

# Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos

## *Bisphosphonates and maxillary osteonecrosis: literature review and two case reports*

Aderson Gegler<sup>1</sup>, Karen Cherubini<sup>2</sup>, Maria Antônia Z. Figueiredo<sup>2</sup>, Lilliane Soares Yurgel<sup>2</sup>, Alan A. Azambuja<sup>3</sup>

### Resumo

Os bisfosfonatos são medicamentos amplamente administrados a pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo e a pacientes com osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea, estimula a atividade osteoblástica, assim como inibe o recrutamento e promove a apoptose de osteoclastos. A associação entre o uso dos bisfosfonatos e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias. No presente estudo, são apresentados dois casos de pacientes em uso de bisfosfonatos para tratamento de metástases ósseas, que desenvolveram osteonecrose maxilar. Na literatura, não há relatos de um tratamento eficaz para a enfermidade, porém o uso de antibióticos por um longo período parece apresentar os melhores resultados. Ainda, a possibilidade de substituição do medicamento deve ser considerada dentro de uma equipe multidisciplinar. Tendo em vista a dificuldade de tratamento e o risco representado pelas intervenções cirúrgicas dos maxilares, pacientes que serão submetidos ao uso de bisfosfonatos devem passar por um criterioso exame odontológico, e todos os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados previamente ao início da terapia com o medicamento.

**Palavras-chave:** Bisfosfonatos; Osteonecrose; Extração dentária; Metástase neoplásica.

### Abstract

Bisphosphonates are widely used in patients with bone metastases and osteoporosis. They reduce bone resorption, stimulate osteoblastic activity, and inhibit recruitment and promote osteoclastic apoptosis. The association between bisphosphonates and a peculiar maxillary osteonecrosis has been reported, mainly after tooth extraction. This study presents two cases of maxillary osteonecrosis in patients using bisphosphonates for bone metastases. There is no treatment consensus in the literature, but long-term antibiotics appear to provide the best results. The possibility of drug substitution should be analyzed by a multidisciplinary staff. Due to the difficulty in treating this condition and the risk involved in maxillary surgical interventions, patients scheduled to receive bisphosphonates should be carefully examined and all necessary surgical procedures should be performed prior to initiating bisphosphonate therapy.

**Key words:** Bisphosphonates; Osteonecrosis; Tooth extraction; Tumor metastasis.

<sup>1</sup> Aluno do Programa de Doutorado em Estomatologia - PUCRS, Professor de Radiologia Odontológica - ULBRA

<sup>2</sup> Doutora em Estomatologia, Professora do Programa de Doutorado em Estomatologia - PUCRS

<sup>3</sup> Mestre em Clínica Médica - Oncologista Clínico

Trabalho realizado no Serviço de Estomatologia - Hospital São Lucas da PUCRS.

Endereço para correspondência: Aderson Gegler, Av. Ipiranga, 6690/231 - Porto Alegre - RS - CEP: 90610-000. E-mail: adersongegler@yahoo.com.br.

## INTRODUÇÃO

O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas. Entretanto, nem sempre se tem o conhecimento total dos possíveis efeitos indesejáveis dos fármacos indicados para determinadas doenças. Assim, a associação causal entre um fármaco e seu efeito adverso pode vir a ser observada diversos anos após a liberação de seu uso.

O manejo de pacientes, sob terapia medicamentosa, pode ser dificultado pela ocorrência de reações adversas às drogas, locais ou sistêmicas. Tal fato requer conhecimento farmacológico e trabalho multidisciplinar, acarretando, muitas vezes, troca ou suspensão do medicamento. Em algumas situações, pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes.

A osteonecrose avascular, induzida por drogas, é uma necrose dos maxilares que tem sido associada ao uso de bisfosfonatos. Relatos de casos<sup>1,2,3</sup> e até séries de casos<sup>4,5,6,7</sup> têm tentado associar o uso crônico de bisfosfonatos com osteonecrose em pacientes submetidos a exodontias ou cirurgias envolvendo tecido ósseo da maxila e mandíbula ou até mesmo em pacientes sem história de intervenção nessas estruturas.

Os bisfosfonatos têm sido amplamente empregados no tratamento do câncer da mama e próstata com metástases ósseas, do mieloma múltiplo e da osteoporose. Também, têm sido indicados na hipercalcemia maligna, em outras lesões ósseas metastáticas, na doença de Paget do osso, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróides<sup>8</sup>. Seu estudo, na redução da perda óssea associada à doença periodontal, também tem sido sugerido<sup>9</sup>.

Existe importante discussão sobre a possível associação causal entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose maxilar em pacientes submetidos a exodontias. Considerando-se a dificuldade do manejo de pacientes que fazem uso desse medicamento e a importância da lesão, o presente trabalho teve como objetivos a busca de informações sobre os efeitos dos bisfosfonatos no tecido ósseo e sua associação com a osteonecrose dos maxilares. Além disso, são relatados dois casos clínicos em que os pacientes desenvolveram osteonecrose dos maxilares após o uso de bisfosfonatos.

## REVISÃO DA LITERATURA

Os bisfosfonatos são estruturalmente análogos ao pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano

que, quando sofre algumas modificações estruturais, dá origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade<sup>10</sup>. A primeira geração inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração possui uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato<sup>9</sup> e o zoledronato. As propriedades anti-reabsortivas dos bisfosfonatos aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga<sup>9</sup>.

Cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes sítios por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção. O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo esta ainda afetada pela alimentação, particularmente pelo leite. Uma vez livre no plasma, é excretado, em sua forma inalterada, pelo rim<sup>11</sup>.

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica<sup>11</sup>. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- $\beta$  e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea<sup>12</sup>. Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais<sup>13</sup>. Células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose. Diminuição da formação de tubos capilares e conseqüente redução do número de vasos sanguíneos, também, foram observadas.

Os bisfosfonatos têm-se mostrado eficazes na redução da dor da metástase óssea do câncer da mama, da incidência de novas metástases, fraturas patológicas, compressão da medula, desenvolvimento e progressão de dor óssea, bem como da necessidade de irradiação ou cirurgia óssea em mulheres com câncer da mama avançado e com evidência clínica de metástases<sup>14</sup>. Algumas revisões sistemáticas têm demonstrado que o uso em pacientes portadores de mieloma múltiplo reduz a frequência de fraturas vertebrais<sup>15</sup>. O medicamento mostrou-se eficaz, também, na prevenção e no tratamento da perda óssea mineral da coluna vertebral lombar induzida pelo uso crônico de corticosteróides<sup>16</sup>, bem como na redução de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com osteoporose após a menopausa<sup>17</sup>. Entretanto, não existe evidência que justifique seu uso para alívio imediato da dor óssea causada por metástases. A resposta máxima para esse efeito é conseguida em quatro semanas, porém, como os efeitos adversos são severos, bisfosfonatos não são indicados primariamente para o manejo dessas dores<sup>10</sup>.

Por um lado, os efeitos dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo, assim como a inibição da reabsorção,

redução do remodelamento e incremento da mineralização, os têm colocado como alvos de pesquisas em periodontia e implantodontia<sup>9</sup>. Por outro lado, seu uso sistêmico pode reduzir a reabsorção de osso necrótico, sendo indicado, por alguns autores, para redução do risco de colapso estrutural em osteonecroses<sup>18</sup>.

Encontra-se publicada uma série de 16 casos<sup>19</sup> de necrose avascular de quadril em que os autores utilizaram bisfosfonato como tratamento. Todos os pacientes receberam, diariamente, alendronato, em média, por 25 semanas, e suplemento de cálcio. A etiologia da necrose foi associada ao uso de esteróides em 11 pacientes, ao uso crônico de álcool em três, a trauma em um e classificada como de origem desconhecida em outro. Após 12 semanas de tratamento, foi relatada diminuição da dor e melhora da capacidade de deambulação.

Os efeitos adversos conhecidos dos bisfosfonatos, não relacionados com necrose óssea, incluem distúrbios gastrintestinais, que podem ser graves, úlcera péptica e, ocasionalmente, dor óssea. O alendronato também foi relacionado a quadros de esofagite<sup>11</sup>.

Recentemente, diversos casos de osteonecrose maxilar têm sido associados ao uso de bisfosfonatos. Pereira et al (2004)<sup>3</sup> relatam o caso de um paciente de 84 anos, que exibiu exposição óssea espontânea com um mês de evolução. O paciente estava em tratamento para mieloma múltiplo, fazendo uso de pamidronato (bisfosfonato), talidomida e dexametasona. A queixa era de dor e dificuldade para mastigar e falar. Ao exame físico, foi observada área de necrose óssea, medindo 3,5 cm de diâmetro, no rebordo alveolar inferior. A terapia sistêmica em curso foi suspensa e foram instituídas antibioticoterapia por sete dias e cirurgia para remoção do osso necrótico. Após duas semanas, o paciente teve melhora, sem queixa de dor e, seis meses depois, a região antes necrótica apresentou-se cicatrizada.

Martins et al (2004)<sup>2</sup> relatam o caso de um paciente de 73 anos, portador de adenocarcinoma metastático de próstata, que desenvolveu exposição óssea em mandíbula. O paciente, que fazia uso mensal de bisfosfonato para controle de metástase óssea em crista ilíaca, já havia sido submetido a procedimento cirúrgico sem que houvesse reparo da área operada. As lesões mediam de 1 a 2 cm de diâmetro, eram assintomáticas, tinham dois meses de evolução e drenagem local de secreção purulenta. Ao exame radiográfico, os autores identificaram áreas radiolúcidas de limites indefinidos em região de crista óssea alveolar do corpo da mandíbula do lado esquerdo, cujas hipóteses diagnósticas foram osteomielite e metástase óssea. O paciente foi submetido à exploração cirúrgica, e o resultado do exame

anatomopatológico foi de osteomielite e necrose óssea, sendo, então, instituídas ressecção de todo o osso exposto, antibioticoterapia e laserterapia.

Almeida et al (2004)<sup>1</sup> relatam o caso de uma paciente de 72 anos, com história de câncer da mama havia sete anos, tratada com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Em função de metástases óssea e pulmonar, a paciente foi tratada com diversos quimioterápicos. À consulta, apresentava forte halitose e extensas exposições ósseas, envolvendo as regiões de molares e pré-molares superiores esquerdos e molares superiores direitos, as quais sucediam exodontias realizadas dois meses antes. O tratamento consistiu em osteotomia local com cobertura antibiótica e teve como seqüela uma comunicação buco-sinusal no lado esquerdo, que exibiu melhora decorrida uma semana da cirurgia. Ao exame microscópico, foram observadas necrose óssea e grande quantidade de colônias bacterianas.

Em um período de 32 meses, Gil et al (2004)<sup>7</sup> diagnosticaram cinco casos de osteomielite compatíveis com osteonecrose avascular de mandíbula entre pacientes em tratamento com bisfosfonatos. Quatro pacientes eram portadores de câncer da mama e um de mieloma múltiplo, sendo o uso de bisfosfonatos superior a cinco anos em três deles e inferior a três anos nos outros dois. Um paciente usou corticosteróide em doses imunossupressoras; os demais o fizeram em doses baixas por indicação específica da quimioterapia. Os pacientes apresentavam dor, sinais flogísticos e, alguns, febre persistente; três tinham história de exodontias realizadas nos seis meses prévios, porém dois não possuíam história odontológica disponível. Foi instituído tratamento local por meio de curetagem, debridamento e antibioticoterapia. Nos pacientes em que foi possível o acompanhamento clínico pós-operatório, foi observada regressão completa do quadro.

Migliorati (2003)<sup>4</sup> também relatou cinco casos clínicos de pacientes usuários de bisfosfonatos que desenvolveram necrose óssea intra-oral, todos ocorridos no período de um ano. Três desses pacientes apresentaram necrose óssea espontânea na região posterior da mandíbula, próximo à linha miloióidea e dois deles, na região de molares, após extrações dentárias. As áreas necróticas estavam infectadas, e os pacientes relatavam dor, disfagia, dislalia e dificuldade de realizar a higiene bucal. Antibióticos, tratamento cirúrgico dos defeitos ósseos e oxigênio hiperbárico foram ineficazes. Embora a neoplasia maligna estivesse estabilizada, os pacientes tiveram uma pobre qualidade de vida em função das complicações bucais. O processo foi chamado pelo autor de necrose óssea avascular induzida por drogas.

Marx (2003)<sup>5</sup> relatou uma série de 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com bisfosfonatos e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. Dezoito pacientes recebiam o fármaco para hipercalemia associada a mieloma múltiplo, 17 para hipercalemia relacionada a metástases de câncer da mama e um, para osteoporose. Todos os pacientes recebiam também outros medicamentos, porém somente os bisfosfonatos eram comuns aos 36 casos. A mandíbula foi afetada em 80%, a maxila em 14% e ambas em 6% dos pacientes. As lesões estavam associadas a extrações dentárias em 78% dos casos, nos outros 22% desenvolveram-se espontaneamente. Na maioria dos casos, os autores conseguiram controle e limitação da progressão das lesões com antibioticoterapia intermitente, uso de colutórios à base de clorexidina e debridamento periódico do osso seqüestrado com irrigação da ferida.

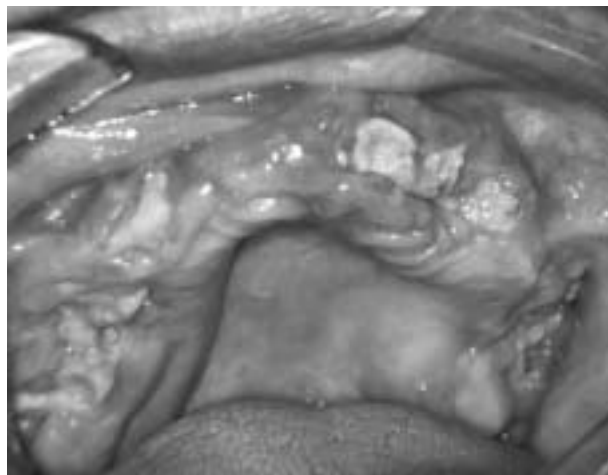
A maior série de casos encontrada na literatura foi publicada por Ruggiero et al (2004)<sup>6</sup>, que relatam 63 casos de osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. O diagnóstico mais freqüente foi de mieloma múltiplo (28 pacientes), seguido de câncer da mama (21 pacientes), câncer de próstata (três pacientes) e outras doenças malignas (cinco pacientes). Sete pacientes, também, faziam uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. A maxila foi envolvida em 38% dos pacientes, sendo 19 casos com envolvimento unilateral e cinco com bilateral. Já a mandíbula foi envolvida em 63% dos pacientes, com 37 casos unilaterais e três bilaterais. Um paciente teve todos os quadrantes acometidos por lesões ósseas necróticas. O quadro clínico mais freqüente foi de dor e tecido ósseo exposto em local onde houve uma extração dentária prévia. Entretanto, 14% dos pacientes não tinham história de qualquer procedimento dento-alveolar recente. Ao exame radiográfico, os autores observaram osso com aspecto mosqueado, formações de seqüestros, sinusite crônica e fistulas buco-sinusais. Em seis pacientes, foram verificadas imagens de áreas osteolíticas antes da extração, sugerindo envolvimento prévio do osso alveolar. Ao exame microscópico, foi observado osso necrótico com restos bacterianos e tecido de granulação. Os autores realizaram cultura de material em que foram identificados microorganismos integrantes da microbiota oral normal. O tratamento variou de debridamento sob anestesia local até procedimentos cirúrgicos para remoção de toda a peça óssea envolvida. A interrupção do uso do bisfosfonato não teve um grande impacto na

progressão do processo. Em cinco pacientes, a necrose óssea não apenas persistiu, como também se desenvolveu em outros sítios.

## RELATO DE CASOS

### CASO CLÍNICO 1

Paciente de 55 anos, gênero feminino, portadora de diabete e tabagista, foi encaminhada pela Oncologia ao Serviço de Estomatologia. A paciente queixava-se de desconforto e dor ao usar a prótese total superior, relatando que o processo iniciara havia cerca de um ano, quando fora submetida a extrações dentárias. Ao exame clínico, além de forte halitose, observaram-se áreas de tecido ósseo exposto e necrótico em todo o rebordo alveolar superior (figura 1) e na mandíbula, próximo à região de molares esquerdos (figura 2). A paciente relatou ter tido um câncer da mama há 11 anos, tendo realizado tratamento cirúrgico, rádio e quimioterápico. Decorridos dez anos do diagnóstico e tratamento iniciais, desenvolveu três episódios de metástases: duas vertebrais no período de cinco anos de acompanhamento, sendo submetida à radioterapia; uma nova metástase após nove anos; e metástase na região oftálmica (retroorbicular) aos dez anos de acompanhamento, quando foi instituído o uso de bisfosfonato, sendo este utilizado por 21 meses, via endovenosa, com administrações mensais de 4 mg. Além do bisfosfonato, a paciente usava hidroclorotiazida, fluoxetina, glibenclamida, ácido acetilsalicílico e diclofenaco potássico. Ao exame radiográfico, observaram-se áreas radiolúcidas irregulares, com limites difusos, em toda a extensão do processo alveolar da maxila e na região posterior esquerda da mandíbula, relacionadas às imagens de alvéolos dentários (figura 3). A contagem de leucócitos encontrava-se em 24.000/



**Figura 1.** Áreas de tecido ósseo exposto e necrótico no rebordo alveolar superior.

$\mu\text{l}$ , a de neutrófilos segmentados em  $19.920/\mu\text{l}$  (83%) e a de bastonados em  $240/\mu\text{l}$  (1%). A partir do diagnóstico de osteonecrose, o uso do bisfosfonato foi interrompido. O tratamento instituído foi antibioticoterapia, por via oral, com clindamicina, bochechos com clorexidina e uso tópico de iodopovidona. Nas consultas subseqüentes, observou-se regressão significativa da halitose e diminuição das áreas de tecido ósseo exposto. A paciente segue em tratamento.



**Figura 2.** Áreas de tecido ósseo exposto e necrótico na mandíbula.



**Figura 3.** Exame radiográfico mostrando áreas radiolúcidas irregulares, com limites difusos, em toda a extensão do processo alveolar da maxila e na região posterior esquerda da mandíbula.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente de 74 anos, gênero feminino, foi encaminhada pela Cirurgiã-Dentista ao Serviço de Estomatologia. Os motivos da consulta eram três lesões dolorosas com secreção purulenta, localizadas na mandíbula, cujo início associava-se à instalação de uma prótese dentária parcial removível, quatro meses antes da consulta inicial. A paciente relatou câncer da mama e metástase óssea tratados com rádio e quimioterapia.

Os medicamentos usados regularmente eram diclofenaco, codeína e bisfosfonato endovenoso uma vez ao mês. Ao exame físico, observaram-se três áreas de tecido ósseo necrótico exposto na mandíbula, com diâmetros de 1 cm cada, sendo duas do lado esquerdo e uma do lado direito. Ao exame radiográfico, foram observadas discretas áreas radiolúcidas nas regiões das lesões relatadas. A paciente já havia realizado biópsia do tecido exposto, cujo diagnóstico histopatológico foi osteomielite e tecido ósseo necrótico, com presença de actinomicetos. Os exames hematológicos apontavam anemia, VSG (velocidade de sedimentação globular) em  $124\text{mm}/1\text{h}$ , cálcio sérico em  $7,8\text{mg}/\text{dl}$  e fosfatase alcalina em  $140\text{U}/\text{L}$ , estando os demais exames dentro dos padrões da normalidade. O tratamento instituído foi antibioticoterapia com ciprofloxacina sistêmica e uso tópico de colutório à base de clorexidina.

## DISCUSSÃO

Na série de casos de Ruggiero et al (2004),<sup>6</sup> 74,6% dos pacientes usaram pamidronato e 36,5%, zoledronato. Outra série de casos que mostra a maior frequência de uso do pamidronato é a de Marx (2003)<sup>5</sup>, 67% contra 33% de usuários de zoledronato. Mesmo sendo os dois pacientes deste artigo usuários de zoledronato, ressalta-se a necessidade de estudos para observar se o fato de haver maior frequência de osteonecroses avasculares durante a utilização de pamidronato se deve a sua maior frequência de uso, a um maior risco ou, ainda, se os pacientes aos quais esse fármaco é administrado têm maior propensão à doença.

A realização de exodontias ou cirurgias dento-alveolares, previamente ao desenvolvimento da osteonecrose, em pacientes sob terapia com bisfosfonatos foi relatada em 86% dos casos<sup>6</sup> e 78%<sup>5</sup>. Também em outros estudos, esse fato foi relatado<sup>1,2,4,7</sup>. Uma das pacientes do presente estudo relatou história de exodontia recente; a outra relatou ter instalado uma prótese dentária parcial removível previamente ao surgimento das lesões, o que sugere que traumas à mucosa também constituam fator desencadeante da osteonecrose.

Alguns autores<sup>1,3,7</sup> salientam o uso de corticoterapia por parte dos pacientes de seus estudos, sendo este um possível fator associado à osteonecrose<sup>20</sup>. É preciso considerar que os pacientes relatados no presente trabalho utilizavam diversos outros fármacos além dos bisfosfonatos. Entretanto, não há relatos, na literatura, de associações desses outros fármacos com osteonecrose. Além disso, a ação dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo os aponta como os principais responsáveis pelas lesões.

A incidência da osteonecrose, em qualquer sítio, é

relatada como quatro vezes maior em pacientes com câncer do que na população em geral<sup>20</sup>. Faz-se necessário investigar se essa maior incidência se deve à condição geral do paciente, à alteração de seu metabolismo ósseo, à radioterapia ou ao uso de algum medicamento em particular. Tal investigação deve considerar, entretanto, o fato de que pacientes não portadores de câncer, que foram submetidos ao tratamento com bisfosfonatos para osteoporose, também desenvolveram osteonecrose maxilar<sup>6</sup>.

Relatos ou mesmo séries de casos não têm o poder de gerar evidências que comprovem a associação entre bisfosfonatos e osteonecrose em pacientes que tenham sofrido exodontia ou intervenção cirúrgica em tecido ósseo dos maxilares. Por outro lado, o desenho experimental para classificação da droga como fator de risco, não seria possível, devido à necessidade de um ensaio clínico randomizado controlado. Portanto, observa-se a necessidade de estudos que classifiquem o uso dos bisfosfonatos como sendo ou não indicador de risco para osteonecrose em pacientes submetidos a exodontias ou procedimentos cirúrgicos que envolvam manipulação de tecido ósseo<sup>21</sup>.

A associação dos bisfosfonatos com as lesões de osteonecrose também é dificultada pelo fato de os pacientes utilizarem uma grande quantidade de fármacos, terem outras doenças sistêmicas associadas ou terem realizado radioterapia. Saliencia-se, ainda, a necessidade de cautela na busca de informações que especulam a relação de um fármaco com um novo efeito adverso, devido à inexistência de uma padronização da terminologia, podendo esta se tornar um fator complicador, uma vez que o efeito é referido por nomes distintos pelos diferentes autores.

O fato dos bisfosfonatos terem sido empregados no tratamento da necrose óssea avascular de quadril<sup>19</sup> parece contraditório. Porém, o mecanismo de ação da droga, que inibe a ação de reabsorção dos osteoclastos, aumenta o nível de apoptoses dos mesmos e diminui as apoptoses de osteoblastos e osteócitos, pode prevenir a reabsorção óssea progressiva do tecido necrótico. A diferença crucial para a osteonecrose maxilar é o sítio anatômico afetado, estando a maxila e a mandíbula em contato direto com a cavidade bucal quando de sua manipulação e sujeitas, assim, a processos infecciosos. Uma vez estabelecidos, esses processos dificilmente serão contidos pelas defesas do paciente que apresenta alterações do metabolismo ósseo causadas pelos bisfosfonatos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de pacientes portadores de osteonecrose induzida por bisfosfonatos tem sido amplamente

discutido. Por tratar-se de uma condição nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. Na literatura, há relatos de ressecções ósseas marginais ou segmentares, seqüestrotomia, uso de oxigênio hiperbárico e antibioticoterapia. É importante considerar a possibilidade de substituição do medicamento, porém o estado geral do paciente, seu bem-estar e a relação risco-benefício devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar.

O perigo maior parece residir no fato de que a osteonecrose maxilar é uma conseqüência nova e ainda pouco conhecida do uso dos bisfosfonatos, medicamentos amplamente utilizados. A inclusão de informações mais específicas sobre essa complicação potencial na bula dos medicamentos, bem como o alerta aos profissionais envolvidos são atitudes importantes que não podem ser negligenciadas. Ainda, o emprego de critérios de avaliação odontológica semelhantes àqueles aplicados a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço seria de grande valia. A realização do tratamento odontológico necessário, previamente ao início da terapia com bisfosfonatos, a instrução de higiene bucal e um rigoroso acompanhamento clínico podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenir o desenvolvimento da osteonecrose maxilar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida JP, Soares AL, Pinheiro MC, Perez DEC, Prado JD, Alves FA. Osteonecrose de maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 79-80.
2. Martins MAT, Curi MM, Cossolin GSI, Bufarah HB, Sênedá LM. Lesão bucal decorrente de tratamento oncológico: osteomielite de Mandíbula pelo uso de bisfosfonados (Zometa). Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 15-6.
3. Pereira CM, Fregnani ER, Corrêa MEP, Gonçalves JAF, Souza CA. Osteonecrose intra-oral induzida por drogas em paciente portador de mieloma múltiplo. Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 73.
4. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular Bone Necrosis. J Clin Oncol. 2003;21:4253-4.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-8.
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosemberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:527-34.

7. Gil RA, Araújo BCB, Pires FR. Necrose avascular de mandíbula por bisfosfonatos. *Rev Bras Oncologia Clínica*. 2004;1:25-6.
8. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98:259-60.
9. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnosis uses. *J Periodontol*. 2002;73:813-22.
10. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
12. Santini D, Vespasiani GU, Vicenzi, B, Picardi A, Vazaturo F, La Cesa A, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol*. 2003;14:1468-76.
13. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*. 2002; 62:6538-44.
14. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
15. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
16. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
17. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
18. Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization: a bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:19.
19. Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR. Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology*. 2002; 41:346-7.
20. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1238-9.
21. Nunn, ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol*. 2000 2003; 32:11-23.