margem de osso viável, porque mesmo o osso não exposto é tido em conta pela comunidade médica como inviável. (Marx et al., 2007)

Uma opção terapêutica que foi estudada no passado relacionava-se com o uso de oxigénio hiperbárico, que tem eficácia demonstrada no tratamento da osteoradionecrose, contudo na exposição óssea causada por BF, não existe eficácia comprovada devido às diferenças que existem entre osteoradionecrose e a ONMAM ao nível dos mecanismos de necrose óssea. (Marx et al., 2007).

Atualmente as opções terapêuticas disponíveis como o oxigênio hiperbárico, foram descontinuadas como possibilidade de um tratamento benéfico e eficaz na ONMAM, visto que estudos realizados em pacientes com o steonecrose no fêmur demonstraram ineficácia para o tratamento desta patologia. (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2014)



Figura 1 – Câmara de oxigenação hiperbárica que se encontra no serviço de Medicina Subaquática e Hiperbárica do Hospital das Forças Armadas (HFAR)

Procedimentos cirúrgicos e a cessação dos BF, principalmente IV, têm um baixo benefício para o paciente, e um risco aumentado. Posto isto o tratamento deve ser sempre abordado de modo a eliminar e/ou controlar a dor e impedir a progressão da exposição óssea. Logo o paciente pode e deve viver com algum osso exposto, desde que continue a ser estruturalmente sólido e o processo necrótico esteja controlado. (Marx et al., 2005)

O não controlo da osteonecrose pode levar a um agravamento dos sintomas, formação de percursos fistulosos e celulite esta última que pode justificar o

internamento hospitalar utilizando antibióticos IV. Alguns autores recomendam ampicilina 1g com 500 mg de ácido clavulânico IV de seis em seis horas e metronidazol 500 mg IV a cada oito horas. (Marx et al., 2005)

- Suspensão da terapia no caso de bisfosfonatos orais como meio de tratamento conservador

BFS tomados por via oral têm uma gravidade e incidência menor que os BFS intravenosos, visto a sua absorção não ser muito elevada pela via oral. (Marx et al., 2007)

Não obstante, os dados existentes evidenciam que o tempo de exposição aos BFS orais é um fator cumulativo e o mais crítico, pois quanto maior a exposição, maior será a acumulação no osso, pois o momento crítico será a partir dos 3 anos de terapia. Contudo os casos com desenvolvimento de osteonecrose surgem após 5 anos ou mais. (Ruggiero et al., 2014)

Ruggiero observou que a prevalência de osteonecrose é maior, quanto maior for o tempo de exposição aos BFS, em que quando o tempo de exposição é de três anos ou mais, a percentagem de prevalência desta patologia quase que quadriplica. Os resultados avaliados por este autor demonstram uma prevalência de 0.05% entre os dois e os três anos de exposição, já entre os três e os quatro anos de exposição o valor da prevalência cresce exponencialmente, e nos quatro ou mais anos de exposição a prevalência registada é superior a 0.2%. Marx demonstrou também que o estadió da doença e a severidade da lesão estão relacionadas com o tempo de exposição. (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2014)

O desenvolvimento da osteonecrose é mais rápido quando os BFS são administrados por via intra-venosa, pois não tem absorção intestinal, tendo assim uma maior potência. (Marx et al., 2007)

As doses altas e repetidas, administradas por via intra-venosa acumulam-se rapidamente no osso, o que leva a apoptose dos osteoclastos e esgota a capacidade da medula óssea na formação de novos osteoclastos a partir dos seu precursores. (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2014)

A má absorção dos BFS orais, tem uma acumulação óssea mais lenta e gradual, dependente do tempo de exposição e número de vezes administrado, o que afecta os

osteoclastos de forma menos gravosa tendo repercussões mais lentamente. (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2014)

Por norma os pacientes que tomam BFs orais fazem-no por indicação clínica, como tratamento da osteopenia ou osteoporose, patologias estas encontradas principalmente mulheres e em mulheres na pós-menopausa, posto isto esta população tem um risco aumentado de desenvolver osteonecrose. (Marx et al., 2007)

2.10.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico como abordagem terapêutica tem sido sempre um tema fraturante e bastante discutido pela comunidade médica, o cirurgião oral deve, sempre que possível evitar realizá-lo e optar por um tratamento mais conservador. Posto isto tratamento cirúrgico é aceite quando não existe outra alternativa, mas de ser aplicado o menor número de vezes possível. No entanto, atualmente existem casos relatados que provam o sucesso com tratamento cirúrgico destas lesões. (Khan et al., 2016; Ristow et al., 2015)

O sucesso do tratamento cirúrgico irá depender de uma série de factores, que incluem a remoção suficiente do osso necrótico, o controlo da infecção, encerramento da ferida sem tensão, e a prevenção da deiscência da ferida. Existem algumas técnicas que podem assegurar um tratamento eficaz, com uma boa previsibilidade e alta taxa de sucesso. (Nørholt & Hartlev, 2016)

A análise objetiva da lesão a nível intra-operatório é a melhor forma de avaliar as suas características. (Ristow et al., 2015)

Se existe sangramento ósseo pode avaliar-se esse sinal como indicador de osso viável durante uma cirurgia, contudo nem sempre o sangramento está associado à presença de osso vital, não podendo ser considerado como parâmetro de avaliação da extensão e das margens da lesão. (Ristow et al., 2015)

Em cirurgia, efetuar um retalho mucoperiosteal de espessura total que deve ser elevado e estendido para revelar toda a área do osso exposto, para lá de margens livres da doença, de seguida faz-se a ressecção do osso afetado, que deve ser estendida horizontalmente e inferiormente para chegar saudável de aparência, sangramento óssea. Os bordos cortantes devem ser alisados e o encerramento primário dos tecidos moles alcançado de uma forma livre de tensão com suturas que reabsorvem após 1 semana, e têm resultados mais positivos. Vários autores relatam melhores resultados com ressecções de osso maiores em comparação com desbridamento e/ou terapia

conservadora. Por outro lado existem autores que consideram em pacientes que tomam BF, que não é alcançável uma margem saudável, visto todo o osso ter BF. (Khan et al., 2016)

Diversos estudos realizados têm provado que os retalho e/ou enxertos do periosteio têm capacidades osteogénicas, e quando aplicados podem apresentar melhorias na cicatrização óssea e diminuição do tamanho da lesão. Isto pode ser explicado pelo facto de histologicamente o periosteio possuir duas camadas, uma mais externa que tem na sua composição elastina, colagénio, uma rede microvascular e fibroblastos, e a camada mais interna de tecido conjuntivo rica em células mesenquimatosas, diferenciadoras e progenitoras de osteoblastos. O periosteio é altamente vascularizado e no endotélio tem células com capacidade de se diferenciar em diversos tipos de células como os osteoblastos, tendo um papel importante então na proliferação destes e contribui para a formação de osso. (Wilde et al., 2011)

Existem duas abordagens cirúrgica que têm surgido, nomeadamente o desbridamento que consiste no uso de técnicas de curetagem óssea, estando recomendado o uso de instrumentos manuais e evitar o uso de instrumentos rotatórios, para reduzir mas não eliminar completamente osso necrótico e na ressecção aplica-se uma remoção calculada de osso necrosado com uma margem normal do osso posterior com base na imagem pré-operatória realizada como marginal, segmentar ou mesmo subtotal à ressecção total. Posteriormente à eliminação cirúrgica da necrose, é de extrema importância suavizar os bordos ósseas cortantes e irregulares, tais como a crista óssea de cavidades de extracção dentária, as saliências pontiagudas podem dificultar a cicatrização da mucosa ou ferir a mucosa cobertura da ferida e aumentar o risco de recorrência do osso exposto. (Ristow et al., 2015)

A limitação de ambas as técnicas está na determinação das margens exatas da osteonecrose, ou seja, uma demarcação clara do osso necrótico é difícil, se não impossível, não existindo guidelines no que diz respeito às margens, ficando dependente da experiência do profissional. (Ristow et al., 2015)

A remoção completa do osso necrótico é de extrema importância, uma remoção intencional ou excessivo de osso saudável deve ser evitada de forma a garantir que não existe enfraquecimento estrutural da mandíbula e para maximizar o chances de uma reabilitação dentária ou prótese. (Ristow et al., 2015)

Uma forma que tem vindo a ser apontada para a identificação das margens da lesão é um método que possibilita distinguir o osso necrótico de osso viável, a

Fluorescência, usando tetraciclina e derivados, que quando sob uma luz apropriada leva a uma excitação molecular, emitindo uma fluorescência de cor verde. A tetraciclina tem uma grande afinidade para o cálcio, e por este motivo facilmente se incorpora no osso, preferencialmente em zonas de remodelação óssea constante, marcando assim com a fluorescência o osso viável, que no momento da cirurgia pode ser visualizado com uma luz específica. Já o osso necrosado apresenta uma baixa ou nenhuma fluorescência. Esta técnica surge de modo a possibilitar uma melhor e mais precisa remoção da lesão de ONMAM, delimitando as suas margens necróticas, minimizando assim a remoção de osso viável, e possibilitando a manutenção da maior quantidade de osso viável possível. Contudo alguns autores afirmam que o osso vital tem uma auto-fluorescência, considerada suficiente para distingui-lo do osso necrótico. (Ristow et al., 2015)

Pela prática clínica de vários autores, a aplicação de tetraciclina para medir a fluorescência e distinguir osso vital do osso necrótico, é uma técnica meramente teórica e com baixo nível de fiabilidade na identificação das margens da lesão. (Ristow et al., 2015)

Um estudo realizado em pacientes submetidos a cirurgia, com terapia AB, laser de baixa potência e aplicação de plasma rico em plaquetas na feridas cirurgia, demonstrou uma melhoria na cicatrização, mostrando que o tratamento deve passar por várias etapas e deve ser um tratamento combinado. (Khan et al., 2016)

O desbridamento cirúrgico com posterior aplicação de factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), tem apresentado resultados bastante promissores, mas só deve ser aplicado em paciente num estágio 2 ou 3 da doença. (Khan et al., 2016)

Hoefert e Eufinger sugeriram que os antibióticos pré-operatórios de longo prazo (23 a 54 dias) resultou em melhores resultados cirúrgicos em comparação com a terapia antibiótica de curto prazo. (Khan et al., 2016)

As taxas de sucesso dos procedimentos mais invasivos como a cirurgia tem sido maior em pacientes com mieloma múltiplo ou em doentes com osteoporose recebendo terapia BP baixa dose, em comparação com pacientes com tumores sólidos. (Khan et al., 2016)

Na presença de uma fratura patológica ou ONMAM que se estende ao seio ou ao bordo inferior da mandíbula, ou se a realização de osteotomia até atingir tecido saudável leva a um defeito de descontinuidade, deve ser considerada a aplicação de um enxerto de tecido microvascular no momento da ressecção cirúrgica na mandíbula e o mesmo ou obturador de construção para a maxila. No entanto, a transferência de osso

microvascular é um procedimento de alto risco em pacientes BRONJ. (Khan et al., 2016; Wilde et al., 2011)

Atualmente, outros procedimentos adjuvantes como a aplicação de membranas de fibrina ricas em plaquetas (L-PRF), o uso de terapatide ou a aplicação tópica de ozono podem ser consideradas, mas requerem mais investigação. (Khan et al., 2016)

2.10.2.1 L-PRF

A adição concentrados de plaquetas com fatores de crescimento para o local cirúrgico tem sido utilizada em vários estudos para acelerar o processo de formação e cicatrização de osso e mucosa. (Nørholt & Hartlev, 2016)

A fibrina rica em plaquetas (PRF) é uma aplicação relativamente recente, que estimula a cicatrização de tecidos assim como a regeneração óssea. É uma membrana autóloga de fibrina e plaquetas para a aceleração da reparação tecidular. (Soydan & Uckan, 2014)

A PRF é um concentrado de matriz natural de fibrina autóloga, contendo fibrina, plaquetas e leucócitos em quantidades consideráveis, com capacidade de regular a inflamação e estimular fatores quimiotáticos que estão envolvidos na resposta imunitária. É obtida através da centrifugação de plasma. É preparada sem a adição de qualquer tipo de químicos, podendo ser obtida sob a forma de uma membrana com propriedades físicas capazes de permitir o seu manuseamento, de modo a servir de barreira protetora do osso, recobrando-o. (Nørholt & Hartlev, 2016; Soydan & Uckan, 2014)

Tem a capacidade de encerrar totalmente a exposição óssea moderada nos casos de ONMAM. Para além de estimular a cicatrização do epitélio, restituir a microvascularização do mesmo, acelerar o processo de angiogénese, a multiplicação de fibroblastos e osteoblastos, atua também como barreira protetora entre o osso alveolar e a cavidade oral. (Soydan & Uckan, 2014)

A membrana PRF tem uma rede semelhante à fibrina e leva a migração celular e proliferação mais eficiente e assim cicatrização. Fatores de crescimento tais como factor de crescimento derivado de plaquetas e factor de crescimento transformante- β , são libertados lentamente por PRF e podem ser libertados durante 7 a 28 dias, precisamente quando a angiogénese tem um pico e começa o crescimento ósseo, estimulando a

libertação dos fatores de crescimento por um tempo significativo durante a cicatrização da lesão. (Soydan & Uckan, 2014)

Atualmente é considerada uma técnica de encerramento rápida, simples e eficaz no encerramento da exposição óssea, por acelerar todo o processo de formação óssea e a cicatrização tecidual. Contudo este método não pode ser aplicado sem adjuvantes, fazendo parte de uma terapia combinada, não podendo efetuar o encerramento sem antes adotar outras medidas terapêuticas como o uso de AB e antissépticos, com o objetivo de diminuir a infecção. (Soydan & Uckan, 2014)

É recomendado por vários autores que este tratamento deve sempre ser precedido tratamento com antibióticos por via oral, a iniciar no dias antes da cirurgia. O regime de antibiótico padrão passa regularmente pela prescrição de amoxicilina 1000 mg duas vezes por dia e 500 mg de metronidazol uma vez por dia, contudo no dia anterior à cirurgia existem autores que defendem o aumento das doses para o dobro. A clindamicina 600 mg três vezes por dia é o recomendado no caso de uma alergia à penicilina. (Nørholt & Hartlev, 2016)

Um protocolo descrito para a obtenção L-PRF a partir do coágulo sanguíneo é: obter amostra sanguínea do paciente, colocando posteriormente 10 mL num tubo de ensaio sem anticoagulante, e colocar de imediato a amostra numa centrífuga a 3.000 rpm durante 10 minutos (Diretiva Europeia 2004/23/ CE de 31 de Março, 2004), de modo a assegurar a separação dos componentes das amostras. Após a centrifugação, os tubos de ensaio devem ser colocados verticalmente durante 10 a 15 minutos, para permitir que o sangue possa coagular. Por último, os coágulos de fibrina presentes nos tubos devem ser transferidos para a mesa cirúrgica, aplicar uma pressão suave sobre eles durante alguns minutos, obtendo membranas prontas a utilizar com um tamanho de aproximadamente 10 mm x 20 mm x 2 mm. (Nørholt & Hartlev, 2016; Soydan & Uckan, 2014)

No decorrer do procedimento cirúrgico para colocação destas membranas deve ser feita a elevação de um retalho do mucoperiosteio, de modo a permitir uma maior facilidade no encerramento e com a menor tensão possível. Deve ser evitado o uso de instrumentos rotativos, usando tanto quando possível instrumentos manuais como curetas, mas é necessário o alisamento da superfície óssea exposta. Depois de feita a ressecção do osso necrosado, pode ser então aplicada a membrana autóloga de PRF. A sutura deve ser feita livre de qualquer tensão e com fio de sutura o menos espesso possível. (Nørholt & Hartlev, 2016)

No pós cirúrgico está recomendado 1000 mg de penicilina quatro vezes por dia durante 4 semanas, e de 500 mg de metronidazol duas vezes por dia durante 5 dias. É aconselhável também uma dieta mole na primeira semana após a cirurgia e o uso de clorexidina 0,12% foi utilizado durante 2 semanas. (Nørholt & Hartlev, 2016)

2.10.2.2 OZONO TERAPIA

O ozono é um gás que existe no ar atmosférico, e é produzido de forma natural, contudo o ozono utilizado no âmbito médico-cirúrgico é extraído a partir do oxigênio. Tem propriedades antimicrobianas e contribui para a limpeza da ferida e induz a reparação tecidual, levando à cicatrização da mucosa. (Carla Ida Ripamonti, Cislighi, Mariani, & Maniezzo, 2011)

Tem uma potente ação antimicrobiana contra bactérias anaeróbias e anaeróbias, possui a capacidade de estimular a circulação sanguínea, aumentando a oxigenação tecidual por aumento da hemoglobina e glóbulos vermelhos, tem um papel modulador na resposta imunitária, estimula a angiogênese e a formação de fibroblastos, e pode ainda reduzir a dor. Para além destas características o ozono aumenta a vascularização do osso e tecidos subjacentes, pode induzir formação óssea e promove a formação de tecido de granulação. Exercer ainda efeitos positivos sobre a lesão óssea por pré-condicionamento oxidativo, estimular e preservar os sistemas antioxidantes endógenos e através do bloqueio da via de xantina oxidase para a geração de espécies de oxigênio reactivo. (Agrillo et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

O ozono (O₃) usado enquanto terapia para a ONMAM é uma técnica que deve ser usada quando combinada com outras terapêuticas como a antibioterapia e técnicas cirúrgicas como a ressecção óssea. Deve então ser usada como terapêutica adjuvante a outras terapias. (Agrillo et al., 2012)

O tratamento pode incluir então uma ressecção cirúrgica prévia da área de osso afetado, seguido de uma aplicação local de oxigênio com ozono em conjunto com antibióticos. Vários estudos demonstram que a aplicação da ozonoterapia como terapêutica adjuvante depois uma cirurgia minimamente invasiva, tem resultados bastante positivos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Para além destes resultados, não existem contra-indicações conhecidas para a terapia tópica de ozono, nem qualquer tipo toxicidade foi relatada. (Agrillo et al., 2012; C. I. Ripamonti et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

Na cavidade oral o ozono é aplicado por norma localmente, na superfície óssea exposta e nas zonas subjacentes de mucosa, usando óleos de ozono, água ozonizada ou insuflação através de uma mistura de gases em que o ozono é substancial. O uso desta técnica terapêutica pode no futuro tornar-se um procedimento viável para o tratamento da ONMAM. (Agrillo et al., 2012)

Quando se efetua a ozono terapia através da suspensão de ozono em óleo ou através da insuflação de gases de ozono, o numero de aplicações varia consoante a extensão e o estado da lesão, mas as aplicações devem ser de aproximadamente 10 minutos cada uma. Num estudo realizado em 2010, Ripamonti C. e a sua equipa verificaram que foram suficientes entre 3 a 10 aplicações para a resolução das lesões das mucosas e reconstituição do tecido oral e da mandíbula. Neste estudo não se observou nenhum tipo de lesões residuais no pós-operatório nem nas consultas de follow up. (C. I. Ripamonti et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

Os resultados obtidos neste estudo foram bastante satisfatórios e demonstram a eficácia e a tolerabilidade do ozono. (Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

Existem alguns casos relatados em que se observam sequestros totais do osso necrótico e depois da sua remoção ou expulsão espontânea, ocorre formação de novo osso. (Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

Os vários casos relatados usando ozono terapia demonstram que o tratamento resultou não só numa redução do infiltrado inflamatório, mas também na resolução completa das manifestações destrutivas para o osso. (Agrillo et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

O ozono tem sido usado por vários profissionais de saúde como tratamento para a necrose avascular dos maxilares, usando insuflação de gases de ozono, devido à influencia que este tem sobre o metabolismo do oxigénio, por estimular as reações biológicas como a regeneração tecidular, não danificar os tecidos e restaurar a fisiologia normal do osso, contudo a sua eficácia enquanto individualidade é limitada, devendo fazer parte de um conjunto de terapias. (C. I. Ripamonti et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

2.11 CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

(gentilmente cedido pelo Prof. Doutor José Silva Marques)

JC, paciente do sexo masculino, 80 anos, diagnosticado há cerca de 15 anos com carcinoma da próstata, a fazer zolendronato desde então. Há 6 anos efectuou uma extração dentária do dente 17 (primeiro molar superior) e meses mais tarde do 16 (primeiro molar superior). O paciente refere que na altura em que foram feitas as extrações já se encontrava a tomar zolendronato, e o médico dentista que efetuou a extração não prescreveu qualquer tipo de profilaxia.

Paciente foi enviado à consulta de patologia oral depois de ter sido encaminhado à clínica universitária Egas Moniz pela sua médica assistente.



Figura 2 – Ortopantomografias do paciente JC

A – Ortopantomografia de 2010, meses após extração do dente 17;

B – Ortopantomografia de 2016, com sinais evidentes de comunicação entre a cavidade oral e o seio maxilar, confirmando a presença de fistula oro-antral.

(gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)



Figura 3 – Fotografias intra-orais do paciente JC (18/10/2016), com sinais evidentes de supuração associada ao percurso fistuloso, que drena na região edêntula do dente 17 extraído há 6 anos. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

Não tem dor referida, apresentando apenas sinais de sinusite devido à comunicação existente entre a cavidade oral e o seio maxilar, por via de uma fistula oro-antral.

O que levou o paciente a procurar um médico foi o facto de « sentir uma pressão estranha no lado direito da face e ter começado a sair sangue e pus » sic.

Depois da observação clínica feita e avaliação radiológica por forma de ortopantomografia, confirmou-se a presença de uma fistula oro-antral, que surgiu devido à extração do segundo molar superior.

Foi diagnosticada então a presença de osteonecrose associada a medicação, neste caso associada à toma de zolendronato. É assintomática, mas tem sinais de infeção presentes, não existe exposição óssea, mas sim presença de fistula.

O paciente foi informado da situação, e prescreveu-se a seguinte terapêutica por três meses:

- Amoxicilina + ácido clavulânico (875mg+125mg), de 12 em 12 horas durante três meses;
- Metronidazol (250mg), de 12 em 12 horas, durante os primeiros 20 dias;
- Colutório de clorhexidina (0.12%), 2 a 3 vezes por dia;
- Gel gengival de clorhexidina (0.20%), 2 a 3 vezes por dia;

Foi explicado ao paciente que necessita de consultas de « *follow-up* » mensais, por forma a avaliar o quadro clínico e preceber se a terapêutica está a ser efetiva e bem sucedida.

Caso clínico 2

Paciente do sexo feminino, 57 anos, fumadora. A tomar bisfosfonato oral, alendronato, há oito anos, como terapêutica combinada para adenocarcinoma da mama. Existe comprometimento dentário da arcada superior, tendo indicação para realizar exodontia do 2º sextante, e posterior reabilitação implant-suportada. (Ferrer, V. et al., 2011)

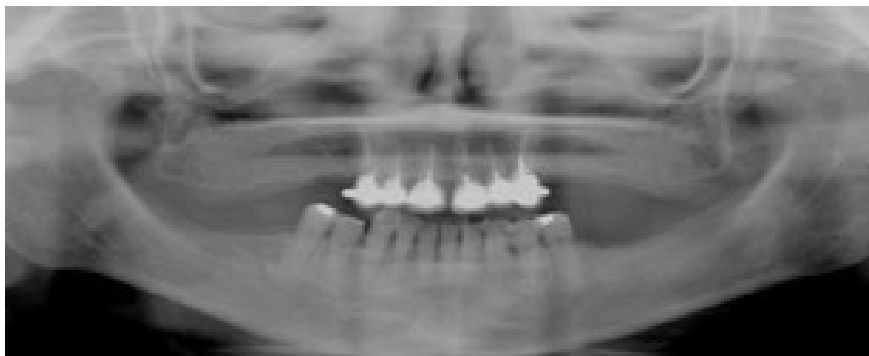


Figura 4 – Ortopantomografia inicial da paciente antes da execução do tratamento. Retirado de (Ferrer, V. et al., 2011)

Para realizar esta opção de tratamento o médico dentista teve de entrar em contacto com o oncologista, e de acordo com este procedeu-se à suspensão da medicação com alendronato por um período de seis meses. Para além da suspensão da terapêutica a paciente aceitou interromper o uso de tabaco. (Ferrer, V. et al., 2011)

Terapêutica:

- Antes da cirurgia foi feita profilaxia antibiótica de largo espectro e prescrito o uso de colutório antisséptico, por forma a controlar a flora oral;
- Exodontia de todos os dentes da arcada superior e colocação imediata de seis implantes, nas locas 16, 14, 12, 22, 24 e 26, para posterior reabilitação fixa sobre os implantes.

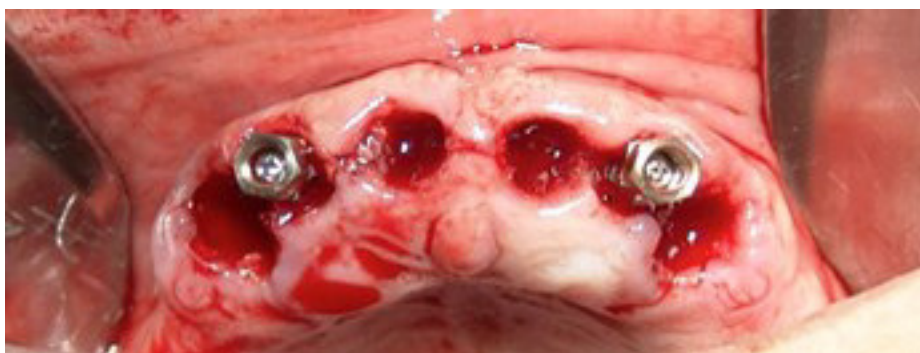


Figura 5 – Fotografia intra-oral após as extrações dentárias e colocação dos implantes, referentes ao segundo sextante, na loca 12 e 22. Retirado de (Ferrer, V. et al., 2011)

Pós-operatório:

- Passadas 72 horas foi identificada uma resposta inflamatória anormal, progressiva, com sinais evidentes de deiscências e exposição óssea;
- Passados setes dias, na remoção da sutura, os sinais de inflamação, deiscência e exposição óssea eram mais evidentes e severos. (Ferrer, V. et al., 2011)



Figura 6 – Fotografia intra-oral no pós-cirúrgico, com sinais evidentes de exposição óssea no segundo sextante. Retirado de (Ferrer, V. et al., 2011)

Após a remoção da sutura, passado sete dias dos procedimentos cirúrgicos e detetados os sinais de exposição óssea, Ferrer, V. et al realizaram ozonoterapia com aplicações de 48 em 48 horas, em cada sessão foram feitas 3 aplicações, cada uma delas durante quatro minutos, por um período de sete dias. (Ferrer, V. et al., 2011)

Após a aplicação desta terapia, observou-se um bom processo cicatricial e posterior viabilidade dos implantes e da reabilitação fica como planeado inicialmente. (Ferrer, V. et al., 2011)



Figura. 7 – Fotografia intra-oral após aplicação terapêutica de ozono, com evidentes sinais de cicatrização e resolução da lesão. Retirado de (Ferrer, V. et al., 2011)

Caso clínico 3

(gentilmente cedido pelo Prof. Doutor José Silva Marques)

Paciente do sexo feminino, 72 anos, medicação com bisfosfonato oral, alendronato, desde há 6 anos, como terapêutica da osteoporose.

História clínica de extrações múltiplas a nível mandibular, no quarto quadrante, apresenta sintomatologia com quadro de dor moderada, sinais evidentes de dificuldade na cicatrização, e subsequente incapacidade de uso de prótese dentária. Esta situação clínica tem cerca de seis meses de evolução.



Figura 8 – Fotografia intra-oral na consulta inicial, com sinais evidentes de exposição óssea. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

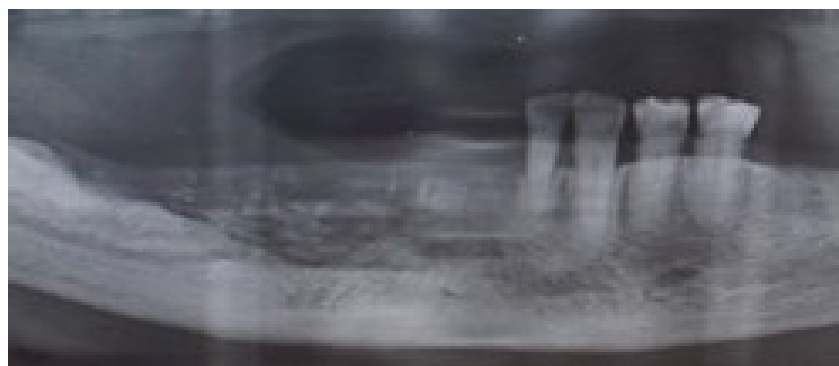


Figura 9 – Ortopantomografia inicial, com sinais evidentes de lesão óssea, compatível com osteonecrose do maxilar. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

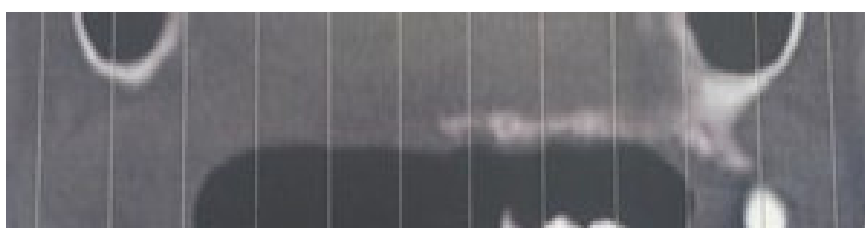


Figura 10 – Tomografia computadorizada inicial, com sinais evidentes de lesão óssea. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

Depois de uma avaliação clínica e radiográfica do caso, foi planejado e eleito um tratamento que englobou o desbridamento cirúrgico, apenas após a suspensão medicamentosa do alendronato por um período de dois meses, profilaxia antibiótica de largo espectro no pré-cirúrgico e antibioterapia de largo espectro também no pós-cirúrgico e terapêutica concomitante com anti-inflamatórios não esteróides.

Logo após a cirurgia foram feitas consultas de follow-up para acompanhar a evolução do processo cicatricial e controlo do quadro clínico.



Figura 11 – Fotografia intra-oral na consulta de *follow-up* quatro dias após a cirurgia. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)



Figura 12 – Fotografia intra-oral na consulta de *follow-up* dez dias após a cirurgia. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)



Figura 13 – Fotografia intra-oral na consulta de *follow-up* cinco semanas após a cirurgia, onde são visíveis sinais de recuperação e boa cicatrização, contudo ainda existe uma pequena região de exposição. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

Avaliando as fotografias intra-orais feitas durante as consultas de controlo é visível uma boa recuperação dos tecidos, depois de efetuado o desbridamento cirúrgico com antibioterapia adjuvante conseguiu-se uma cicatrização tecidual boa. Ao fim de cinco semanas já quase toda a zona de exposição óssea inicial se encontra recoberta por epitélio gengival, e ao fim de dois meses já não existem quaisquer zonas de exposição óssea, nem sintomatologia associadas.



Figura 14 – Tomografia computadorizada dois meses após a cirurgia. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)



Figura 15 – Fotografia intra-oral na consulta de *follow-up* dois meses após a cirurgia, onde são visíveis sinais de recuperação e boa cicatrização, sem sintomatologia associada, apenas uma pequena área eritematosa, mas sem exposição óssea. (gentilmente cedido pelo Professor Doutor José Silva Marques)

2.12 NA CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA

Em 84% dos pacientes a osteonecrose foi relacionada com a periodontite, devido à elevada placa bacteriana que os doentes periodontais possuem e ao facto de existir uma constante inflamação gengival e reabsorção do osso alveolar. Outros factores analisados foram, a proximidade de dentes cariados com as áreas de exposição óssea, pacientes com abscesso dentário, processo inflamatório que está descrito como possível desencadeante de osteonecrose, e dentes com tratamento endodôntico falhado. (Marx et al., 2005)

Marx refere que no decorrer deste estudo foram registados em 25,2% dos casos o aparecimento espontâneo da osteonecrose, sem qualquer problema dentário ou trauma associados. Contudo, em 37,8% dos casos, o factor desencadeante de osteonecrose foi a extração de um ou mais dentes, em 28,6% relacionado com periodontite, em 11,2% associada à cirurgia periodontal, em 3,4% a colocação de implante dentário e 0,8% em cirurgia de apicectomia. (Marx et al., 2005)

O trauma dentoalveolar, que pode ser provocado por procedimentos invasivos como extrações dentárias, pode precipitar osteonecrose dos maxilares (ONMAM). Até traumas menores provocados por exemplo por uma moldeira a quando de uma impressão ou através da colocação de um grampo pode desencadear ou uma ligeira contusão ou lesão da mucosa oral, também pode levar a ONMAM um processo inflamatório que leva a ONMAM, devendo ser da responsabilidade do prestador dos cuidados de saúde evitar este tipo de trauma. (Yazdi & Schiodt, 2015)

Pacientes que possuem tórus mandibular são considerados pacientes de risco, pois no caso da colocação de uma prótese para reabilitar a cavidade oral, esta pode devido a presença do tórus não estar adaptado e provocar lesões na região onde se encontra o tórus. Tórus mandibular salientes ou exostoses estão em constante risco traumático seja por uso de moldeira ou por uso de um prótese. (Yazdi & Schiodt, 2015)

Num estudo realizado entre 2005 e 2014 em Copenhaga, demonstrou que atos iatrogénicos como o trauma dentoalveolar levou ao aparecimento de ONMAM, em mais de metade dos pacientes envolvidos neste estudo. (Yazdi & Schiodt, 2015)

A cirurgia dentoalveolar é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de ONMAM. Diversos estudos demonstraram que em pacientes com ONMAM, a extração dentária é o principal evento predisponente comum, sendo identificado em 52 a 61% dos pacientes, sendo o factor precipitante. (Ruggiero et al., 2014)

O risco de um ato clínico cirúrgico poder originar ONMAM é diferente dependendo do tipo de agente anti-reabsortivo que o paciente toma, e o tempo de exposição ao mesmo, no caso dos pacientes que tomam BF orais à menos de 3 anos tem um menor risco, no caso do paciente tomar BF orais por mais de 3 anos o risco aumenta comparativamente, mas o risco maior é no caso de pacientes que tomam BF IV, como pacientes oncológicos que quando submetidos a uma extração dentária existe um risco 33 vezes superior para desencadear ONMAM. (Ruggiero et al., 2014)

O risco de desenvolver ONMAM em pacientes que tenham sido expostos a medicamentos anti-reabsortivos para outras intervenções cirúrgicas dentoalveolares, como a colocação de implante dentário, procedimentos endodônticos ou periodontais, é desconhecido, contudo a AAOMS considera que qualquer um destes procedimentos têm um risco associado, pois exigem manipulação óssea, provocando a sua exposição, considerando que o seu risco é semelhante ou podendo ser superior ao de uma extração dentária. (Ruggiero et al., 2014)

Doenças dentárias inflamatórias, tais como a doença periodontal ou patologia periapical pré-existente, é um bem reconhecido factor de risco. Contudo seria útil perceber se aquando de uma extração de um dente com processo inflamatório apical, o factor causal do aparecimento da ONMAM foi a inflamação pré-existente ou o trauma dentoalveolar provocado pela extração. (Ruggiero et al., 2014)

3. Conclusões

Inúmeros estudos sobre a osteonecrose dos maxilares têm tentado esclarecer o mecanismo de instalação da doença e os fatores etiológicos desta patologia, as melhores formas de diagnóstico e gestão do caso clínico, bem como identificar uma prevenção efetiva e um tratamento com uma boa capacidade de resolução para a osteonecrose.

Relativamente aos fatores de risco, está descrito e evidenciado que a prescrição de agentes anti-reabsortivos como os bisfosfonatos e o denosumab, são causas efetivas da doença quando associadas a um possível trauma. Contudo, existem situações em que surge de forma espontânea, apenas associada à farmacoterapia.

Outros fármacos que têm vindo a ser descritos como fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares são os fármacos com poder anti-angiogénico. Não obstante, os seus efeitos na doença carecem ainda de mais estudos de modo a compreender e a esclarecer os mecanismos concretos destes fármacos associados à doença.

É importante que exista uma boa comunicação entre o médico dentista e o médico assistente, de modo a elaborar um plano terapêutico preventivo antes do paciente iniciar a terapêutica com este tipo de fármacos, a fim de eliminar possíveis futuros focos de infeção. Caso o paciente já tenha iniciado a terapêutica é fundamental que este seja regularmente avaliado e acompanhado por um médico dentista, para controlar possíveis focos infecciosos.

Esta comunicação é em parte uma forma de prevenção, e o médico dentista deve sempre estar informado do motivo da prescrição deste tipo de fármacos e nunca deverá decidir a suspensão destas terapêutica individualmente, mas sim em concordância com o médico assistente.

É fundamental que o médico dentista conheça de forma detalhada a história clínica do paciente, pois para além da medicação prescrita aos pacientes, têm sido associadas a um risco aumentado para instalação da doença a presença de comorbilidades como periodontite e diabetes mellitus.

O médico dentista deve, por via de observação clínica e suprindo-se do uso de meios complementares de diagnóstico como a imagiologia e avaliação de biomarcadores, ter a capacidade de identificar a doença e o estadio em que esta se encontra, por forma a tomar a decisão terapêutica mais adequada ao caso em avaliação.

O tratamento da osteonecrose dos maxilares é um tema pouco consensual e muito discutido pela comunidade médica.

O tratamento conservador como a prescrição de antibioterapia e antisépticos está bem descrito ao nível da seleção dos fármacos e das opções disponíveis, contudo o tempo de prescrição destes não é concreto e os médicos dentistas têm-no adaptado em relação a progressão da doença ou da cura. Usar como terapia conservadora a suspensão de fármacos como os bisfosfonatos e o denosumab é muito controverso, pois o risco/benefício não é claro. No caso dos bisfosfonatos, devido ao tempo de semi-vida dos seus efeitos bioquímicos serem superiores ao tempo de semi-vida farmacológico, desencoraja esta opção. No caso do denosumab o facto de o seu efeito ser totalmente reversível pode ser questionável a sua suspensão. No entanto, o risco/benefício pode não compensar, visto o paciente tomar este tipo de fármacos a fim de evitar por exemplo um episódio de hipercalemia maligna. Embora o uso de teriparatide tenha vindo a obter bons resultados como solução terapêutica, carece ainda de estudos longitudinais de longa duração e de maior abrangência no tamanho amostral.

O tratamento cirúrgico é sempre questionável, e deve ser aplicado apenas como último recurso e usado em concomitância com outras terapêuticas como a antibioterapia e a ozonoterapia. Existem autores que desaconselham totalmente o recurso ao tratamento cirúrgico invasivo, contudo estudos recentes demonstram que a remoção de sequestros ósseos através de sequestrotomia o menos traumática possível e posterior aplicação de membrana L-PRF, sempre acompanhada de antibioterapia, têm bons resultados terapêuticos, necessitando porém de comprovação da sua eficácia a médio e longo prazo, percebendo se existe recidiva ou não, nos casos tratados por esta via.

Em suma, o médico dentista deve ter a capacidade de diagnosticar a doença, conhecer todos os procedimentos terapêuticos para cada estadió, e saber toda a história clínica do paciente de forma a seleccionar uma terapêutica adequada ao mesmo. A seleção da terapêutica deve ser baseada na evidência, mas adequada ao estadió da doença, comorbilidades concomitantes, farmacoterapia em curso, sendo específica e personalizada para cada paciente.

4. Bibliografia

Agrillo, A., Filiaci, F., Ramieri, V., Riccardi, E., Quarato, D., Rinna, C., ... Ungari, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(12), 1741–1747.

Bast, F., Groß, A., Hecht, L., & Schrom, T. (2013). Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Wspolczesna Onkologia*, 17(3), 281–285.
<https://doi.org/10.5114/wo.2013.35275>

Borges. (2015). INSTALAÇÃO DE IMPLANTES EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265–270.
<https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200010>

Coelho, A. I. A. (2010). Angiogenesis/osteogenesis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: In vitro assessment in co-cultures of human endothelial and osteoblastic cells, 39.

Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, H. J. (2000). *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF*. In: *Madame Curie Bioscience Database*.

Ersan, N., Van Ruijven, L. J., Bronckers, A. L. J. J., Olgaç, V., Ilgüy, D., & Everts, V. (2014). Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A rat model. *Dentomaxillofacial Radiology*, 43(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.20130144>

Ferrer, V. et al. :Dental Tribune, Quintessence Int. 2011

Fraser, W. . (2010). *Bioquímica médica* (3th ed.). BOOK, ELSEVIER. Retrieved from
https://books.google.pt/books?id=ZVs04p00_cAC

Grisar, K., Schol, M., Schoenaers, J., Dormaar, T., Coropciuc, R., Vander Poorten, V.,
& Politis, C. (2016). Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of
the jaw: similarities and differences. *International Journal of Oral and
Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.016>

Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., & Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the
jaw. *Cancer Treatment Reviews*, *41*(5), 455–464.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.007>

Hupp, J. R., Ellis, E., & Tucker, M. R. (2013). Contemporary Oral and Maxillofacial
Surgery (6th ed.). Mosby, 1–7. Retrieved from
[https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/12383/1/Sim?o, Ema Alexandra
Roberto.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/12383/1/Sim?o, Ema Alexandra Roberto.pdf)

Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and
Medication-related Osteonecrosis of the Jaw.
<https://doi.org/10.1177/0022034515572021>

Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2015).
Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015.
<https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>

Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2016).
Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis
International*, *27*(3), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>

Kim, D. W., Jung, Y. S., Park, H. S., & Jung, H. D. (2013). Osteonecrosis of the jaw

- related to everolimus: A case report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), e302–e304. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.09.008>
- Lin, G. G., & Scott, J. G. (2012). NIH Public Access, 100(2), 130–134. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>.Investigations
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
- Mozzati, M., Arata, V., & Gallesio, G. (2012). Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncology*, 48(9), 817–821. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.009>
- Nørholt, S. E., & Hartlev, J. (2016). Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: A prospective study of 15 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(10), 1256–1260. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
- Oliveira, M., Mendonça, J., Masocatto, D., Oliveira, J., & Jardim, E. (2015). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonato, 34(2).
- Pakosch, D., Papadimas, D., Munding, J., Kawa, D., & Kriwalsky, M. S. (2013). Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(4), 303–306. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0379-9>

- Peer, A., & Khamaisi, M. (2015). Diabetes as a Risk Factor for Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw. <https://doi.org/10.1177/0022034514560768>
- Ripamonti, C. I., Cislighi, E., Mariani, L., & Maniezzo, M. (2011). Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology*, 47(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>
- Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Boldini, S., Pessi, M. A., Mariani, L., & Cislighi, E. (2012). Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *Journal of Bone Oncology*, 1(3), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2012.08.001>
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., & Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(2), 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.014>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. a, Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Australian Endodontic Journal : The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 35(3), 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Santini, D., Vincenzi, B., Dicuonzo, G., Avvisati, G., Massacesi, C., Battistoni, F., ...

- Bonsignori, M. (2003). Advances in Brief Zoledronic Acid Induces Significant and Long-Lasting Modifications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 9, 2893–2897.
- Santos, A. F. (2013). Bifosfonatos e implantodontia.
- Santos, José M.; Zagalo, Carlos; Evangelista, José G; Tavares, Vitor; Cavacas, Alzira; Silva, António J. S; Oliveira, Pedro. 2010. *ANATOMIA DA CABEÇA E PESCOÇO E ANATOMIA DENTÁRIA*. ed. 1, ISBN: 978-972-98495-4-1. Portugal: Egas Moniz- Publicações
- Sivolella, S., Lumachi, F., Stellini, E., & Favero, L. (2013). Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: An uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Research*, 33(5), 1793–1798. <https://doi.org/33/5/1793> [pii]
- Soydan, S. S., & Uckan, S. (2014). Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: Technical report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(2), 322–326. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.07.027>
- Tamiya, M., Tokunaga, S., Okada, H., Suzuki, H., Kobayashi, M., Sasada, S., ... Hirashima, T. (2013). Prospective study of urinary and serum cross-linked N-telopeptide of type i collagen (NTx) for diagnosis of bone metastasis in patients with lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 14(4), 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2012.11.006>
- Teixeira F., T. A. (2014). Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. In P. Editora (Ed.) (6°).
- Wilde, F., Hendricks, J., Riese, C., Pausch, N. C., Schramm, A., & Heufelder, M. (2011). Bone regeneration without bone grafting after resection of a segment of the mandible to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral*

and Maxillofacial Surgery, 69(10), 2657–2662.

<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.037>

Yazdi, P. M., & Schiodt, M. (2015). Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): A retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(4), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.12.024>

Yoshiga, D., Yamashita, Y., Nakamichi, I., Tanaka, T., Yamauchi, K., Yamamoto, N., ... Takahashi, T. (2013). Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International*, 24(8), 2365–2369. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2277-x>