

O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos

Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral

CESAR A. MIGLIORATI, D.D.S., M.S., Ph.D.;
JEFFREY CASIGLIA, D.M.D.; JOEL EPSTEIN, D.M.D.,
M.S.D., F.R.C.D.(C.); PETER L. JACOBSEN, Ph.D.,
D.D.S.; MICHAEL A. SIEGEL, D.D.S., M.S.;
SOOK-BIN WOO, D.M.D.

Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral aliada ao tratamento do cancro: a osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB). Os nossos objectivos, nesta tomada de posição, são elucidar a comunidade dentária sobre os bifosfonatos, os medicamentos associados a esta complicação oral; a população de pacientes em risco

A prevenção da osteonecrose associada aos bifosfonatos é a melhor forma de abordagem desta complicação.

e as doenças a serem tratadas com este tipo de fármacos; a apresentação clínica das lesões orais da OAB; as linhas de orientação para o tratamento de pacientes que desenvolvem OAB; a prevenção desta complicação, baseada no conhecimento actual; e recomendações para o tratamento dentário de rotina de pacientes em terapia com bifosfonatos. Estas recomendações baseiam-se na opinião de peritos pois, até ao momento, não

estão disponíveis resultados de ensaios randomizados controlados que indiquem qualquer efeito no tratamento de pacientes e nos seus resultados. As lesões orais associadas aos bifosfonatos possuem uma aparência similar às da osteonecrose induzida por radiação. Clinicamente, surgem como ulcerações da mu-

Introdução. Este artigo diz respeito à tomada de posição sobre a osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) e ao tratamento de pacientes com cancro e/ou osteoporose com OAB ou em risco de a desenvolver, a quem estão a ser ministrados bifosfonatos.



Métodos. Os autores reviram a literatura disponível sobre esta complicação oral recentemente descrita. A informação de interesse inclui os bifosfonatos, as medicações associadas a esta complicação oral; a população de pacientes em risco de desenvolver OAB e as doenças a serem tratadas com este tipo de medicamentos; a expressão clínica destas lesões orais; as linhas de orientação para o tratamento de pacientes que desenvolvem OAB; a prevenção desta complicação com base no conhecimento disponível e as recomendações de tratamento dentário de rotina de pacientes a receber bifosfonatos.

Resultados. Existe forte evidência de que o tratamento com bifosfonatos é o elo comum em pacientes com OAB. O mecanismo biopatológico que conduz à OAB pode estar relacionado com a inibição da remodelação óssea e com a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo, causado pelos bifosfonatos. O grupo de risco inclui pacientes com mieloma múltiplo e pacientes com cancro metastático ósseo, aos quais estão a ser ministrados bifosfonatos intravenosamente, assim como pacientes que estão a tomar bifosfonatos para a osteoporose. O risco de se desenvolverem complicações parece aumentar à medida que o duração do tratamento aumenta. Não existem linhas de orientação baseadas em evidências e o tratamento clínico da complicação oral é baseada na opinião de peritos.

Conclusão. A prevenção da OAB é a melhor forma de tratamento desta complicação. Os protocolos existentes para o tratamento de pacientes sob radioterapia ou quimioterapia podem ser utilizados até que surjam linhas de orientação específicas para a OAB.

Palavras-Chave. Osteonecrose; bifosfonatos; maxila; metástases cancerígenas; metástases esqueléticas; complicação oral; osteoporose.

cosa, com exposição do osso subjacente e são, com frequência, extremamente dolorosas.^{1,2} As lesões são persistentes e não reagem às modalidades de tratamento convencionais, tais como o desbridamento, o tratamento com antibióticos ou com oxigênio hiperbárico. A presença destas lesões complica o tratamento oral, nutricional e oncológico dos pacientes afectados.

INTRODUÇÃO

Uma revisão aos bifosfonatos. Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que tem uma grande afinidade com o cálcio. Desaparecem rapidamente da circulação, unem-se aos minerais dos ossos e concentram-se, selectivamente, em osso. Se não forem incorporados na matriz mineral dos ossos, os bifosfonatos são eliminados através da urina.³⁻⁷

Os bifosfonatos são fortes inibidores da actividade osteoclástica.⁶ Todos os compostos do bifosfonato acumulam-se, por longos períodos de tempo, na matriz óssea mineralizada. Dependendo da duração do tratamento e do bifosfonato específico prescrito, este fármaco pode manter-se anos no nosso organismo.⁸ Durante a reabsorção óssea, os bifosfonatos são libertados a partir do osso e podem ser reincorporados em osso recentemente formado ou ser fagocitados pelos osteoclastos.⁶ Este último processo resulta na perda da capacidade do osteoclasto reabsorver osso, promovendo assim a apoptose ou a morte programada de células. A reabsorção osteoclástica óssea induzida pelos osteoblastos é outra acção importante, susceptível de ser afectada pelos bifosfonatos.⁹⁻¹¹ Assim sendo, a remodelação e a deposição óssea fisiológica ficam gravemente comprometidas em pacientes a receber terapia com bifosfonatos.^{12,13} Além disso, os bifosfonatos possuem propriedades antiangiogénicas e podem ser directamente tumoricidas, tornando-os importantes agentes no tratamento contra o cancro.^{14,15}

Os bifosfonatos são usados no tratamento da osteoporose, da patologia óssea e de hipercalemia da Doença Óssea de Paget. Em pacientes com osteoporose, espera-se que os bifosfonatos consigam travar a perda óssea e aumentar a sua densidade, diminuindo o risco de fractura patológica, resultante da progressiva perda de osso.¹⁶ Os bifosfonatos são ministrados a pacientes com cancro, de forma a controlar a perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastáticas.^{3,6} Reduzem as alterações relacionadas com a parte esquelética associadas ao mieloma múltiplo (tal

como fracturas) e tumores sólidos metastáticos (tais como cancros da mama, do pulmão e da próstata) nos ossos.^{6,17-23} A decisão do clínico relativamente ao tipo de bifosfonato a usar depende do tipo de patologia médica a ser tratada e da potência do fármaco. Por exemplo, os bifosfonatos administrados oralmente são mais utilizados em pacientes com osteoporose, ao passo que os bifosfonatos injectáveis são utilizados em pacientes com cancro, que desenvolvem as primeiras lesões de metástases esqueléticas ou ósseas.

A estrutura química e a capacidade anti-reabsorptiva. Estruturalmente, os bifosfonatos assemelham-se a polifosfatos naturais (pirofosfatos) e têm demonstrado efeitos fisico-químicos similares. Está provado que a zona central do paraclorofenol é essencial na estrutura química dos bifosfonatos para a adesão à hidroxiapatite e pela afinidade para com o esqueleto.⁶ As variações químicas das cadeias laterais R¹ e R² são um dos exemplos que podem ser observados na Figura 1.

Como nos é dado a saber no Quadro 1, a presença quer de um grupo amino-terminal ou de uma cadeia lateral contendo azoto cíclico aumenta, logaritmicamente, a capacidade de reabsorção.

O MECANISMO PATOBIOLOGICO DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AO BIFOSFONATO

O mecanismo exacto que leva à indução da OAB é desconhecido. Contudo, os factores de risco foram reconhecidos e podem ser classificadas como sendo locais e sistémicos (Quadro 2).

A remodelação óssea é uma função fisiológica que ocorre em ossos normais. Ela remove os microdanos e substitui o osso danificado por tecido ósseo elástico novo.⁸ Esta função ocorre no interior de pequenos compartimentos denominados por «unidades multicelulares ósseas» (UMO).²⁴ Estas unidades são compostas por osteoblastos (células de pré-produção óssea), osteoclastos (células de reabsorção óssea) e vasos sanguíneos. Os bifosfonatos unem-se ao osso e incorporam-se na matriz óssea. Durante a remodelação óssea, o fármaco é absorvido pelos osteoclastos e incorporado no citoplasma celular, onde inibe a função osteoclástica, induzindo a morte celular apoptótica.⁴ Inibe igualmente a reabsorção osteoclástica mediada pelos osteoblastos, possuindo propriedades anti-angiogénicas.^{3,7,25} Como resultado, a regeneração óssea fica profundamente suprimida e, com o passar do tempo, o osso

começa a apresentar muito pouca remodelação fisiológica.^{8,13} O osso torna-se quebradiço e incapaz de reparar as microfracturas fisiológicas que ocorrem no esqueleto humano, aquando das actividades diárias.^{26,27} Na cavidade oral, o maxilar e a mandíbula estão sujeitos a uma sobrecarga constante devido às forças mastigatórias.¹³ Assim sendo, é de esperar que ocorram diariamente microfracturas e microdanos fisiológicos na cavidade oral. Existe a teoria de que um paciente a tomar bifosfonatos não consegue reparar os microdanos, abrindo assim caminho para a ocorrência de uma osteonecrose oral.

A necessidade de reparação e remodelação sofre um grande aumento quando existe uma infecção no maxilar ou na mandíbula e/ou quando há uma extracção. Em alguns casos de pacientes a tomar bifosfonatos, o osso é incapaz de responder a esse aumento de necessidades, devido não só à sua reduzida capacidade de

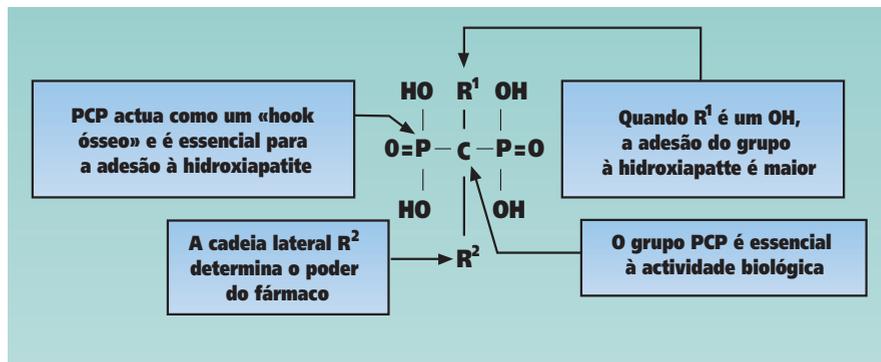


Figura 1. Estrutura química dos bifosfonatos, demonstrando que a manipulação da estrutura básica alterará a actividade biológica e o poder do fármaco. Adaptado com permissão de Harvey Whitney Books de Licata.⁶

remodelação e regeneração, mas também devido à hipovascularidade, o que resulta numa osteonecrose.^{28,29} Assim sendo, a OAB resulta de uma complexa interacção entre metabolismo ósseo, trauma local, uma necessidade acrescida de reparação óssea, infecção e hipovascularização (Figura 2).

Os pacientes aos quais estão a ser ministrados bifosfonatos intravenosamente são mais susceptíveis à OAB do que os que tomam o fármaco oralmente. Outros factores podem estar igualmente implicados, mas a extensão da sua

influência ainda tem de ser determinada. Podem ser factores sistémicos, tais como a presença de diabetes mellitus, a extensão do tumor e o estágio da doença; a extensão do envolvimento esquelético; a saúde sistémica geral do paciente; o grau de imunossupressão; a história do paciente no que diz respeito ao transplante de células estaminais; e o uso anterior e actual do paciente de outras medicações, tais como agentes quimioterapêuticos ou corticosteróides. Além disso, os pacientes com mieloma múltiplo são tratados com outros agentes antiangiogénicos como talidomida, glicocorticóides e bortezomibe.³⁰⁻³³ Factores locais de comorbilidade incluem o estado de saúde oral, a

QUADRO 1

CAPACIDADE ANTI-REABSORPTIVA DOS BIFOSFONATOS OBSERVADA EM ENSAIOS CLÍNICOS HUMANOS.*		
COMPOSTO	CAPACIDADE ANTI-REABSORPTIVA PRÉ-CLÍNICA RELATIVA	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Alquil Curto ou Cadeia Lateral de Haleta Etidronato (Didronel [†])	1	Oral (O)/ Intravenoso (IV)
Cadeia Lateral Cíclica de Cloro Tiludronato (Skelide [‡])	10	O
Grupo Aminoterminal Pamidronato (Aredia [§]) Alendronato (Fosamax [¶])	100 100-1.000	IV O
Cadeia Lateral Contendo Azoto Cíclico Risedronato (Actonel [#]) Ibandronato (Boniva ^{**}) Ácido Zoledrónico (Zometa ^{††})	1.000-10.000 1.000-10.000 ≥ 10.000	O O IV

* Adaptado de Watts.¹⁶
[†] Didronel é fabricado pela Procter & Gamble.
[‡] Skelide é fabricado pela Sanofi-Aventis.
[§] Aredia é fabricado pela Novartis Pharmaceuticals Co.
[¶] Fosamax é fabricado pela Merck, Whitehouse Station, N.J. (Em Portugal MSD)
[#] Actonel é fabricado pela Procter & Gamble. (Em Portugal pela Sanofi-Aventis)
^{**} Boniva é fabricado pela Roche Pharmaceuticals, Nutley, N.J.
^{††} Zometa é fabricado pela Novartis Pharmaceutical Co.

presença de infecção (aguda ou crónica), história de radioterapia e a presença de mieloma ou cancro metastático no local da OAB.

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS

Recentemente, os investigadores têm relatado casos de OAB na literatura dentária e médica, descrevendo pacientes com diversos tipos de cancro a receber bifosfonatos, intravenosamente, para controlar e tratar a doença metastática óssea^{29,34-53} (Quadro 3). Os pacientes utilizaram pamidronato e ácido zoledrónico. Os investigadores também apresentaram alguns casos de OAB em pacientes que tomavam doses orais de alendronato para tratar a osteoporose ou a osteopenia. O uso dos bifosfonatos parecia ser o elo de ligação em todos os casos apresentados. Alguns pacientes estavam ainda a ser tratados, concomitantemente, com esteróides.^{29,48,49}

A história clínica mais frequentemente associada a este processo é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos, duros e moles, após extracções dentárias.^{29,36,41} O trauma provocado por dispositivos protéticos foi igualmente implicado aquando do início deste processo patológico.

QUADRO 2

FACTORES DE RISCO LIGADOS À OSTEONECROSE ASSOCIADA A BIFOSFONATOS.	
EXTENSÃO DO FACTOR DE RISCO	FACTOR DE RISCO
Sistémico	Uso intravenoso de bifosfonatos, como pamidronato e ácido zoledrónico Mieloma múltiplo Cancro da mama, pulmão ou próstata, com metástases ósseas
Local	Extracções dentárias Manipulação óssea cirúrgica* Trauma causado por dentaduras Presença de infecção oral* Má saúde oral*

* Embora, possivelmente, participem no processo, os mecanismos através dos quais o fazem ainda não foram completamente identificados.

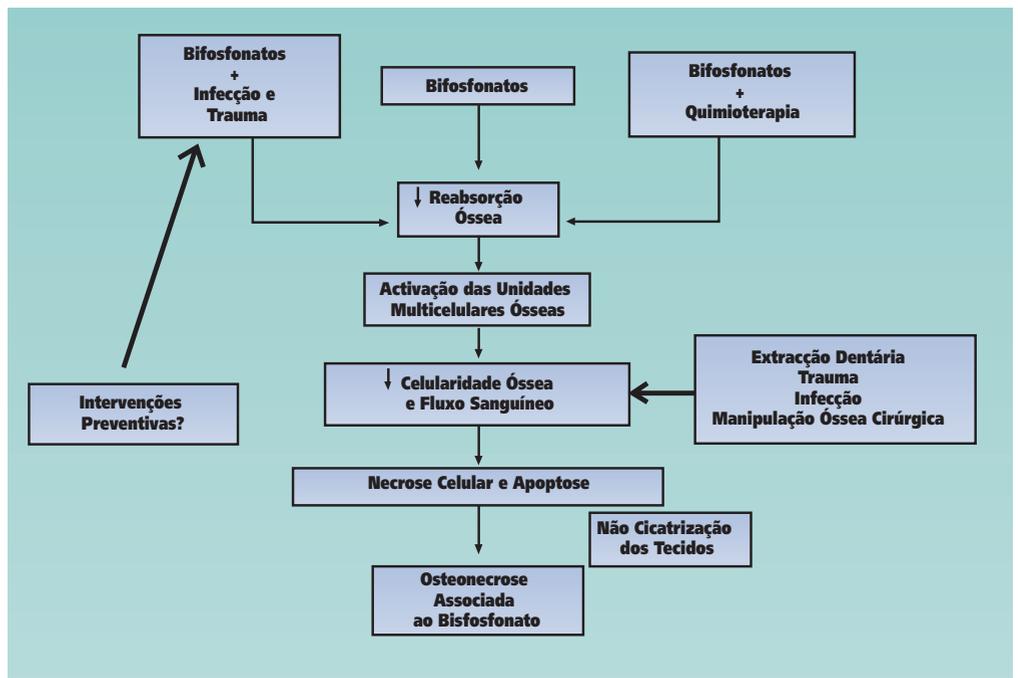


Figura 2. Modelo patobiológico para o desenvolvimento da osteonecrose associada ao bifosfonato. Os bifosfonatos, isoladamente ou em associação com uma infecção da cavidade oral, trauma ou quimioterapia sistémica, podem provocar a necrose das células e apoptose. A sequência de acontecimentos seria a diminuição da reabsorção óssea e a diminuição da activação das unidades multicelulares dos ossos, o que levaria a uma menor celularidade óssea e a uma redução do fluxo sanguíneo. Nesta situação, a remodelação óssea fica seriamente comprometida. Todas estas situações combinadas predisporiam os ossos dos maxilares à osteonecrose. Adaptado com permissão de John Wiley & Sons de Migliorati et al.²⁹

Nas fases iniciais da OAB oral, não se detectam manifestações radiográficas. Normalmente, os pacientes não apresentam sintomas, mas podem desenvolver dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar – situação secundária – após ter sido exposto ao ambiente oral. A osteonecrose é muitas vezes progressiva e pode criar extensas áreas de exposição óssea e deiscência.

QUADRO 3

CASOS RELATADOS NA LITERATURA DE OSTEONECROSE ASSOCIADA A BIFOSFONATOS.*

AUTOR	N.º DE PACIENTES	DIAGNÓSTICO (N.º DE PACIENTES)	DOR	LOCALIZAÇÃO DA OSTEONECROSE	EXTRACÇÃO N (%)	BIFOSFONATO ENVOLVIDO	TRATAMENTO
Migliorati ³⁵	5 (sexo desconhecido)	Desconhecido	Sim	Crista Milohóide (3) Local da extracção (2)	2 (40)	Pamidronato Ácido zoledrónico	Desconhecido
Marx ³⁶	36 (sexo desconhecido)	Mieloma (18) Cancro da Mama (17) Osteoporose (1)	Sim	Mandíbula (29) Maxila (5) Ambos (2))	28 (78)	Pamidronato (24) Ácido zoledrónico(6) Ambos (6) Alendronato	Desconhecido
Wang et al ³⁸	3 (todas mulheres)	Cancro da mama; Diabetes e trombose venosa profunda (1)	1 em 3 tinha dor	Mandíbula (1) Maxila (2), ambas com fistula oroantral	2 (67)	Pamidronato Muitos outros agentes	Extracção Descorticação Desbridamento
Ruggiero et al ⁴¹	63 (18 homens, 45 mulheres)	Mieloma (28), Cancro da Mama (21), Cancro metastático (7), Osteoporose (7)	Sim	Mandíbula (40) Maxila (24) (um paciente tinha cancro em ambas as localizações) 25 % dos pacientes tinha cancro bilateral	54 (86)	Pamidronato, Ácido ziledrónico, Alendronato Continuam a quimioterapia	Sequestrotomia (45) Resecção (10) Maxilectomia (6) Terapia com Oxigénio hiperbárico (TOH) (2)
Bagan et al ⁴⁸	10 (2 homens, 8 mulheres)	Mieloma (4) Cancro da Mama (6)	Sim	Mandíbula (10) Maxila (5) (5 pacientes tinham ambos) 2 pacientes com fistulas	7 (70)	Pamidronato Ácido zoledrónico Muitos outros agentes	Desconhecido
Vanunucchi et al ³⁷	1 (homem)	Mieloma	Sim (trismo)	Mandíbula	Desconhecida	Ácido zoledrónico	TOH (sem sucesso) Clohexidina e antibióticos (reduziu os sintomas)

Continua na próxima página

Quando os tecidos estão gravemente afectados, os pacientes podem queixar-se de dor intensa e falta de sensibilidade (parestesia). Isto pode ser indicativo de compressão do nervo periférico (Figuras 3 e 4).

Em pacientes que desenvolveram OAB espontaneamente, a queixa inicial mais comum é a presença súbita de desconforto intraoral e de rugosidades que podem progredir até traumatizar os tecidos moles orais que rodeiam a área do osso necrosado. Assim sendo, o diagnóstico da OAB é baseado na história dentária e médica de cada paciente, assim como na observação de

sinais e sintomas clínicos deste processo patológico.

Apesar de já terem sido publicadas diversas séries de casos desta complicação associada a medicamentos, ainda não existem estratégias de tratamento uniformes documentadas que forneçam resolução e cura da OAB.⁴¹ De facto, muitos casos apresentaram fracos resultados, apesar da terapia, progredindo para uma extensa deiscência e exposição do osso.^{41,48} As estratégias de tratamento incluíram desbridamento cirúrgico local, curetagem óssea, irrigação local com antibióticos e terapia com oxigénio hiperbárico. Não obs-

QUADRO 3

CASOS RELATADOS NA LITERATURA DE OSTEONECROSE ASSOCIADA A BIFOSFONATOS (CONT.)

AUTOR	N.º DE PACIENTES	DIAGNÓSTICO (N.º DE PACIENTES)	DOR	LOCALIZAÇÃO DA OSTEONECROSE	EXTRACÇÃO N (%)	BIFOSFONATO ENVOLVIDO	TRATAMENTO
Migliorati et al ³⁰	18 (14 mulheres, 4 homens)	Mieloma (3), Cancro da mama (10), Cancro da próstata (1), Cancro dos ovários (1) Osteoporose (1)	Sim	Mandíbula e Maxila	6 (33)	Pamidronato, Ácido zoledrónico, Alendronato Continuum quimioterapia	Sequestrotomia, Antibioterapia, Lavagens Retalho periodontal
Lugassy et al ⁴²	3 (2 homens, 1 mulher)	Mieloma (3)	Sim (trismo)	Mandíbula	1 (33)	Pamidronato Ácido zoledrónico Continuum quimioterapia	TOH (bem sucedida) Sequestrotomia, alveoloplastia
Purcell e Boyd ⁴⁷	13 (7 homens, 6 mulheres)	Mieloma (3) Cancro da mama (5), Cancro da próstata (4), Osteoporose (1)	Sim	Mandíbula Maxila	5 (38)	Pamidronato Ácido zoledrónico Alendronato	Desconhecido
Melo e Obeid ⁴⁶	1 (mulher)	Cancro da mama	Não	Maxila	1 (100)	Ácido zoledrónico Continua quimioterapia	Desbridamento
Schirmer et al ⁴⁹	6 (4 homens, 2 mulheres)	Mieloma (4) Cancro da mama (2)	Desconhecida	Maxila Mandíbula	Desconhecida	Não especificados Continua a quimioterapia	Desbridamento Antibióticos
Viale e Lin ⁵²	1 (mulher)	Cancro do pulmão (1)	Sim	Mandíbula	0	Ácido zoledrónico	Antibiótico bochechos de colutórios
Maerevoet et al ⁵¹	9 (sexo desconhecido)	Mieloma (4) Cancro da mama (5)	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Ácido zoledrónico Pamidronato	Desconhecido
Sarathy et al ⁵³	2 (homens)	Cancro da próstata (2)	Sim	Mandíbula Maxila	0	Ácido zoledrónico Pamidronato	Desbridamento Antibióticos
Ficarra et al ⁵⁴	9 (3 homens, 6 mulheres)	Mieloma (3) Cancro da mama (3), Cancro da próstata (1), Cancro do pulmão (1), Linfoma não-Hodgkin (1)	Sim	Mandíbula (9) Maxila (2) (2 pacientes tinham cancro em ambas as localizações)	9 (100)	Ácido zoledrónico Pamidronato	Desbridamento Antibióticos

* Não inclui casos de resumos.

tante, nenhuma destas modalidades terapêuticas provou ser bem sucedida. Desta forma, a incapacidade de tratar lesões de OAB compromete o tratamento oral, nutricional e oncológico dos pacientes afectados. A prevenção desta situação é de suma importância nestes pacientes, para que possam receber as terapias anti-cancerígenas tão necessárias na obtenção do melhor resul-

tado possível no tratamento da sua doença neoplásica.

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

O tratamento de pacientes a receber uma terapia com bifosfonatos oral ou intravenosamente é, por natureza, principalmente preventiva. Outras considerações de tratamento envolvem a



Figura 3 A. Paciente com mieloma múltiplo que utilizou bifosfonatos (pamidronato) e ácido zoledrónico durante anos desenvolveu diversas áreas de osteonecrose oral. A mandíbula esquerda apresentava uma grande área de osteonecrose que ficou secundariamente infectada, levando à formação de uma fístula extra-oral.



Figura 3 B. Imagem radiográfica da mandíbula apresentando osso esponjoso mosqueado.

modificação do plano de tratamento dentário de um paciente que se encontra a tomar medicação com bifosfonatos, assim como a instituição de um protocolo de tratamento para o paciente dentário que desenvolva OAB.

Medidas preventivas. A OAB é uma complicação oral recentemente documentada, pelo que ainda não foram identificadas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes. Os autores de uma série de casos, com 63 pacientes,⁴¹ relataram terem utilizado diversos protocolos de tratamento, na expectativa de tratarem a OAB. As modalidades de tratamento incluíram desbrida-

mento mínimo sob anestesia local, sequestrectomias cirúrgicas major, ressecções marginais e segmentares, maxilectomias (completas ou parciais), e terapia com oxigénio hiperbárico. Apesar da presença de osso vascularizado nas margens cirúrgicas, não ocorreu cicatrização em nenhum dos pacientes tratados neste estudo.⁴¹ Por esta razão é que as medidas preventivas são muito importantes. Até que estudos futuros sobre a OAB forneçam informação sobre protocolos de tratamento eficazes, a melhor opção é a prevenção, com o médico dentista e outros clínicos a trabalharem em conjunto.

Todos os pacientes que vão iniciar uma terapia intravenosa com bifosfonatos devem ser observados previamente por um médico dentista. Pacientes a quem tenham sido ministrados bifosfonatos orais durante os últimos três meses devem igualmente submeter-se a uma avaliação dentária. Ironicamente, a evidência aponta para uma baixa incidência de OAB antes dos seis meses a contar do início da terapia com bifosfonato. Assim sendo, a terapia dentária necessária pode ser ministrada a estes pacientes, antes que o risco de desenvolvimento da OAB aumente.

A informação médica que o médico dentista deve obter do paciente e do médico assistente inclui uma revisão completa de todos os diagnósticos médicos, o diagnóstico para o qual o paciente irá receber terapia de bifosfonato, a história do tratamento de cancro e das complicações orais associadas a esse tratamento, a toxicidade esperada resultante do regime de tratamento em vigor, uma análise de sangue completa, o tipo de bifosfonato que vai ser usado e o protocolo de administração (incluindo a duração prevista da terapia). Esta informação médica irá guiar o médico dentista no estabelecimento de um plano de tratamento dentário baseado nas actuais necessidades dentárias do paciente, assim como na sua saúde em geral.

Recomenda-se que os médicos dentistas sigam as linhas de orientação existentes, para uma consulta dentária de prevenção das complicações orais da terapia do cancro (quimioterapia, radioterapia, transplante de células estaminais pré-hematopoiéticas). A eliminação de todos os potenciais locais de infecção deve ser o principal objectivo desta consulta. O objectivo da terapia será o de alcançar uma boa saúde oral e dentária, de modo a que, durante a fase activa da terapia com bifosfonatos, só sejam necessárias consultas espaçadas de três a seis meses para

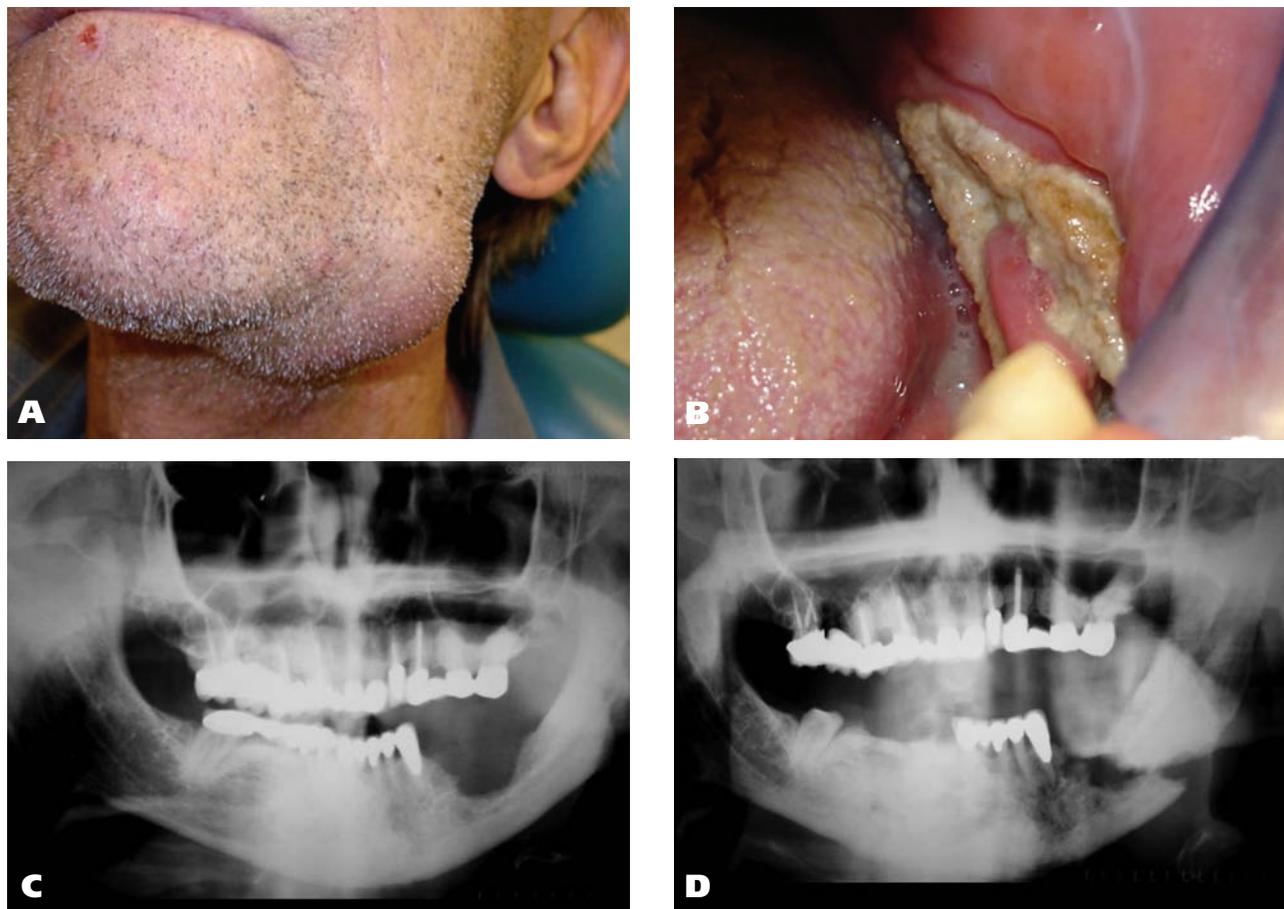


Figura 4. Paciente com mieloma múltiplo que utilizou pamidronato e ácido zoledrónico, durante pelo menos quatro anos. Este paciente deu entrada de emergência na clínica com grande edema e dor no lado esquerdo da mandíbula (A). Palpação na área era sugestiva de fratura. O exame intraoral revelou uma extensa área de osteonecrose (B) e as radiografia panorâmicas (C e D) mostram a mesma área da mandíbula num espaço de seis meses, em que a osteonecrose progrediu para fratura. A fratura foi cirurgicamente estabilizada. Confirmou-se a presença de um plasmocitoma na área (D). O paciente encontra-se agora a fazer uma terapia de oxigénio hiperbárico, como preparação para a radioterapia. Fotos reproduzidas com permissão do Doutor Steven I. Kaltman, Universidade de Nova Southeastern, Fort Lauderdale, Fla.

manutenção da higiene. Nesta consulta deve acontecer o seguinte:

- Deve ser realizado um exame exaustivo, extra e intraoral. Uma série radiográfica completa e uma radiografia panorâmica irão auxiliar no diagnóstico de cárie e de doença periodontal, na avaliação de terceiros molares e na identificação de cancro metastático ou outra patologia óssea.
- O estado de saúde periodontal deve ser determinado e deve ser instituída a terapia adequada. É importante a eliminação de bolsas para reduzir a acumulação de placa, minimizar a inflamação periodontal crónica e as infecções periodontais agudas.
- A extracção de dentes deve ser efectuada logo que possível.
- A medicina dentária restauradora deve ser empreendida a fim de eliminar cáries e restaurações deficientes. As coroas e os trabalhos de

prótese fixa mais extensos podem não ter indicação em alguns pacientes. As próteses removíveis devem ser avaliadas no que respeita a adaptação, estabilidade e oclusão. Devem ser feitos os ajustes necessários.

- A profilaxia deve ser executada, assim como devem ser dadas instruções para a higiene oral. O paciente deve, igualmente, receber informação sobre OAB e ficar consciente dos primeiros sinais de desenvolvimento deste problema. Assim que o tratamento dentário activo termine, devem agendar-se consultas periódicas de acompanhamento, a fim de reforçar a importância da manutenção da higiene oral e para proceder a um novo exame.

Orientação do tratamento dentário em pacientes com OAB. A seguir são apresentadas recomendações para o tratamento dentário de pacientes com lesões de OAB.

— Podem ser prestados cuidados restauradores de rotina. Se necessário pode usar-se anestesia local. Devem ser feitas raspagem e profilaxia de forma tão atraumática quanto possível, com cuidados redobrados para os tecidos moles.

— Evitar, se possível, exodontias, a menos que o dente apresente uma mobilidade de grau 3 ou superior. As exodontias devem ser feitas o mais atraumaticamente possível. Os pacientes devem ter um acompanhamento semanal, durante as primeiras 4 semanas após a extracção dentária. E, de seguida, mensalmente, até os alvéolos estarem completamente fechados e cicatrizados. Se houver indicação para o uso de antibiótico, a amoxicilina (isolada ou em combinação com clindamicina) pode ajudar a reduzir a incidência de infecção local.

— Dentes extensamente cariados devem ser considerados para tratamento endodôntico. Devem ser preparados como apoios para sobredentaduras. A coroa deve ser cortada junto à margem gengival. Isto é particularmente importante em pacientes nos quais uma exodontia prévia tenha resultado em OAB. Nestes pacientes, a extracção deve ser evitada sempre que possível.

— A área da OAB deve ser tratada apenas com o objectivo de eliminar as arestas aguçadas do osso passíveis de traumatizarem os tecidos moles. Isto é de especial importância quando a porção lingual do arco mandibular posterior está envolvido. Se necessário, pode efectuar-se um desbridamento superficial, para eliminar áreas que poderiam, no futuro, traumatizar tecidos adjacentes. Os clínicos deviam acompanhar estes pacientes, a cada 2 a 3 semanas, para reavaliar as áreas e para se certificarem que não começam a supurar. Se a área à volta do osso exposto exibir eritema doloroso, supuração e/ou trajecto fistuloso, o paciente deve ser tratado com antibióticos até essas zonas recuperarem. A cultura microbiológica e os testes de sensibilidade podem ser úteis; contudo, o profissional clínico deve ter em conta que os resultados das culturas nem sempre garantem uma etiologia microbiológica, uma vez que a flora oral hospedeira também pode colonizar a superfície óssea necrótica. O uso de um colutório com clorhexidina, 3 ou 4 vezes por dia, é igualmente recomendado para reduzir a carga bacteriana e a colonização.

Uma abordagem cirúrgica, com o objectivo de remover o osso necrótico e de fechar o local com mucosa saudável, pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo, que requerem um transplante hematopoiético de células

estaminais. Num paciente com osso necrótico exposto, o risco de ser submetido a quimioterapia de dose alta, como preparação para o transplante, é pouco claro. A área necrosada pode actuar como uma porta de entrada para as bactérias; pode traumatizar os tecidos moles adjacentes e causar ulceração, criando outra porta para a contaminação bacteriana. Além disso, a manipulação cirúrgica pode não levar ao encerramento da área necrótica, acabando antes por aumentar a destruição óssea e a deiscência. Se for necessário um procedimento cirúrgico, os pacientes devem ser informados dos possíveis riscos e benefícios. O papel da terapia com oxigénio hiperbárico para o tratamento da OAB ainda não é actualmente conhecido.

— Dispositivos moles em vinil ou obturadores podem ajudar a cobrir o osso necrótico exposto, de forma a prevenir traumas futuros nos tecidos moles. Estes dispositivos não devem apoiar-se nos tecidos necróticos. A porção interior das abas deve ser aliviada para não exercer pressão nos tecidos doentes, mas deve servir como barreira de protecção. Assim sendo, estes dispositivos não devem ser utilizados durante a mastigação.

— Qualquer dispositivo protético existente deve ser reavaliado para nos assegurarmos de que está bem adaptado. Recomenda-se o rebasamento das próteses com um material mole, para promover uma melhor adaptação e para minimizar o trauma dos tecidos moles assim como os pontos de pressão.

— As infecções odontogénicas devem ser tratadas agressivamente com antibióticos sistémicos. Sempre que possível, recomenda-se a identificação dos microrganismos responsáveis e respectivo antibiograma. Se utilizarmos uma terapia empírica, apesar de a penicilina ser o antibiótico de eleição em Medicina Dentária, a amoxicilina e/ou a clindamicina oferecem uma maior penetração óssea e um maior espectro de cobertura.

Tratamento dentário de rotina em pacientes a fazerem bifosfonatos. O tratamento dentário de rotina em pacientes a fazerem bifosfonatos é um desafio. Não existem estudos científicos que apoiem as recomendações específicas no que respeita a saber se o uso de bifosfonatos a pacientes que estão em tratamento dentário os coloca em risco de desenvolverem OAB. Um inquérito recente, feito através da Internet,⁵⁴ avaliou a incidência de OAB em 1203 pacientes a receberem bifosfonatos por via intravenosa, para o tratamento de mieloma (904) ou cancro da mama (209). Os pacientes foram agrupados

por idades, sexo, diagnóstico, tipo e duração do tratamento com bifosfonato, pela presença de uma série de problemas dentários e tratamento dentário. Dos 904 pacientes com mieloma, 62 tinham diagnóstico de OAB e 54 apresentavam indícios, considerados suspeitos, de início de OAB, resultando num total de 116 dos 904 pacientes (12,8 %). Dos pacientes com cancro da mama, 13 tinham diagnóstico de OAB e 23 tinham indícios suspeitos, para um total de 36 (12%). O mesmo estudo⁵⁰ avaliou o tempo para o início da OAB em pacientes a receber ácido zoledrónico ou pamidronato. Com dados avaliados aos 36 meses, os investigadores estimaram que 10% dos pacientes a tomar ácido zoledrónico e 4% dos que tomavam pamidronato desenvolveram OAB. Além disso, o tempo médio para o aparecimento de OAB era de 18 meses para pacientes a fazerem terapia de ácido zoledrónico e de 6 anos para pacientes a receberem terapia de pamidronato. Este estudo mostrou que 81% dos pacientes com mieloma e 69% dos pacientes com cancro da mama que desenvolveram OAB tinham uma doença dentária subjacente, tal como uma infecção, ou tinham efectuado uma exodontia, quando comparados com 33% dos pacientes que não desenvolveram OAB. Outro estudo na Europa relatou que a percentagem de casos com OAB em 194 pacientes com mieloma múltiplo e cancro da mama tratados com ácido zoledrónico era de 4,6%.⁵¹

O papel do alendronato administrado oralmente. Detectaram-se apenas alguns casos de OAB em pacientes a receberem alendronato e é pouco claro se esses pacientes tinham outros factores de ordem sistémica ou de comorbilidade local.^{29,36,41} Também se questiona a viabilidade de implantes dentários em pacientes a tomar alendronato para a osteoporose. O risco de desenvolvimento da OAB após exodontias, colocação de implantes e procedimentos cirúrgicos, periodontais ou outros, em pacientes a tomar bifosfonatos orais, tal como o alendronato, é desconhecido. A duração do efeito fisiológico destas drogas é variável. A evidência mostra que a supressão grave de remodelação óssea pode ocorrer durante uma terapia com alendronato a longo prazo¹³ e que a reabsorção óssea, assim como os marcadores de formação, podem manter-se suprimidos durante o tempo em que o paciente estiver a fazer a medicação.^{8,12} Actualmente, parece que a incidência de manifestações de OAB em pacientes a tomar alendronato para a osteoporose é baixa.

Descontinuação da terapia com bifosfonatos. Não existem provas científicas que apoiem a descontinuação da terapia de bifosfonatos como forma de promover a cicatrização dos tecidos ósseos necrosados na cavidade oral. A descontinuação da terapia pode ser discutida com o oncologista que prescreveu o bifosfonato ao paciente. Devem ter-se em consideração os riscos e benefícios da descontinuação. A semi-vida dos bifosfonatos intravenosos é de vários anos. Dessa forma, a cessação da terapia de bifosfonatos por alguns meses pode ter um efeito mínimo no bifosfonato que já se incorporou nos ossos. Contudo, outros efeitos dos bifosfonatos, tal como a actividade anti-angiogénica, podem ser reduzidos, o que pode ajudar à cicatrização da mucosa suprajacente. Não é certo que, se interrompermos a terapia com bifosfonatos durante alguns meses, iremos aumentar ocorrências relacionadas com o esqueleto, tais como fracturas da coluna vertebral. Até serem apresentados estudos, as instituições irão, provavelmente, criar as suas próprias políticas, baseadas nas suas experiências e no seu universo de pacientes.

O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA

É imperativo que o médico dentista generalista e o especialista, assim como outros profissionais médicos, se familiarizem com esta situação.⁵²⁻⁵⁴ É, igualmente, importante que os médicos dentistas recolham a história médica e medicamentosa de cada paciente. Os médicos dentistas devem documentar, cuidadosamente, qualquer história de cancro tratado com bifosfonatos e, se não estiverem familiarizados com a situação, contactar com outro colega médico dentista que esteja a par das medidas descritas nesta tomada de posição que podem ser prontamente instituídas. Quanto mais informação os médicos dentistas puderem obter sobre este invulgar problema, melhor poderão servir os seus pacientes no futuro. As linhas de orientação disponíveis são, maioritariamente, baseadas na experiência individual no tratamento da OAB.⁵⁵

CONCLUSÃO

À medida que é disponibilizada nova informação e que são conhecidos os resultados de ensaios clínicos prospectivos, bem estruturados, melhores linhas de orientação preventivas e protocolos de tratamento de pacientes baseados em evidências científicas serão desenvolvidos. Entretanto, a comunicação entre médicos-dentistas e médicos-oncologistas deve ser melhorada, por forma a

permitir aos pacientes tirar o máximo quer do tratamento médico, quer do dentário. A coordenação entre o cuidado médico e dentário é muito importante no estabelecimento de medidas direcionadas para a prevenção do desenvolvimento da OAB. A investigação futura deve centrar-se na compreensão dos mecanismos biopatológicos que levam ao desenvolvimento da OAB. Estudos futuros permitirão identificar factores de risco significativos, que colocam o paciente em perigo de desenvolver OAB. Uma vez que a informação disponível relativa ao risco de desenvolvimento da OAB se baseia na opinião de peritos e na experiência clínica, pacientes a receberem terapia com bifosfonatos devem ser informados da possibilidade de desenvolverem OAB após tratamento dentário de rotina. Deve chegar-se a um consenso entre o paciente, o médico dentista e o profissional clínico antes de se dar início à terapia dentária. ■

This article was translated by Revisfarma, Edições Médicas, Lda., from the original article published in *The Journal of the American Dental Association*, December 2005; Volume 136, Number 12 with the permission of American Dental Association. © 2006 American Dental Association. All rights reserved.

Dr. Migliorati, professor associado, Departamento de Ciências de Diagnóstico, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade de Nova Southeastern, 3200 S. University Drive, Fort Lauderdale, Fla. 33328 – 2018, e-mail "migliora@nova.edu". Dirigir os pedidos de re-impressão ao cuidado de Dr. Migliorati.

Dr. Casiglia, palestrante da Faculdade de Medicina Dentária de Harvard, Boston.

Dr. Epstein, professor e coordenador do Departamento de Medicina Oral e Ciências de Diagnóstico, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade de Illinois, Chicago.

Dr. Jacobsen, professor, Departamento de Patologia e Medicina, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Pacífico, São Francisco.

Dr. Siegel, professor e coordenador do Departamento de Ciências de Diagnóstico, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade de Nova Southeastern, Fort Lauderdale, Fla.

Dr. Woo, professor assistente, Departamento de Medicina Oral, Infecção e Imunidade, Faculdade de Medicina Dentária de Harvard, Boston.

1. Litonjua LA, Andreana S, Bush PJ, Tobias TS, Cohen RE. Noncarious cervical lesions and abfractions: a re-evaluation. *JADA* 2003;134:845-50.
2. Lee WC, Eakle WS. Possible role of tensile stress in the etiology of cervical erosive lesions of teeth. *J Prosthet Dent* 1984;52:374-80.
3. Grippo JO. Abfractions: a new classification of hard tissue lesions of teeth. *J Esthet Dent* 1991;3(1):14-9.
4. Grippo JO. Noncarious cervical lesions: the decision to ignore or restore. *J Esthet Dent* 1992;4 (supplement):55-64.
5. Khan F, Young WG, Shahabi S, Daley TJ. Dental cervical lesions associated with occlusal erosion and attrition. *Aust Dent J* 1999;44(3):176-86.
6. Young WG, Khan F. Sites of dental erosion are saliva-dependent. *J Oral Rehabil* 2002;29(1):35-43.
7. Piotrowski BT, Gillette WB, Hancock EB. Examining the prevalence and characteristics of abfractionlike cervical lesions in a population of U.S. veterans. *JADA* 2001;132:1694-701.
8. Kuroe T, Itoh H, Caputo AA, Nakahara H. Potential for load-induced cervical stress concentration as a function of periodontal support. *J Esthet Dent* 1999;11:215-22.
9. Rees JS. An investigation into the importance of the periodontal ligament and alveolar bone as supporting structures in finite element studies. *J Oral Rehabil* 2001;28:425-32.
10. Radlanski RJ. Morphogenic and morphological aspects of prism structure in human dental enamel. *Acta Med Dent Helv* 1997;2:86-95.
11. Goel VK, Khara SC, Ralstone JL, Chang KH. Stresses at the dentino-enamel junction of human teeth: a finite element investigation. *J Prosthet Dent* 1991;66:451-9.
12. Gasperis D. Micromorphometric analysis of cervical enamel structure of human upper third molars. *Arch Oral Biol* 1995;40:453-7.
13. Theunissen HM, van Dijk JW, Jongebloed WL, Groeneveld A. The mineral content of human enamel studied by polarizing microscopy, microradiography

and scanning electron microscopy. *Arch Oral Biol* 1983;28:797-803.

14. Wilson AD, McLean JW. Clinical uses. In: *Glass-ionomer cements*. Chicago: Quintessence; 1988:131-9.
15. Matis BA, Cochran M, Carlson T. Longevity of glass-ionomer restorative materials: results of a 10-year evaluation. *Quintessence Int* 1996;27:373-82.
16. Neo J, Chew CL, Yap A, Sidhu S. Clinical evaluation of tooth-colored materials in cervical lesions. *Am J Dent* 1996;9(1):15-8.
17. Brackett WW, Browning WD, Ross JA, Gregory PN, Owens BM. 1-year clinical evaluation of Compoglass and Fuji II LC in cervical erosion/abfraction lesions. *Am J Dent* 1999;12:119-22.
18. Pelka M, Ebert J, Schneider H, Kramer N, Petschelt A. Comparison of two- and three-body wear of glass-ionomers and composites. *Eur J Oral Sci* 1996;104(2 part 1):132-7.
19. Duke ES, Lindemuth JS. Polymeric adhesion of dentin: contrasting substrates. *Am J Dent* 1990;3:264-70.
20. Duke ES, Lindemuth JS. Variability of clinical dentin substrates. *Am J Dent* 1991;4:241-6.
21. Gladys S, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Evaluation of esthetic parameters of resin-modified glass-ionomer materials and a polyacid-modified resin composite in class V cervical lesions. *Quintessence Int* 1999;30:607-14. Erratum in: *Quintessence Int* 1999;30:845.
22. McLean JW, Nicholson JW, Wilson AD. Proposed nomenclature for glass-ionomer dental cements and related materials. *Quintessence Int* 1994;25:587-9.
23. Wakefield CW, Kofford KR. Advances in restorative materials. *Dent Clin North Am* 2001;45(1):7-29.
24. Meyer JM, Cattani-Lorente MA, Dupuis V. Compomers: between glass-ionomer cements and composites. *Biomaterials* 1998;19:529-39.
25. Triana R, Prado C, Garro J, Garcia-Godoy F. Dentin bond strength of fluoride releasing materials. *Am J Dent* 1994;7:252-4.
26. Uno S, Finger WJ, Fritz U. Long-term mechanical characteristics of resin-modified glass-ionomer restorative materials. *Dent Mater* 1996;12(1):64-9.
27. Fritz UB, Finger WJ, Uno S. Resin-modified glass ionomer cements: bonding to enamel and dentin. *Dent Mater* 1996;12(3):161-6.
28. Sidhu SK, Watson TF. Resin-modified glass ionomer materials. A status report for the American Journal of Dentistry. *Am J Dent* 1995;8(1):59-67.
29. Mount GJ. Longevity in glass-ionomer restorations: review of a successful technique. *Quintessence Int* 1997;28:643-50.
30. Abdalla AI, Mahallawy SE, Davidson CL. Clinical and SEM evaluations of three compomer systems in Class V carious lesions. *J Oral Rehabil* 2002;29:714-9.
31. Bayne SC, Heymann HO, Sturdevant JR, Wilder AD, Sluder TB. Contributing co-variables in clinical trials. *Am J Dent* 1991;4:247-50.
32. Ryge G. Clinical criteria. *Int Dent J* 1980;30:347-58.
33. Council on Scientific Affairs. Acceptance Program guidelines: Restorative materials. Chicago: American Dental Association; March 1996.
34. Maneenut C, Tyas MJ. Clinical evaluation of resin-modified glass-ionomer restorative cements in cervical 'abrasion' lesions: one-year results. *Quintessence Int* 1995;26:739-43.
35. McCoy RB, Anderson MH, Lepe X, Johnson GH. Clinical success of class V composite resin restorations without mechanical retention. *JADA* 1998;129:593-9.
36. Heymann HO, Sturdevant JR, Bayne S, Wilder AD, Sluder TB, Brunson WD. Examining tooth flexure effects on cervical restorations: a two-year study. *JADA* 1991;122(5):41-7.
37. Lambrechts P, Braem M, Vanherle G. Buonocore memorial lecture: evaluation of clinical performance for posterior composite resins and dentin adhesives. *Oper Dent* 1987;12(2):53-78.
38. Powell LV, Johnson GH, Gordon GE. Factors associated with clinical success of cervical abrasion/erosion restorations. *Oper Dent* 1995;20(1):7-13.
39. Van Meerbeek B, Vargas M, Inoue S, et al. Microscopy investigations: techniques, results, limitations. *Am J Dent* 2000;13(special number):3D-18D.
40. Gladys S, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Marginal adaptation and retention of a glass-ionomer, resin-modified glass ionomers and a polyacid-modified resin composite in cervical Class-V lesions. *Dent Mater* 1998;14:294-306.
41. Powell LW, Johnson GH, Gordon GE. Factors associated with clinical success of cervical abrasion/erosion restorations. *Oper Dent* 1995;20(1):7-13.
42. Swift EJ Jr, Perdigo J, Wilder AD Jr, Heymann HO, Sturdevant JR, Bayne SC. Clinical evaluation of two one-bottle dentin adhesives at three years. *JADA* 2001;132:1117-23.
43. Barnes DM, Blank LW, Gingell JC, Gilner PP. A clinical evaluation of a resin-modified glass ionomer restorative material. *JADA* 1995;126:1245-53.
44. Ermi RB. Two-year clinical evaluation of four polyacid-modified resin composites and a resin-modified glass-ionomer cement in Class V lesions. *Quintessence Int* 2002;33:542-8.
45. Abdalla AI, Alhadainy HA, Garcia-Godoy F. Clinical evaluation of glass ionomers and compomers in Class V carious lesions. *Am J Dent* 1997;10:18-20.
46. Burgess JO, Gallo JR, Ripps AH, Walker RS, Ireland EJ. Clinical evaluation of four Class 5 restorative materials: 3-year recall. *Am J Dent* 2004;17(3):147-50.
47. Van Meerbeek B, Peumans M, Gladys S, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Three-year clinical effectiveness of four total-etch dentinal adhesive systems in cervical lesions. *Quintessence Int* 1996;27:775-84.
48. Jostad A, Mjör IA, Nilner K, Kaping S. Clinical performance of three anterior restorative materials over 10 years. *Quintessence Int* 1994;25(2):101-8.
49. de Gee AJ, van Duinen RN, Werner A, Davidson CL. Early and long-term wear of conventional and resin-modified glass ionomers. *J Dent Res* 1996;73:1613-9.
50. Gladys S, Van Meerbeek B, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Comparative physico-mechanical characterization of new hybrid restorative materials with conventional glass-ionomer and resin composite restorative materials. *J Dent Res* 1997;76:883-94.