

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO
CIRÚRGICO RADICAL EM PACIENTES
PORTADORES DE OSTEONECROSE DOS
MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
BISFOSFONATO**

RODRIGO NASCIMENTO LOPES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Lopes, Rodrigo Nascimento

Avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico radical em pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos /

Rodrigo Nascimento Lopes – São Paulo, 2012.

54p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. OSTEONECROSE ASSOCIADA A BISFOSFONATOS. 2. MAXILA/cirurgia. 3. MANDIBULA/cirurgia. 4. BISFOSFONATOS.

“In God we trust; all others must bring data.”

W. Edwards Deming

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista

Aos meus pais, Mauricio e Goretti, pelo sacrifício, dedicação
e sobretudo pelo amor incondicional.

Aos meus irmãos, Rafaela e Renan, amigos e parceiros
inseparáveis em todos os momentos.

À Simone Claudino, pela paciência, cumplicidade e amor
nesta jornada que será pra vida toda.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves** pela amizade e por guiar meus passos profissionais desde a Graduação, Residência e agora durante o Mestrado. Agradeço pela oportunidade e por confiar em meu trabalho.

Ao **Dr. José Divaldo Prado** por ser mais que um professor e amigo, mas um verdadeiro pai para mim.

Ao **Dr. André Caroli Rocha** pela amizade e por compartilhar sua experiência profissional. A ele minha admiração e gratidão.

A **Dra. Graziella Chagas Jaguar** pela amizade, por me incentivar e por fazer parte da minha formação.

Aos meus grandes amigos **Paulo André Gonçalves de Carvalho, Nilson Coelho da Silva Filho** e **Adriano Teston** pela amizade verdadeira e pelos momentos de descontração.

As minhas queridas amigas **Michele Ramos, Luana Bomfin, Flávia Bortolotto, Natalie Kelner, Ana Paula Molina** e **Aline Benevides** por fazerem parte desta jornada.

Aos residentes, pós-graduandos e integrantes do Departamento de Estomatologia, em especial, **Juscelino Gomes, Carina Magalhães, Juliana Verrone, Gabriela Rodrigues, Gustavo Rodrigues, Nathália Duarte, Juliane Piragine, Ana Paula, Luis Quiroa** e **Gabriel Kato**.

À **Suely Francisco** e à todos **Funcionários da Biblioteca**, pela disponibilidade e revisão desta dissertação.

À **Pós-Graduação**, em especial à **Ana Maria Kuninari, Luciana e Vanusa**, pelo apoio.

Aos Funcionários do **SAME** pela ajuda e presteza.

À **CAPES** pelo suporte financeiro e científico.

Aos **Meus Familiares e Amigos**.

A todos que torceram por mim.

RESUMO

Lopes RN. **Avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico radical em pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Bisfosfonatos são drogas comumente prescritas para o controle de osteoporose, tratamento de hipercalemia maligna e controle de metástases ósseas. Entretanto, recentemente alguns pacientes que receberam esta terapia têm desenvolvido osteonecrose nos ossos maxilares. O tratamento dessa alteração ainda não está elucidado e alguns casos têm evoluído de forma insatisfatória. Os tratamentos descritos variam de conservadores, como antibioticoterapia, cuidados locais e debridamentos superficiais a cirurgias radicais com remoção de todo osso afetado. Há, no entanto, poucos estudos relacionados ao sucesso do tratamento cirúrgico da osteonecrose. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta ao tratamento cirúrgico radical, em pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e determinar possíveis fatores que possam influenciar a resposta do tratamento. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo que analisou os pacientes atendidos no Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo no período de 2004 à 2010. A amostra constitui-se de 33 pacientes, os quais apresentaram 46 áreas de osteonecrose. Os resultados obtidos mostraram uma taxa de cicatrização completa de 87%. Além disto, outros 7% apresentaram melhora parcial, ou seja, controle dos sintomas e redução da área de exposição óssea, traduzindo em 94% de benefício clínico utilizando esta terapia. Entre as regiões restantes, 4% não apresentaram modificações significantes e 2% apresentaram piora em relação ao aspecto pré-operatório, sendo que estes casos localizavam-se na região posterior da mandíbula. Observamos que o número de aplicações e o tipo de Bisfosfonato não influenciaram a resposta ao tratamento cirúrgico nesta amostra. Concluimos que o tratamento cirúrgico da osteonecrose por bisfosfonatos é efetivo, apresentando índice elevado de cicatrização completa, contudo a região posterior da mandíbula pode apresentar pior resposta cicatricial.

SUMMARY

Lopes RN. **[Evaluation of response of radical surgical treatment in patients with bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Bisphosphonates are drugs commonly used for treating osteoporosis, hypercalcemia of malignancy and bone metastases. However, the administration of bisphosphonates has been associated with osteonecrosis of the jaws. The treatment of this disorder has not been elucidated and some cases shown unsatisfactory results. The treatments described vary from conservative such as antibiotics, local wound care and superficial debridements to radical surgery with removal of all affected bone. However, few studies showed the success of surgical treatment of osteonecrosis. The objective of this study was to evaluate the response of radical surgical treatment in patients with bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw and determine possible factors that might influence the treatment response. It was conducted a retrospective analysis that evaluated patients treated at Stomatology Department of AC Camargo Hospital, from 2004 to 2010. The study included 33 patients, which showed 46 areas of osteonecrosis. Complete healing rate was 87% and partial improvement (symptom control and reduction of area of exposed bone) was 7%, resulting in 94% of clinical benefit using this therapy. Among the remaining regions, 4% showed no significant changes and 2% worsened compared to preoperative aspect, these cases were located in the posterior mandible region. The number of applications and type of bisphosphonate did not influence the response of surgical treatment in this study. Our data demonstrate that surgical treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw is effective with high rate of complete healing; however, the posterior mandible region presents worst response.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical, segundo a idade.....	24
Figura 2	Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical, segundo o tipo de BF utilizado.....	26
Figura 3	Paciente portador de OMB em maxila submetido a debridamento agressivo.....	32
Figura 4	Paciente portador de OMB em mandíbula lado esquerdo e direito.....	34
Figura 5	Avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico radical nas 46 áreas de OMB.....	36
Figura 6	Boxplot do número de aplicações de BFs antes da OMB segundo desfecho do tratamento cirúrgico, entre 42 pacientes que fizeram uso de BFs endovenosos.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical, quanto à doença de base.....	25
Tabela 2	Número de aplicações e tempo total da terapia com BFs intravenosos, considerando 42 áreas de OMB.....	27
Tabela 3	Distribuição das 46 áreas de OMB de acordo com o fator desencadeante local.....	28
Tabela 4	Frequência dos sinais clínicos e sintomas nas 46 áreas de OMB.....	28
Tabela 5	Frequência das alterações radiológicas nas 46 áreas de OMB.....	29
Tabela 6	Distribuição das 46 áreas de OMB de acordo com a região anatômica.....	30
Tabela 7	Distribuição das 46 áreas de OMB entre as regiões de implantação dos dentes e o palato.....	30
Tabela 8	Complicações pós-operatórias das 46 áreas de OMB submetidas à tratamento cirúrgico radical.....	31
Tabela 9	Região anatômica afetada versus resposta ao tratamento cirúrgico da OMB.....	37
Tabela 10	Status dos 33 pacientes submetidos à tratamento cirúrgico radical para OMB.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
atm	Atmosfera
BF	Bisfosfonato
cm	Centímetro
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
J/cm²	Joule por centímetro quadrado
Khz	Kilohertz
Laser	Light amplification by stimulated emission of radiation
mg	Miligrama
nm	Nanômetro
OMB	Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos
SAME	Serviço de arquivo médico
UMO	Unidade Multicelular Óssea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1	Bisfosfonatos e osteonecrose associada aos bisfosfonatos	5
3.2	Estratégias de tratamento e resposta terapêutica.....	9
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	Caracterização do estudo	19
4.2	Crítérios de inclusão.....	19
4.3	Crítérios de exclusão.....	19
4.4	Pacientes.....	20
4.5	Coleta de dados	20
4.5.1	Bisfosfonatos.....	21
4.5.2	Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos	21
4.5.3	Tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos	22
4.5.4	Status dos pacientes	22
4.6	Análise estatística.....	22
5	RESULTADOS	24
5.1	Análise das variáveis clínicas	24
5.2	Bisfosfonato e Osteonecrose.....	25
5.3	Tratamento cirúrgico radical.....	30
5.4	Aspectos que podem influenciar a resposta ao tratamento	37
5.4.1	Região afetada pela OMB <i>versus</i> resposta ao tratamento.....	37
5.4.2	Número de aplicações de Bisfosfonato <i>versus</i> resposta ao tratamento.....	37
5.4.3	Tipo de Bisfosfonato <i>versus</i> resposta ao tratamento.....	38
5.5	Status dos pacientes	39

6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÃO	48
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 Ficha clínica

1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido dinâmico que está em constante renovação, se isto não ocorre o osso torna-se velho e morre. O ciclo de renovação óssea, conhecido como “*turnover* ósseo” é promovido pela Unidade Multicelular Óssea (UMO) e acontece aproximadamente uma vez a cada 150 dias. A UMO é composta histologicamente por osteoclastos reabsorvendo osso e por uma série de osteoblastos produzindo novo osso. Durante o processo osteoclástico, o osteoclasto libera citocinas que são depositadas na matriz orgânica não-colagênica, produzida pelos osteoblastos. Estes compostos estimulam a migração, diferenciação e produção de osteóide à partir de células tronco mesenquimais locais e circulantes (HAUGE et al. 2001; MARX 2008). Um dos principais fatores que regulam este metabolismo é o pirofosfato endógeno, um composto natural presente na circulação. Sua estrutura tridimensional lhe confere alta afinidade aos íons de cálcio, presentes na matriz óssea, entretanto, ele é facilmente degradado pela fosfatase alcalina no interior dos osteoclastos (GOYTIA et al. 2009).

O Bisfosfonato (BF) é um composto sintético análogo ao pirofosfato. Eles possuem a mesma estrutura básica, diferindo entre si apenas pela substituição da ponte F-O-F (fosfato–oxigênio–fosfato) pela ponte F-C-F (fosfato–carbono–fosfato). Esta variação química, além de fornecer ao BF alta afinidade ao osso, impede sua metabolização, pois não existem enzimas capazes de quebrar a ponte F-C-F (GOYTIA et al. 2009). Este composto desaparece rapidamente da circulação e se liga avidamente à matriz óssea mineral, onde se concentra e é capaz de inibir a função

osteoclástica. Ele atinge altas concentrações e é mantido no osso por longos períodos (CONTE e GUARNERI 2004).

Este composto foi primeiramente utilizado para aumentar a massa óssea e reduzir o risco de fratura em pacientes com osteoporose. Ele também foi utilizado para desacelerar o *turnover* ósseo em pacientes com doença de Paget e em pacientes com metástases ósseas ou hipercalemia maligna (GOYTIA et al. 2009). Apesar desta medicação não apresentar aumento na sobrevida câncer-específica, os pacientes oncológicos apresentam um aumento significativo na qualidade de vida, pois ela promove controle da dor óssea e redução da incidência de fraturas patológicas (LIPTON 2007; SAAD e LIPTON 2007).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BFs (OMB) foi descrita por MARX em 2003. Foram identificados 36 casos de exposição óssea em maxila, mandíbula ou ambos, que apresentavam sintomatologia dolorosa e não respondiam à tratamentos cirúrgicos ou medicamentosos. O único evento em comum em todos pacientes era o uso de BFs, eles receberam Pamidronato (Arédia; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) ou Ácido Zoledrônico (Zometa; Novartis Pharmaceuticals). Esta alteração representava um sério efeito colateral que até aquele momento era desconhecido.

A literatura mostra inúmeras abordagens terapêuticas medicamentosas e não-medicamentosas para o tratamento da OMB, com taxas de sucesso bastante variáveis (AGRILLO et al. 2007; FREIBERGER et al. 2007; VAN DEN WYNGAERT et al. 2009; CHEUNG e SEEMAN 2010; EPSTEIN et al. 2010; FILLEUL et al. 2010; NARONGROEKNAWIN et al. 2010; SCOLETTA et al. 2010; RIPAMONTI et al. 2011), porém, apenas recentemente foram publicados séries de casos apresentando

bons resultados com o tratamento cirúrgico (CARLSON e BASILE 2009; NOCINI et al. 2009; STOCKMANN et al. 2010; WILLIAMSON 2010; WILDE et al. 2011; BEDOGNI et al. 2011). Com isso, cabe a este estudo mostrar a experiência do Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo no tratamento cirúrgico desta complicação.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- a) avaliar a resposta ao tratamento cirúrgico radical, em pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos;
- b) determinar possíveis fatores que possam influenciar a resposta do tratamento realizado.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BISFOSFONATOS E OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BISFOSFONATOS

Os vários tipos de BFs, aprovados para uso clínico, se diferem basicamente por alterações estruturais em sua cadeia lateral, denominada R-2. Eles podem ser divididos em dois subgrupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio na cadeia R-2, sendo que a sua presença claramente aumenta a potência da droga, ou seja, a eficiência na inibição da reabsorção óssea (GOYTIA et al. 2009). Os BFs não-nitrogenados (etidronato e clodronato) são transformados em análogos de ATP, que se ligam aos minerais expostos dos ossos e são reabsorvidos pelos osteoclastos. Os análogos de ATP se tornam citotóxicos quando se acumulam, o que leva a diminuição da função celular e eventualmente a apoptose dos osteoclastos. Por outro lado, os BFs nitrogenados (pamidronato, ibandronato, alendronato e ácido zoledrônico), induzem apoptose nos osteoclastos, inibindo a enzima *farnesil pirofosfato sintase*, que normalmente permite a formação de dois metabólitos, o *farnesil* e o *geranilgeraniol*, que são essenciais para prenilação de proteínas na via do *mevalonato*. A prenilação é a ligação de lipídios a certas proteínas da membrana plasmática ou de membranas intracelulares, processo essencial para o tráfego de vesículas e manutenção da integridade do citoesqueleto. A ausência desse processo resulta em bloqueio ou mudança de eventos sinalizadores que levam à apoptose (LUCKMAN et al. 1998; EBETINO et al. 2011). Os BFs também agem nos

osteoblastos, estimulando a produção de inibidores e diminuindo a produção de promotores da atividade osteoblástica e do recrutamento dos osteoblastos (GOYTIA et al. 2009).

A OMB é definida como o desenvolvimento inesperado de necrose óssea, na cavidade oral, de pacientes em terapia com BFs e que não tenham história de radioterapia na região de cabeça e pescoço (MIGLIORATI et al. 2006). Segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), outras condições podem se assemelhar a OMB. Portanto, para se estabelecer um diagnóstico preciso o paciente necessita apresentar todas as características à seguir:

- 1- História ou tratamento atual com BFs;
- 2- Exposição óssea na região maxilo-facial que persiste por mais de 8 semanas;
- 3- Ausência de história de radioterapia nos maxilares (RUGGIERO et al. 2009).

No entanto, alguns autores sugerem a existência de OMB sem a presença de exposição óssea (JUNQUERA e GALLEGRO 2008; FEDELE et al. 2010).

O mecanismo exato que leva à indução da OMB ainda é desconhecido. Sabe-se que diariamente a maxila e mandíbula são expostas à ciclos extremos de forças durante a mastigação, portanto é de se esperar que ocorram muitas micro-fraturas. Também se sabe que a remodelação óssea fisiológica é fundamental para manutenção da viabilidade óssea. Assim, a interrupção desta homeostase pela inibição efetiva e excessiva da reabsorção óssea, resulta no acúmulo de micro-fraturas na matriz mineral, o que predispõe o osso à osteonecrose. Além disto, possíveis alterações no suprimento e fluxo sanguíneo, provocadas pelos BFs, associadas a procedimentos cirúrgicos e à microbiota da cavidade oral, afetam ainda mais esse sistema já comprometido. Portanto, parece que a OMB resulta de uma

complexa interação entre metabolismo ósseo, micro-danos e micro-fraturas, demanda aumentada para reparação óssea, trauma local, infecção e hipovascularização (RUGGIERO et al. 2004; MIGLIORATI et al. 2005; MARX 2008).

Pacientes que receberam BFs intravenosos claramente são mais susceptíveis a OMB do que aqueles que receberam via oral, isto porque a dose total de BF intravenoso, que não é filtrada pelos rins alcança 60 à 70%, resultando em altos níveis de concentração no osso, mesmo após poucas doses. Quando utilizados por via oral, apenas uma pequena porcentagem que é administrada é absorvida pelo intestino, resultando em uma biodisponibilidade de apenas 0,64%, da qual 30 à 40% é filtrada pelos rins, necessitando portanto, de repetidas doses para atingir o mesmo nível de concentração no osso (LASSETER et al. 2005). No entanto, devido ao grande número de pacientes recebendo BFs via oral para o tratamento da osteoporose e osteopenia, é provável que muitos clínicos encontrem em sua prática diária, pacientes com OMB (RUGGIERO et al. 2009).

Algumas morbidades associadas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da OMB, mas a extensão da sua influência ainda não foi determinada. Esses fatores incluem o diabetes mellitus, a carga tumoral, estadió da doença, extensão do envolvimento esquelético, a saúde geral do paciente, o grau de imunossupressão, história de transplante de medula óssea e o uso ou história de uso de outras medicações como quimioterápicos ou corticóides (MIGLIORATI et al. 2005).

A história clínica mais frequentemente associada ao surgimento da OMB é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos duros e moles, após extrações dentárias (MARX 2003; RUGGIERO et al. 2004). Porém ela também pode se desenvolver espontaneamente, sendo que a queixa inicial geralmente é um súbito

desconforto e presença de rugosidade na cavidade oral (MIGLIORATI et al. 2006). Outros fatores de risco locais também têm sido considerados no desenvolvimento da OMB, tais como: colocação de implantes osseointegráveis, cirurgias periodontais, a presença de acidentes anatômicos como o tórus mandibular e palatino e a linha miloióidea, além de doenças odontogênicas inflamatórias, por exemplo: abscessos dentários e periodontites (RUGGIERO et al. 2009).

A apresentação clínica típica da OMB é a presença de exposição óssea com progressão para formação de sequestro, associada com inchaço e secreção purulenta (RUGGIERO et al. 2004). A superfície necrótica apresenta bordas afiadas que podem facilmente traumatizar tecidos moles adjacentes, principalmente a borda lateral da língua, levando a ulceração e dor. Os tecidos circundantes geralmente estão inflamados e sensíveis à palpação, dificultando a manutenção de uma higiene bucal adequada (MIGLIORATI et al. 2006). Os pacientes podem desenvolver dor intensa e parestesia quando os tecidos estão infectados agudamente. Lesões avançadas em maxila podem apresentar-se como uma sinusite crônica, ocasionalmente acompanhada por uma fístula buco-sinusal. A OMB geralmente é progressiva e pode levar a extensas áreas de osso exposto (MIGLIORATI et al. 2005).

Alterações radiográficas não são evidentes até que exista envolvimento ósseo significativo. Quando presentes, alterações precoces ou tardias podem simular alterações periapicais clássicas ou osteomielite difusa, em alguns casos são observados aumento do espaço periodontal e esclerose óssea. Em pacientes com câncer pode-se levantar a suspeita de lesões metastáticas (RUGGIERO et al. 2006).

3.2 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E RESPOSTA TERAPÊUTICA

Tentativas iniciais de tratar o osso exposto apresentaram resultados imprevisíveis e frustrantes, progredindo para extensa deiscência e subsequente fratura patológica. Acreditava-se que a manipulação cirúrgica não devesse abranger o osso não-afetado, pois poderia causar uma exposição óssea ainda maior, devido à distribuição difusa do BF. Além disso, cobrir a área com retalhos muitas vezes era contraproducente, desenvolvendo fístulas ao redor dos retalhos e deiscência completa da ferida (MARX 2003; RUGGIERO et al. 2004). Assim, recomendava-se que a área de OMB fosse tratada apenas com o objetivo de eliminar bordas afiadas que traumatizam os tecidos adjacentes. Debridamentos cirúrgicos maiores deveriam ser evitados sempre que possível e se tinha em mente que os objetivos principais do tratamento eram a palição e o controle da osteomielite. Na maioria dos casos, eram utilizados antibióticos beta-lactâmicos por longos períodos ou em períodos intermitentes, bochechos com clorexidina à 0,12%, debridamentos menores de sequestros ósseos e irrigação da ferida (MIGLIORATI et al. 2005).

Em uma série com 63 casos de OMB, os pacientes foram submetidos à debridamentos menores, sob anestesia local. Entretanto, a maioria dos casos necessitou de procedimentos cirúrgicos maiores para remover todo osso envolvido. Foi relatada extrema dificuldade em se obter margens cirúrgicas com osso viável sangrante e em alguns casos, apesar da presença de osso vascularizado nas margens da ressecção, houve necrose progressiva. Sendo assim, os autores sugeriram que o tratamento cirúrgico fosse reservado para regiões de necrose que são fontes

constantes de infecção e não respondem à irrigações ou antibioticoterapia. Além disso, contraindicavam a reconstrução dos defeitos de continuidade com osso vascularizado ou enxerto livre devido à probabilidade de desenvolver necrose nas margens da ressecção (RUGGIERO et al. 2004).

A AAOMS classificou a OMB em estágios na tentativa de estabelecer estratégias de tratamento adequadas para cada caso:

- Estágio 0 – pacientes sem evidência clínica de exposição óssea, com sintomas não-específicos ou achados clínicos e radiográficos que não apresentam causas odontológicas;
- Estágio 1 – doença caracterizada por osso exposto, mas sem sintomatologia e sem qualquer evidência de infecção e inflamação;
- Estágio 2 – doença caracterizada por osso exposto associado à dor e evidência clínica de infecção;
- Estágio 3 – doença caracterizada por extensa necrose óssea, com infecções de difícil controle, refratárias ao uso de antibióticos. A presença de fístula extra-oral ou fratura patológica do osso são comuns neste estágio.

O tratamento recomendado varia de acordo com o estágio da doença. No estágio 0, o tratamento recomendado deve ser apenas sintomático, incluindo o uso de medicações para dor crônica e o uso de antibióticos, quando necessário. No estágio 1 é recomendado o uso de bochechos antissépticos, como a clorexidina à 0,12%. Para os casos do estágio 2, irrigação com antissépticos e antibioticoterapia com derivados da penicilina se mostram efetivos, no entanto, casos refratários ou resistentes podem

requerer uso prolongado de antibiótico e até mesmo antibioticoterapia intravenosa. A ressecção cirúrgica é reservada aos pacientes do estágio 3 (RUGGIERO et al. 2009).

Diversas abordagens terapêuticas para o controle da OMB foram publicadas, indo desde o tratamento conservador, através de cuidado local da área afetada (VAN DEN WYNGAERT et al. 2009), até tratamentos radicais com ressecção de todo o osso envolvido (CARLSON e BASILE 2009; NOCINI et al. 2009).

Dentre os tratamentos conservadores destaca-se o utilizado por VAN DEN WYNGAERT et al. (2009), que consistiu de bochechos com anti-séptico à base de clorexidina à 0,12 %, 3 vezes ao dia e uso intermitente de amoxicilina-clavulanato 875mg ou clindamicina 300mg, via oral, 3 vezes ao dia, durante 10 dias, seguido pela manutenção de doxiciclina 100mg, 1 vez ao dia, por no mínimo 3 semanas ou até a melhora do edema e da secreção purulenta. A resposta a este tratamento foi avaliada em 30 pacientes, sendo observada cobertura completa da área de exposição óssea pela mucosa em 53% dos casos, com um tempo médio para cicatrização completa de 20 meses. Em 37% dos pacientes as lesões permaneceram estáveis e 10% desenvolveram necrose progressiva. Debridamentos de sequestros ósseos eram realizados quando traumas aos tecidos adjacentes podiam ser evitados ou quando as arestas ósseas estavam traumatizando os tecidos moles da região.

Outra abordagem medicamentosa incluiu o uso do teraparitide, uma forma recombinante do hormônio da paratireóide. Ao contrário dos BFs que são agentes antirreabsortivos, o teraparitide tem efeito anabólico e promove diferenciação osteoblástica, resultando em aumento da formação óssea. O seu uso para o tratamento da OMB é justificado na hipótese que ele pode agir antagonicamente ao BF, estimulando a remodelação óssea e possivelmente promovendo a remoção do

osso danificado e cicatrização da área afetada. Entretanto, ele não é indicado em pacientes com metástases ósseas, o grupo mais afetado pela OMB (NARONGROEKNAWIN et al. 2010; CHEUNG e SEEMAN 2010).

A Pentoxifilina associada ao Tocoferol também foi utilizada em protocolo semelhante ao previamente utilizado para tratamento da osteorradionecrose. Esta associação foi fornecida a seis pacientes portadores de OMB, juntamente com bochechos à base de clorexidina. Antibióticos foram prescritos para 4 pacientes por apresentarem sinais de infecção ativa. Após um período de acompanhamento de aproximadamente 10 meses, foi observada uma redução média de 74% da área de exposição óssea (EPSTEIN et al. 2010).

ZIEBART et al. (2011), levantaram a hipótese do uso do *geranilgeraniol* para tratamento da OMB. Esta molécula é encontrada como um metabólito da via do *mevalonato*, gerada pela ação da *farnesil pirofosfato sintase*. Esta enzima é inibida por BFs nitrogenados, ocasionando a interrupção da via e impedindo a formação do *geranilgeraniol*. Os autores observaram em cultura de células que os BFs afetam a viabilidade celular e sua capacidade de migração, além de provocarem distúrbios na arquitetura celular. O uso do *geranilgeraniol* em conjunto com os BFs restaurou a capacidade de migração e a viabilidade celular e também preveniu alterações na arquitetura das células. Portanto, eles concluíram que o uso do *geranilgeraniol* pode antagonizar os efeitos dos BFs e defendem que sua utilização pode prevenir o desenvolvimento da OMB ou promover uma melhor cicatrização. Entretanto, seu uso deve ser realizado através de bochechos ou colocado na ferida cirúrgica durante o transoperatório, já que o uso sistêmico pode reduzir parcialmente o efeito dos BFs sobre o tumor.

Diversos tratamentos não-medicamentosos também já foram empregados (AGRILLO et al. 2007; FREIBERGER et al. 2007; SCOLETTA et al. 2010; RIPAMONTI et al. 2011). Um estudo prospectivo utilizou ozônio médico para tratamento da OMB. Os autores justificam seu uso devido ao efeito positivo nas lesões ósseas, estimulando os sistemas antioxidantes endógenos e bloqueando vias que produzem espécies reativas de oxigênio, além do efeito antimicrobiano. O tratamento consistiu de aplicações tópicas de gel enriquecido com ozônio, em 10 pacientes com lesões menores de 2,5 cm. Previamente ao início do tratamento, todos receberam antibióticos durante 10 dias e foram submetidos à limpeza da área de necrose óssea com aparelho de ultrassom, para favorecer a penetração do ozônio. Em todos os pacientes houve cicatrização completa da mucosa entre 3 e 10 aplicações e em 8 ocorreu o sequestro total do osso necrótico, com expulsão espontânea. Nenhuma recorrência foi observada em um período de 8 meses de acompanhamento (RIPAMONTI et al. 2011). O ozônio também foi utilizado como adjuvante à procedimentos cirúrgicos não invasivos, esta casuística apresentou cura completa em 54% dos 33 pacientes tratados (AGRILLO et al. 2007).

Outro estudo propôs a utilização do oxigênio hiperbárico para o tratamento da OMB. Os autores sugerem que determinadas citocinas, que suprimem a apoptose dos osteoclastos, são estimuladas pelo oxigênio, principalmente os receptores ativadores do $\text{Nfk-}\beta$ e os fatores de transcrição $\text{Nfk-}\beta$. Neste sentido, eles submeteram 16 pacientes portadores de OMB à terapia com oxigênio, em concentração de 100%, sob 2 atm de pressão, administrado em duas sessões diárias de duas horas. O número médio de sessões foi 37 (24 mínimo; 40 máximo). A extensão da exposição óssea diminuiu significativamente após o tratamento com oxigênio hiperbárico ($p < 0,001$).

Sendo que ao término do tratamento, 8 pacientes (50%) apresentaram regressão completa da osteonecrose e 37,5% apresentaram melhora dos sintomas. Após o período de acompanhamento, 6 pacientes apresentaram piora clínica e piora dos sintomas. O tempo de duração do benefício clínico foi de 16 meses em média (FREIBERGER et al. 2007).

A eficácia do Laser de baixa intensidade no tratamento da OMB foi avaliada em estudo prospectivo (SCOLETTA et al. 2010). Vinte pacientes, com lesões menores de 2,5cm, foram submetidos à 10 sessões de Laser diodo, no período de 20 dias. A irradiação consistiu de luz infravermelha de 904nm (50Khz, densidade de energia de 28,4J/cm²). A avaliação realizada após 4 semanas do início do tratamento revelou uma diminuição estatisticamente significativa em relação a dor relatada ($p = 0,0001$), a extensão da lesão ($p = 0,0034$), edema ($p = 0,0005$), presença de pus ($p = 0,0078$) e fistula ($p = 0,0078$). No período de seguimento (8 meses em média), 17 pacientes se mantiveram com sintomas estáveis e 16 pacientes permaneceram com a extensão da exposição óssea inalteradas. Os autores concluem que a utilização do Laser de baixa intensidade tem um efeito significativo na redução da dor e dos parâmetros clínicos de inflamação. E alegam que estes achados podem ter um grande impacto clínico, já que a técnica é de fácil execução, não aumenta a morbidade, não apresenta efeitos colaterais, favorecendo principalmente os pacientes que não apresentam condições clínicas para procedimentos mais invasivos e apresentam baixa expectativa de vida.

Apesar das várias recomendações contraindicando manipulações ósseas agressivas em pacientes com OMB, algumas publicações trouxeram casos clínicos que alcançaram a cicatrização completa através de intervenções cirúrgicas. Porém,

por se tratarem de casos isolados ou série de casos, os autores não faziam recomendação formal para adoção desta técnica (KADEMANI et al. 2006; DIEGO et al. 2007; ENGROFF e KIM 2007; FERRARI et al. 2008; MÜCKE et al. 2009).

As primeiras publicações apresentando resultados do tratamento cirúrgico em grupos maiores de pacientes datam de 2009. Em um estudo retrospectivo, foram identificados 33 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para OMB. A cirurgia consistiu em remoção de todo osso necrótico e extração dos dentes envolvidos ou próximos ao processo, conjuntamente com o alisamento da superfície óssea. O fechamento era obtido através de retalhos de avanço para alcançar uma sutura sem tensão. Antibióticos foram administrados durante e após a cirurgia, exceção feita aos casos que apresentavam supuração, os quais receberam antibióticos no pré-operatório. Foram identificadas 37 áreas distintas de OMB, das quais 32 cicatrizaram completamente após o tratamento cirúrgico, apresentando uma taxa de sucesso de 86%. As áreas que não cicatrizaram completamente obtiveram melhora importante dos sintomas relacionados à exposição óssea (STANTON e BALASANIAN 2009).

Em outro estudo, desta vez prospectivo, foram identificados clínica e radiograficamente, 103 áreas de OMB em 82 pacientes, sendo que ressecções foram realizadas em 95 áreas em 74 pacientes. A cicatrização completa ocorreu em 91,6% dos casos (87 áreas de OMB). Os autores argumentam que o tratamento da OMB através de antibióticos e debridamentos superficiais, recomendado em diversos artigos, é reiterado através de dados não baseados em evidência, condenando o BF, um valioso agente farmacológico e criando um senso de paranóia entre os pacientes e os profissionais da saúde. Além disto, eles afirmam que a distribuição difusa dos BFs não interfere na habilidade do cirurgião em obter margens ósseas sangrantes e

isto representa um pré-requisito para predizer uma cicatrização favorável (CARLSON e BASILE 2009).

Este alto índice de cicatrização obtido com a intervenção cirúrgica, também foi observado em outras séries. STOCKMANN et al. (2010) obtiveram cicatrização completa em 89% de 42 pacientes tratados cirurgicamente por OMB, e acompanhados por 12 meses. Em outro estudo, 40 pacientes refratários ao tratamento conservador foram submetidos à debridamentos agressivos com fechamento primário, proporcionando cicatrização completa em 100% dos casos. O autor advoga que a cirurgia é recomendada para este grupo de pacientes, já que muitos casos não respondem ao tratamento conservador e a infecção e a destruição óssea são progressivas (WILLIAMSON 2010).

WILDE et al. (2011) descreveram técnica cirúrgica para tratamento da OMB, caracterizada pela remoção de todo osso necrótico, aplainamento das bordas ósseas acentuadas e o fechamento primário da ferida em dois planos. A técnica consiste em remoção de todo osso necrótico afetado e as margens da ressecção são determinadas pela aparência clínica de osso sangrante, nos casos mais avançados ressecção segmentar se faz necessária. A suavização consciente de todas as arestas ósseas cortantes é realizada com brocas rotatórias e o fechamento da ferida é realizado em dois planos. Inicialmente, através da incisão do periósteo divide-se o retalho, então o tecido conjuntivo é suturado profundamente, com suturas reabsorvíveis e a mucosa é suturada sobre o tecido conjuntivo com nós profundos, sem causar tensão no retalho. Como cuidado pós-operatório os pacientes devem ser orientados a não utilizar próteses dentais removíveis no primeiro mês após a cirurgia. A taxa de sucesso

utilizando esta técnica em 24 pacientes, com um total de 33 sítios operados foi de 88%.

No que se refere a viabilidade da reconstrução nos pacientes portadores de OMB, NOCINI et al. (2009) avaliaram a reconstrução com retalho osteomiocutâneo de fibula realizada em sete pacientes submetidos à ressecção subtotal de mandíbula. Como parte do protocolo, os pacientes eram submetidos à 60 sessões de oxigênio hiperbárico, sendo 30 sessões pré-operatórias e 30 sessões pós-operatórias. A taxa de cura foi de 86%, com consolidação satisfatória dos segmentos ósseos. No paciente que apresentou recorrência após 6 meses, foi identificado sinais de osteonecrose nas margens da ressecção, ao exame histopatológico. Os autores sugerem que nos casos de ressecções que geram defeitos de continuidade da mandíbula, o retalho microcirúrgico osteomiocutâneo de fibula é a primeira escolha para reconstrução, já que é um osso pouco acometido por metástases de tumores sólidos ou pelo mieloma múltiplo.

Outros parâmetros deste tipo de reconstrução, que demanda um tempo cirúrgico maior, foram avaliados por BEDOGNI et al. (2011). Neste estudo, 30 pacientes foram submetidos à ressecções segmentares dos ossos afetados e seguidos periodicamente por um período de 24 meses. Após a cirurgia a alimentação via oral foi restabelecida em média em 1 dia, variando de 1 à 23 dias. O tempo de internação variou de 1 à 32 dias (média = 5 dias). Trinta e duas áreas de OMB foram ressecadas, a taxa de recorrência aos 3 meses foi de 3,1% e aos 6 meses de 9,4%. Todas as áreas que apresentaram recorrência tinham sinais histopatológicos de osteomielite crônica nas margens da ressecção. Com estes achados, os autores sugerem que margens ósseas histologicamente normais podem predizer o controle da OMB à longo prazo.

Com o intuito de melhorar as taxas de cicatrização completa, alguns autores sugerem a utilização de recursos mais modernos durante os procedimentos cirúrgicos (VESCOVI et al. 2010; CURI et al. 2011). A utilização do Laser Er:YAG é recomendada no intuito de diminuir o aquecimento nas margens cirúrgicas das ressecções, seu meio ativo consiste de granadas de ítrio-alumínio, dopadas com íons de érbio e pode ser utilizado para eliminar porções de osso necrótico através da ressecção parcial ou total, como uma alternativa aos instrumentais rotatórios. Outra vantagem desta técnica é o efeito bactericida e bioestimulante do Laser (VESCOVI et al. 2010). O uso do plasma rico em plaquetas (PRP), fonte de fatores de crescimento de proteínas, também tem sido recomendado, como adjuvante à ressecção cirúrgica, pois pode melhorar a cicatrização da ferida operatória e a regeneração óssea (CURI et al. 2011).

Em relação aos fatores que podem influenciar o sucesso do tratamento cirúrgico, estudo recente com 43 pacientes mostrou que a localização da OMB, seja em mandíbula ou maxila, e o número de aplicações de BFs não influenciaram o sucesso do tratamento. Porém, um fator geralmente subestimado pelos profissionais se mostrou importante no controle da OMB, que foi o tratamento odontológico periódico (WUTZL et al. 2012).

4 MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo que baseia-se na análise consecutiva de 33 pacientes portadores de OMB e que foram submetidos a tratamento cirúrgico radical. Todos pacientes foram atendidos no Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo, São Paulo – SP, Brasil, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2010. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente em 08 de fevereiro de 2011 sob nº 1027/08 (Anexo 1).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes que apresentavam diagnóstico clínico e histopatológico de osteonecrose, afetando os maxilares e foram submetidos à tratamento cirúrgico radical. Foram considerados tratamentos cirúrgicos radicais as ressecções, sejam marginais ou segmentares; e os debridamentos onde todo osso alterado foi removido até apresentar osso clinicamente normal (sangrante).

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço;

Pacientes submetidos à cirurgias superficiais (debridamento superficial e sequestrectomia).

4.4 CASUÍSTICA

Através de análise do banco de dados e do livro de agendamento cirúrgico do Departamento de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo foram selecionados consecutivamente 67 pacientes com diagnóstico clínico de osteonecrose, atendidos no período de janeiro de 2004 à dezembro de 2010.

Após análise preliminar, foram selecionados 54 pacientes que continham em seus registros relato de cirurgias nos ossos maxilares para tratamento de osteonecrose. Destes, 33 cumpriam os critérios de inclusão, os 21 pacientes restantes foram excluídos por motivos como: 10 pacientes realizaram tratamento cirúrgico superficial, 4 por diagnóstico histopatológico diferente de osteonecrose (dois com metástase de carcinoma de mama, um mieloma múltiplo e o outro linfoma), 3 não realizaram o tratamento cirúrgico proposto, 3 prontuários não foram localizados e 1 paciente apresentava história de radioterapia na região de cabeça e pescoço.

4.5 COLETA DE DADOS

Foram revistos dados como gênero, idade ao diagnóstico da OMB, doença de base, data do diagnóstico da doença de base, data do diagnóstico da metástase (quando aplicável), morbidades associadas como diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e cardiopatias. Todas informações foram coletadas dos prontuários

do Serviço de Arquivo Médico (SAME), do Hospital A.C. Camargo. As variáveis foram anotadas em formulário padronizado para este estudo (Anexo 2)

4.5.1 Bisfosfonatos

Foram coletados dados sobre o tipo de BF utilizado; se houve mudança de BF durante o tratamento; os períodos de utilização; o número total de aplicações e o tempo total de uso, o número de aplicações e o tempo de uso antes do diagnóstico da OMB; se houve interrupção do uso antes da cirurgia e reintrodução após.

4.5.2 Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos

A OMB foi avaliada quanto ao tempo de sintomas, localização, extensão (medida em centímetros) ou a ausência de exposição (fístula). Foi pesquisado ainda, se o desenvolvimento da OMB ocorreu de maneira espontânea ou se houve participação de algum fator desencadeante, como: exodontia, trauma por prótese, doença periodontal, doença perimplantar, colocação ou remoção de implante.

Em relação às características clínicas foram observados os sinais e sintomas que incluíam: exposição óssea, fístula intra-oral, fístula extra-oral, sangramento, pus, edema, celulite, trismo, dor, parestesia e odor fétido. As características radiológicas foram classificadas como: ausência de alterações radiológicas, áreas de rarefação e osteólise (radiolúcidas), áreas de condensação (radiopacas), presença de alvéolo dentário não-reparado, imagem sugestiva de sequestro ósseo, velamento do seio maxilar, comunicação buco-sinusal e fratura.

4.5.3 Tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

A resposta ao tratamento foi avaliada clinicamente por área tratada em:

- completa: ausência de exposição óssea, supuração e sintomatologia dolorosa. Onde a região operada encontra-se totalmente coberta por mucosa.
- melhora parcial: diminuição da extensão da exposição óssea, da secreção purulenta e da dor.
- sem resposta: aspecto clínico e sintomatologia semelhante à apresentada antes do tratamento.
- piora: aumento da extensão da exposição óssea, secreção purulenta e falha no controle dos sintomas.

As complicações avaliadas relacionadas ao procedimento cirúrgico foram: deiscência, edema, hematoma, parestesia e trismo.

4.5.4 Status dos pacientes

Dados sobre a situação e data da última consulta foram levantados a fim de realizar um controle da sobrevida destes pacientes.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi de caráter descritivo. Desse modo, foram apresentadas as principais medidas centrais, como mediana, valor mínimo e valor máximo, para as variáveis quantitativas contínuas, como idade, número de aplicações de BFs, tempo de uso dos BFs e extensão da exposição óssea; e as respectivas distribuições de frequências para as variáveis qualitativas nominais/ordinais, como

gênero, doença de base, tipo de BFs utilizado, fatores desencadeantes da OMB, sinais clínicos e sintomas, alterações radiográficas e localização. A comparação de medianas foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann-whitney. Os softwares utilizados nas análises foram o R versão 2.13.1 (www.r-project.org) e o Microsoft Excel 2007 (www.microsoft.com).

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

A distribuição dos pacientes, em relação ao gênero, revelou predomínio do sexo feminino, com 25 pacientes (76%). O sexo masculino foi representado por 8 pacientes (24%). A idade variou de 39 a 83 anos, com média de 65,6 ($DP \pm 10,6$) e mediana de 68 anos. Agrupando a idade em décadas, observamos uma maior prevalência de OMB entre a sétima e nona década de vida (Figura 1).

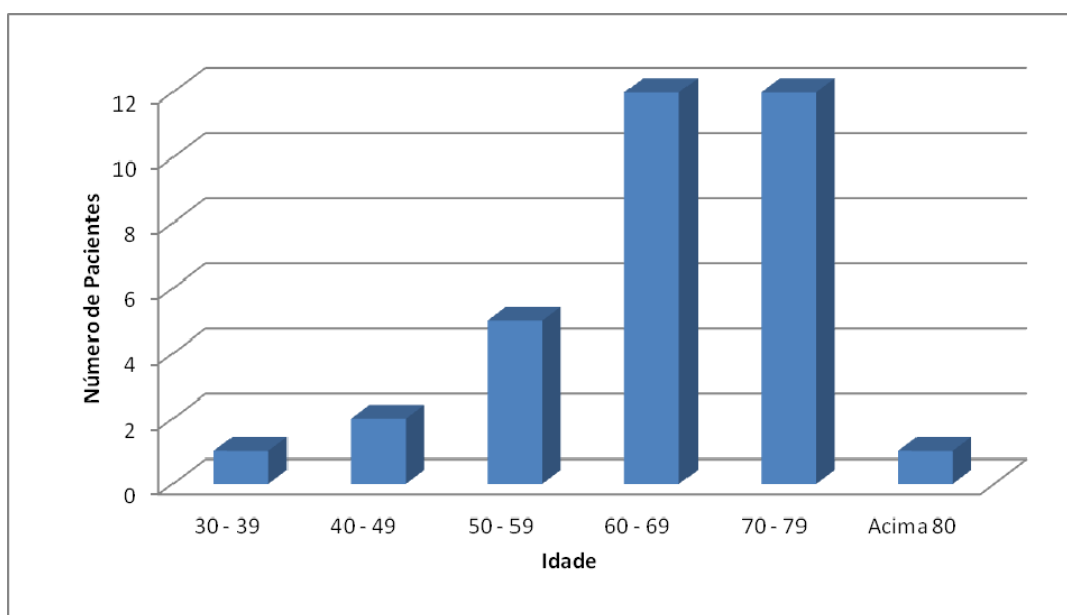


Figura 1 – Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical, segundo a idade.

A doença de base mais frequente foi o câncer de mama com 18 pacientes (55%), seguida do câncer de próstata, de pulmão e mieloma múltiplo com 4 pacientes cada um (12%), além de um paciente com câncer de rim, um com osteoporose e um com osteopenia. (Tabela 1)

Tabela 1 – Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical quanto à doença de base.

DOENÇA DE BASE	N	%
Câncer de Mama	18	55
Câncer de Próstata	4	12
Mieloma Múltiplo	4	12
Câncer de Pulmão	4	12
Câncer de Rim	1	3
Osteoporose	1	3
Osteopenia	1	3
TOTAL	33	100

Dentre as morbidades associadas apresentadas pelos pacientes a HAS foi a mais frequente (5 pacientes), seguida pelo diabetes (4 pacientes). Outras morbidades associadas encontradas foram cardiopatia, hipotireoidismo, síndrome de Arnold-Chiari e Doença de Hashimoto (um paciente cada).

5.2 BISFOSFONATOS E OSTEONECROSE

Em relação ao tipo de bisfosfonato, 67% dos pacientes utilizaram Ácido Zoledrônico, 9% Pamidronato e 6% Alendronato. A administração de mais de um bisfosfonato ocorreu em 18% dos pacientes, nos quais, 9% utilizaram Ácido

Zoledrônico e depois Pamidronato, 6% utilizaram Pamidronato seguido de Ácido Zoledrônico e 3% utilizaram inicialmente alendronato e posteriormente Ácido Zoledrônico (Figura 2).

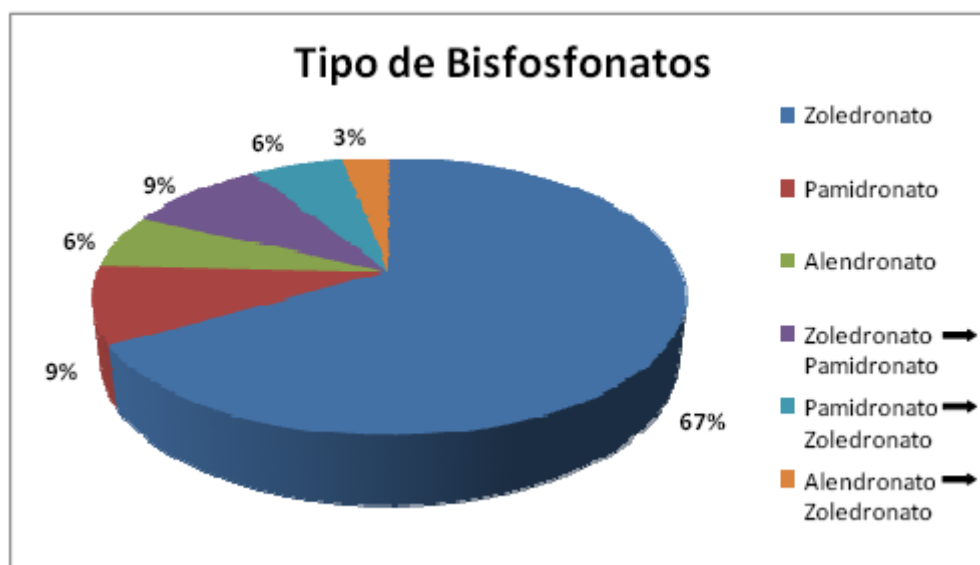


Figura 2 – Distribuição dos 33 pacientes portadores de OMB e submetidos à tratamento cirúrgico radical, segundo o tipo de BF utilizado.

Entre os pacientes analisados, 21 (64%) apresentaram apenas uma área de OMB, 11 (33 %) apresentaram duas áreas e 1 paciente apresentou 3 regiões distintas, totalizando 46 áreas de OMB. Entre os 12 pacientes que tiveram duas ou mais lesões, elas foram sincrônicas em 76% das 25 áreas e metacrônicas em 24%.

A quantidade de BF administrada foi calculada em número de aplicações e o tempo total de tratamento em meses. Estas duas variáveis foram analisadas independentemente para cada uma das áreas de OMB, já que alguns pacientes apresentaram lesões metacrônicas e continuaram utilizando o bisfosfonato após o tratamento da primeira área afetada. Considerando as 42 áreas com história de uso de BF intravenosos observamos que o número médio de aplicações antes do diagnóstico

foi de 24,7 doses ($DP \pm 13,4$). O tempo médio de uso foi de 26,3 meses ($DP \pm 13,0$ meses) (Tabela 2). As quatro áreas restantes, diagnosticadas em duas pacientes, foram associadas à BF via oral. A prescrição consistiu de 70mg de Alendronato sódico, 1 vez por semana, utilizados por ambas por 10 anos.

Tabela 2 – Número de aplicações e tempo total da terapia com BFs intravenosos, considerando 42 áreas de OMB.

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Nº Aplicações	42	24,7	13,4	5	22	55
Tempo de uso (meses)	42	26,3	13	4	23	63

Explorando os fatores locais que podem precipitar o desenvolvimento da OMB, verificamos que entre as 46 áreas identificadas neste estudo, 16 haviam sido submetidas à exodontias previamente, 9 áreas apresentavam doença periodontal ou perimplantar, 8 foram relacionadas com trauma por próteses removíveis parciais/totais e 3 áreas tinham sido submetidas à colocação ou remoção de implantes. Duas áreas de OMB ocorreram em região de tórus palatino e em 8 áreas não foi encontrado nenhum fator desencadeante, sendo classificadas como espontânea (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das 46 áreas de OMB de acordo com o fator desencadeante local.

Fator desencadeante da OMB	Pacientes (%)
Exodontia	16 (35%)
Doença peiodontal/perimplantar	9 (20%)
Trauma por prótese	8 (17%)
Espontânea	8 (17%)
Colocação/remoção de implantes	3 (7%)
Tórus palatino	2 (4%)
TOTAL	46 (100%)

Os sinais clínicos de OMB mais frequentemente observados foram a exposição óssea e a presença de pus, encontrados em 80 e 67% das áreas, respectivamente. A média de tempo de sintomas foi de aproximadamente 6 meses, sendo que a dor foi o mais frequente, relatada em 70% dos áreas (Tabela 4).

Tabela 4 – Frequência dos sinais clínicos e sintomas nas diferentes áreas de OMB.

Sinais e sintomas da OMB	N	% sobre o total de áreas (46)
Exposição óssea	37	80%
Dor	32	70%
Pus	31	67%
Fístula intra-oral	13	28%
Odor Fétido	8	17%
Edema/Celulite	5	11%
Sangramento	3	7%
Comunicação buco-sinusal	2	4%
Fístula extra-oral	1	2%
Trismo	1	2%
Parestesia	1	2%

A extensão da exposição óssea foi avaliada em centímetros, sendo também considerados casos sem exposição óssea, porém com presença de fístula. Das 46

áreas de OMB, sete não apresentavam exposição óssea e esta informação não constava no prontuário de um paciente. A extensão da exposição nas 38 áreas restantes foi em média de 1,97 cm ($DP \pm 1,51$) e mediana de 1,5. A menor exposição encontrada foi de 0,5 cm e a maior 8 cm. A descrição dos achados radiológicos revelou um predomínio de imagens sugestivas de osteólise ou rarefação óssea (61%). Outros achados menos freqüentes, mas relevantes foram o velamento do seio maxilar (24%) e imagem sugestiva de seqüestro ósseo (17%). Importante ressaltar que 11 regiões não apresentavam alterações radiológicas (Tabela 5).

Tabela 5 – Frequência das alterações radiológicas nas diferentes áreas de OMB.

Alterações radiológicas	N	% sobre o total de áreas (46)
Rarefação óssea / Osteólise / Radiolúcida	28	61,0
Sem alterações radiológicas	11	24,0
Velamento do seio maxilar	11	24,0
Sequestro ósseo	8	17,0
Comunicação buco-sinusal	5	11,0
Alvéolo dentário não reparado	4	9,0
Condensação óssea / Radiopaca	1	2,0
Fratura	1	2,0
Não consta informação	3	7,0

Legenda: algumas áreas apresentaram alterações radiográficas concomitantes.

Para distribuição das áreas de OMB entre as regiões anatômicas, dividimos a mandíbula e maxila em regiões anterior (delimitada pelos dentes caninos) e posterior (estendendo-se de pré-molares à região retromolar). O palato foi analisado independente da maxila. A região posterior da mandíbula foi a mais afetada, correspondendo à 41 % dos casos, seguido da região posterior da maxila, com 35%. Uma paciente apresentou OMB que se estendeu por toda a maxila (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição das 46 áreas de OMB de acordo com a região anatômica

Região anatômica	Áreas de OMB (%)
Mandíbula Posterior	19 (41%)
Maxila Posterior	16 (35%)
Mandíbula Anterior	5 (11%)
Maxila Anterior	3 (7%)
Palato (torus palatino)	2 (4%)
Maxila Anterior/Posterior	1 (2%)
TOTAL	46 (100%)

Distribuindo as áreas de OMB entre as regiões de implantação dos dentes e palato, observamos que a região dos molares foi afetada em 50% dos casos, seguida da região dos pré-molares com 13% e da região que se estendia desde pré-molares até molares, também com 13% (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição das 46 áreas de OMB entre as regiões de implantação dos dentes e o palato.

Áreas de implantação dos dentes e palato	Pacientes (%)
Molares	23 (50%)
Pré-molares/molares	6 (13 %)
Pré-molares	6 (13%)
Incisivos	4 (9%)
Caninos	3 (7%)
Palato	2 (4%)
Incisivo/caninos	1 (2%)
Incisivos/caninos/pré-molares/molares	1 (2%)
TOTAL	46 (100%)

5.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO RADICAL

As 46 áreas de OMB foram operadas em 36 tempos cirúrgicos. As Figuras 3 e 3.1 ilustram caso de OMB em maxila tratado através de debridamento agressivo e as

Figuras 4 e 4.1 retratam uma paciente portadora de duas áreas de OMB, localizadas em região posterior de mandíbula do lado direito e esquerdo. O lado direito foi submetido à debridamento agressivo e o lado esquerdo à ressecção parcial e reconstrução microcirúrgica com retalho osteomiocutâneo de fíbula por apresentar fratura patológica.

A administração do BF foi interrompida antes de 30 cirurgias, em 4 casos os pacientes continuaram com a prescrição habitual e em 2 esta informação não estava descrita no prontuário.

Após o tratamento cirúrgico três pacientes reiniciaram o uso de BF. Após todas as cirurgias foi prescrito antibiótico, por um período mínimo de 7 dias. O antibiótico mais utilizado foi a Clindamicina (63%), seguido da associação de Amoxicilina com Metronidazol (18%) e de Amoxicilina (10%), outros antibióticos e outras associações foram utilizadas em 9% dos casos. A maior parte das áreas operadas evoluiu sem nenhum tipo de complicação pós-operatória (24 áreas), porém 17 regiões apresentaram deiscência da ferida operatória, no entanto isto não refletiu em presença de osso exposto em 11 casos (Tabela 8).

Tabela 8 – Complicações pós-operatórias das 46 áreas de OMB submetidas à tratamento cirúrgico radical.

Complicações pós-operatórias	N (%)
Sem complicações	24 (53%)
Deiscência	15 (33%)
Edema	2 (4%)
Hematoma	2 (4%)
Parestesia	1 (2%)
Deiscência + Hematoma	1 (2%)
Deiscência + Hemorragia	1 (2%)

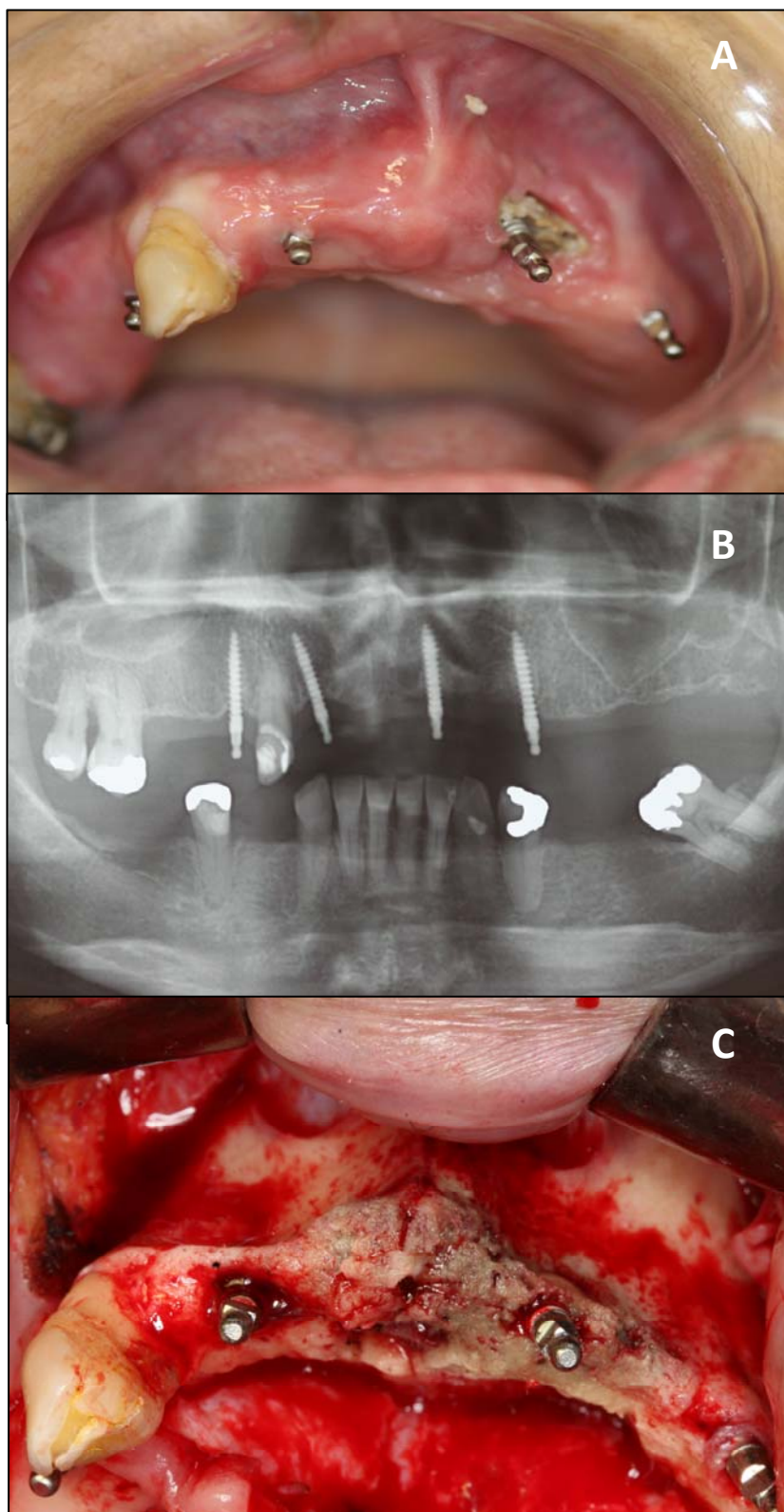


Figura 3 – Paciente portador de OMB em maxila submetido a debridamento agressivo. A – Apresentação clínica da OMB; B – Radiografia panorâmica inicial; C – Acesso cirúrgico.

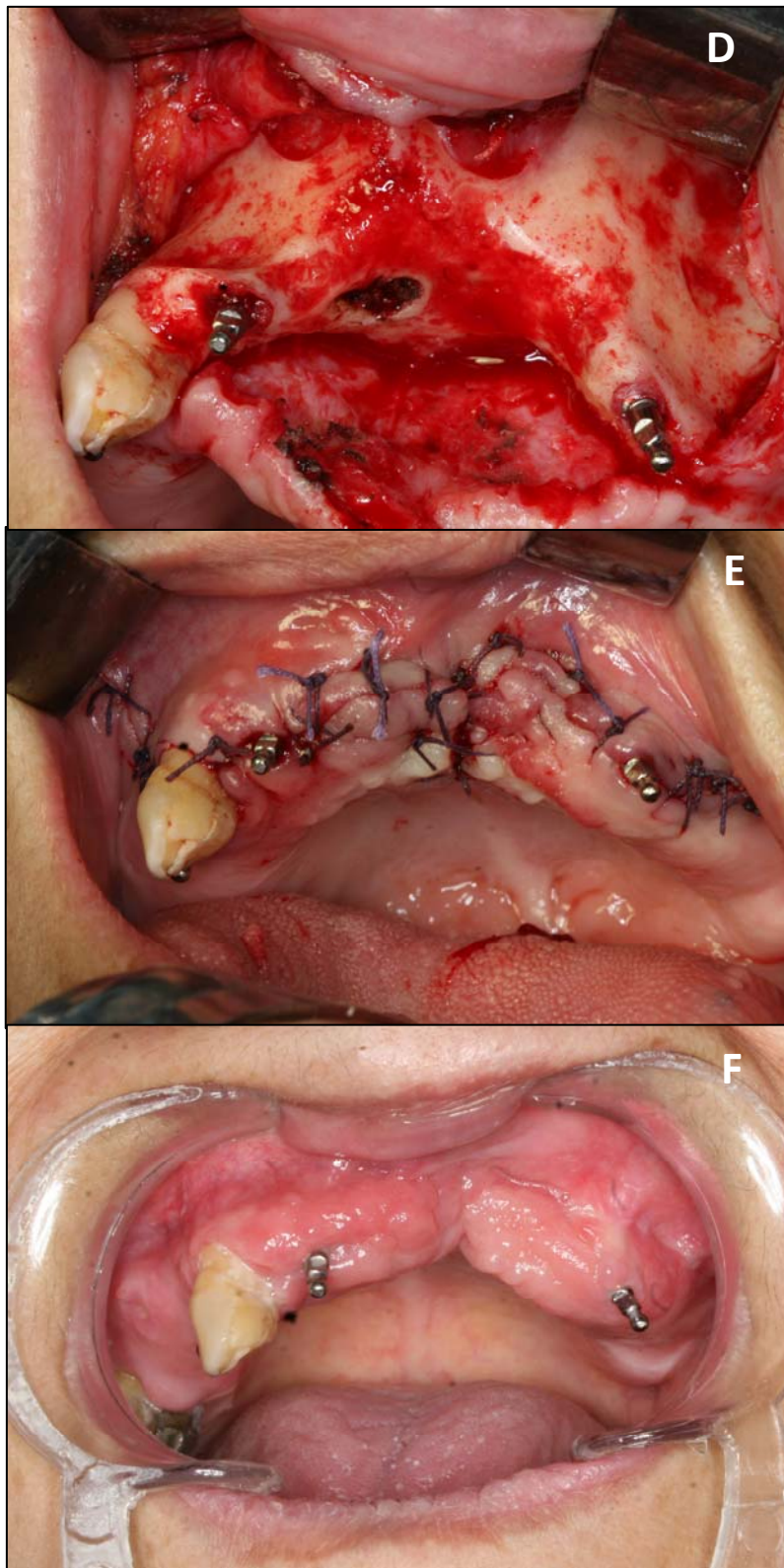


Figura 3.1 – Paciente portador de OMB em maxila submetido a debridamento agressivo. D –Maxila após debridamento; E – Sutura da ferida operatória; F – Pós-operatório de 3 meses.

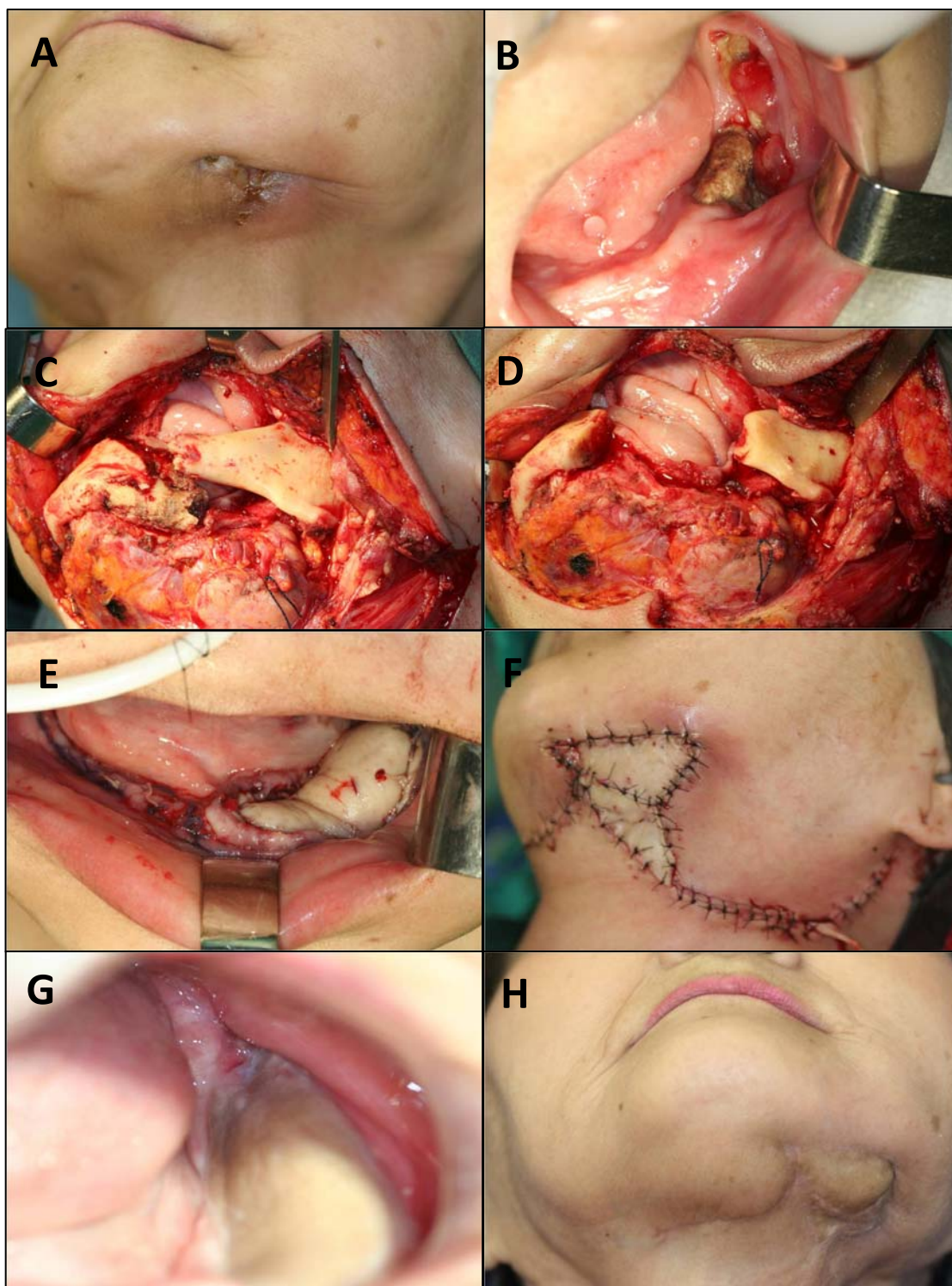


Figura 4 - Paciente portador de OMB em mandíbula lado esquerdo e direito. A – Fístula cutânea; B – OMB lado esquerdo; C – Acesso cirúrgico; D – Ressecção mandibular; E – Aspecto intraoral da reconstrução cirúrgica; F - Aspecto extraoral da reconstrução cirúrgica; G-H - Pós-operatório de 3 meses

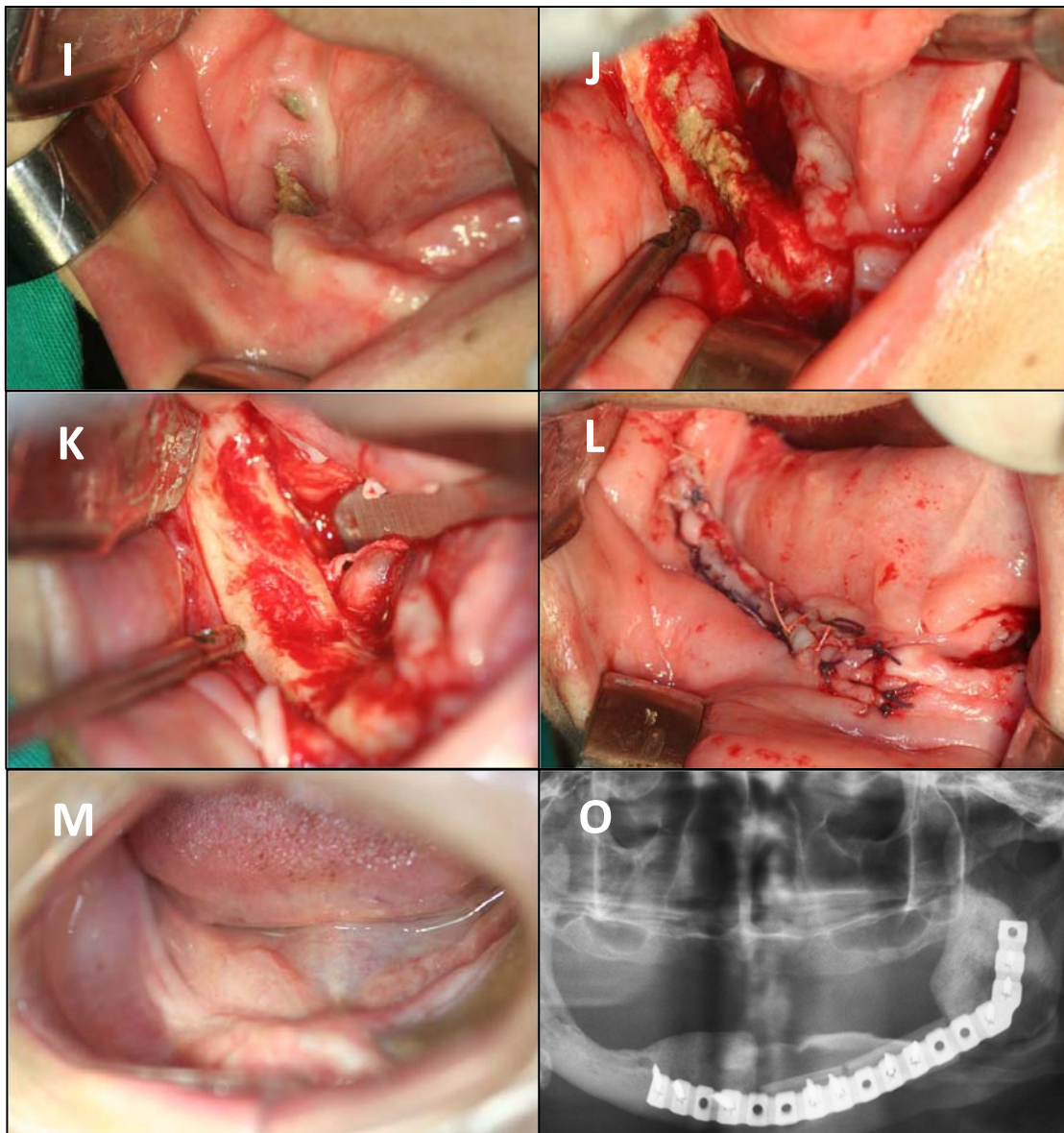


Figura 4.1 - Paciente portador de OMB em mandíbula lado esquerdo e direito. I - OMB lado direito; J - Acesso cirúrgico; K - Mandíbula após debridamento; L - Sutura da ferida operatória; M - Pós-operatório de 3 meses; O - Radiografia de controle após 3 meses.

O tempo médio de acompanhamento foi de 10,04 meses (mediana 6,43), neste período observamos que a cicatrização completa ocorreu em 40 casos e a melhora parcial em 3. Entretanto, duas áreas não apresentaram alteração significativa em relação aos aspectos pré-operatórios e houve piora em 1 caso (Figura 5). As 6 áreas que não obtiveram cicatrização completa, apresentaram exposição óssea residual média de 1,44cm, com mediana de 0,30 (DP±1,64). A menor exposição residual encontrada foi de 0,2cm e a maior de 3,5cm, além de uma paciente que evoluiu com fístula extra-oral após a realização da cirurgia.



Figura 5 – Avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico radical nas 46 áreas de OMB.

5.4 ASPECTOS QUE PODEM INFLUENCIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO

5.4.1 Região afetada pela OMB *versus* resposta ao tratamento

Em relação à resposta ao tratamento nas diferentes regiões da maxila e mandíbula, observamos que os 3 casos que não obtiveram benefício clínico com o tratamento cirúrgico radical apresentavam OMB na região posterior da mandíbula. Todos os casos tratados em maxila apresentaram resposta completa, exceto por um que apresentou melhora parcial (Tabela 9).

Tabela 9 – Região anatômica afetada versus resposta ao tratamento cirúrgico da OMB

Região	Resposta ao Tratamento				Total
	Completa	Melhora Parcial	Sem Resposta	Piora	
Palato	2	0	0	0	2
Maxila Anterior	3	0	0	0	3
Maxila Posterior	15	1	0	0	16
Maxila Anterior/Posterior	1	0	0	0	1
Mandíbula Anterior	5	0	0	0	5
Mandíbula Posterior	14	2	2	1	19
TOTAL	40	3	2	1	46

5.4.2 Número de aplicações de Bisfosfonato *versus* resposta ao tratamento

Entre os 42 casos relacionados com administração endovenosa de BF, encontramos 5 casos que não cicatrizaram completamente, apresentando mediana de 36 aplicações de BF. Enquanto, os 37 casos que cicatrizaram completamente apresentaram mediana de 24 aplicações. Entretanto, esta diferença não apresentou

diferença estatisticamente significativa ($p=0.12$), através da análise de Mann-Whitney (Figura 6).

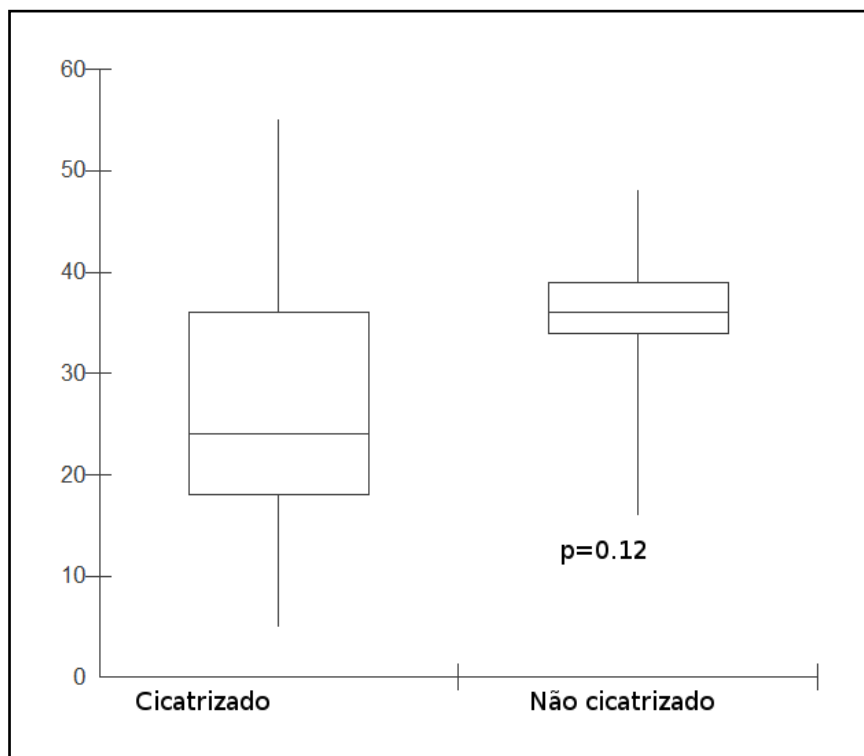


Figura 6 - Boxplot de doses de BFs antes da OMB segundo desfecho do tratamento cirúrgico, entre 42 pacientes que fizeram uso BFs endovenosos.

5.4.3 Tipo de Bisfosfonato *versus* resposta ao tratamento

Analizando o tipo de BF não foi possível determinar diferença estatisticamente significativa entre o uso de ácido zoledrônico e os outros BFs menos potentes, pamidronato e alendronato, em relação ao desfecho da terapia cirúrgica.

5.5 STATUS DOS PACIENTES

Analisando o status dos 33 pacientes submetidos à cirurgia radical para tratamento da osteonecrose, considerando a última informação contida no prontuário, constatamos que dois estavam vivos sem a doença, os quais um portador de mieloma múltiplo e um portador de osteopenia. Onze pacientes encontram-se vivos com a doença, 18 morreram por consequências da doença e 2 estão fora de seguimento (Tabela 10).

Tabela 10 – Status dos 33 pacientes submetidos à tratamento cirúrgico radical para OMB.

Status do paciente	N	%
Vivo sem a doença	2	6
Vivo com a doença	11	33
Morto pela doença	18	55
Fora de seguimento	2	6
TOTAL	33	100

6 DISCUSSÃO

Desde a primeira publicação de MARX em 2003, revelando a relação entre o desenvolvimento de necrose óssea em maxila e mandíbula e o uso de BFs, milhares de artigos sobre este tema têm surgido na literatura científica mundial. Embora, a etiopatogênia da OMB não esteja bem esclarecida, o perfil dos pacientes acometidos por esta complicação parece ser bem definido. Uma pesquisa recente (FILLEUL et al. 2010), buscou todos os casos de OMB publicados e indexados na base de dados PubMed, entre janeiro de 2003 e setembro de 2009, utilizando os critérios diagnósticos estabelecidos pela AAOMS. A análise de todos os artigos resultou em 2.048 casos. Destes, 1.600 faziam referência ao gênero dos pacientes, no qual 61% eram mulheres e 39% eram homens. Em nosso estudo encontramos o mesmo predomínio do gênero feminino, onde 76% (25 pacientes) eram mulheres e 24% (8 pacientes) eram homens. Esta proporção mulher/homem também foi encontrada em outras séries (CARLSON e BASILE 2009; STANTON e BALASANIAN 2009).

Em relação à doença de base, alvo da terapia com BFs, verificamos em nosso trabalho que, 94 % dos pacientes faziam uso desta medicação como parte do tratamento contra o câncer e 6% para o tratamento de doenças reumatológicas, o que vai ao encontro dos achados de FILLEUL et al. (2010), que apresentaram 89% de pacientes portadores de doença maligna e 11% de doenças reumatológicas, entre 1.780 casos de OMB.

A doença de base mais frequente na nossa casuística foi o câncer de mama, atingindo 55% dos pacientes, seguido do mieloma múltiplo, câncer de pulmão e

próstata, com 12% cada um. Estes achados são semelhantes ao de um estudo que mostrou 56% dos pacientes com câncer de mama e 13% com mieloma múltiplo (STANTON e BALASANIAN 2009). Entretanto, FILLEUL et al. (2010) mostraram que 43% dos pacientes eram portadores de mieloma múltiplo, contra 32% com câncer de mama. Esta diferença pode estar no perfil de atendimento entre as diversas Instituições, considerando que alguns centros são especializados no tratamento de neoplasias hematopoiéticas e outros em tumores sólidos (PINTO 2010).

Dentre os vários tipos de BFs disponíveis no mercado, observamos que o mais utilizado nesta casuística foi o Ácido Zoledrônico. Considerando o uso exclusivo ou de mais de um bisfosfonato, foi administrado em 85% dos pacientes, o mesmo sendo verificado em diversos outros estudos (CARLSON e BASILE 2009; STANTON e BALASANIAN 2009; FILLEUL et al. 2010). O risco cumulativo de desenvolver OMB é significativamente maior nos pacientes que recebem ácido zoledrônico do que nos pacientes que recebem outros tipos de BFs, mesmo no primeiro ano de uso (BAMIAS et al. 2005). Neste sentido, em nosso estudo notamos que o ácido zoledrônico foi capaz de desenvolver a OMB mesmo após poucas doses administradas (5 aplicações em 4 meses), já os pacientes em uso de alendronato necessitaram de um período de 10 anos.

Em um estudo prospectivo (BAMIAS et al. 2005), envolvendo 252 pacientes com câncer, tratados com BFs, os autores encontraram que o tempo de uso e a dose do BF foram fortemente associados com o desenvolvimento da OMB. Os pacientes que desenvolveram esta complicação utilizaram BFs por um período médio de 39,3 meses, com média de 35 aplicações. Na nossa amostra encontramos números

inferiores ao do estudo supracitado, onde a média do tempo de uso foi de 26,36 meses e do número de aplicações 24,76.

A exodontia é o principal fator desencadeante da OMB (MARX 2003; RUGGIERO et al. 2004; FILLEUL et al. 2010). Outros fatores de risco locais também têm sido considerados no seu desenvolvimento, tais como: colocação de implantes osseointegráveis, cirurgias periodontais, presença de acidentes anatômicos, além de doenças odontogênicas inflamatórias (RUGGIERO et al. 2009). Nossos dados mostram que 35% dos casos foram submetidos à exodontias antes do surgimento desta complicação. Também houveram casos relacionados com doenças periodontais ou perimplantares (20%), trauma por prótese (17%), colocação ou remoção de implantes (7%) e tórus palatino (4%). Além disto, é relatado que a OMB pode se desenvolver espontaneamente (MIGLIORATI et al. 2006), em nossa amostra não foi possível determinar nenhum fator predisponente em 17% dos casos, indicando que ocorreram de maneira espontânea.

Geralmente, a OMB se apresenta como uma exposição óssea, relacionada à inchaço e secreção purulenta (RUGGIERO et al. 2004). Os sinais clínicos mais observados em nosso estudo foram a exposição óssea (80%) e a presença de pus (67%). Entretanto, 15% dos casos não apresentavam osso exposto, o que vai de encontro à um levantamento envolvendo 332 pacientes diagnosticados com OMB, em 5 centros de referência da Europa, que identificou 96 casos (28,9%) sem a presença de fenestração na mucosa e exposição óssea (FEDELE et al. 2010). Em relação à sintomatologia, é relatado que a dor é um sintoma bastante frequente, isto porque os tecidos adjacentes podem estar infectados agudamente (MIGLIORATI et al. 2006), na nossa série a dor foi relatada em 70% dos casos.

É descrito que alterações radiológicas não são evidentes até que exista envolvimento ósseo significativo (RUGGIERO et al. 2006), no entanto 61% dos pacientes deste estudo apresentaram imagens sugestivas de osteólise ou rarefação óssea. Outros achados relevantes foram o velamento do seio maxilar (24%) e imagem sugestiva de sequestro ósseo (17%). A ausência de alterações radiológicas foi verificada em 24% dos casos. RUGGIERO et al. (2006) também relataram que quando presentes, alterações radiológicas podem simular processos odontogênicos, por este motivo, se faz necessário uma anamnese detalhada e um exame clínico minucioso, levando em consideração as mínimas queixas do paciente, para se estabelecer um diagnóstico correto.

O sucesso do tratamento da OMB pode ser analisado sob diversos aspectos. Muitas vezes o objetivo da terapia não é a cicatrização completa da área afetada, mas sim a melhora dos sintomas e da secreção purulenta, além de interromper a progressão da doença. Alguns tratamentos conservadores apresentaram bons resultados no que se refere ao controle dos sintomas e redução da extensão da exposição óssea, como a utilização do Laser de baixa intensidade e administração da Pentoxifilina associada ao Tocoferol, porém nenhum deles foi capaz de alcançar a cura (EPSTEIN et al. 2010; SCOLETTA et al. 2010). Já o protocolo utilizado por VAN DEN WYNGAERT et al. (2009), baseado em bochechos à base de clorexidina e uso de antibióticos por longos períodos, promoveu a cobertura completa da área de exposição óssea pela mucosa em 53% dos casos, assim como a utilização do oxigênio hiperbárico, que obteve cicatrização completa em 50% dos casos (FREIBERGER et al. 2007). Estes resultados são bastante inferiores ao observado em nosso estudo, onde se alcançou 87% de cicatrização completa através de

abordagem cirúrgica radical, além de 7% de melhora parcial, ou seja, 94% das áreas operadas apresentaram benefício clínico. Entretanto, um estudo que realizou aplicações tópicas de ozônio médico, obteve taxa de sucesso de 100%. Contudo a amostra era composta por pacientes selecionados, com lesões inferiores a 2,5cm (RIPAMONTI et al. 2011). Esta seleção pode ter influenciado positivamente o resultado, já que outro estudo que utilizou ozônio em pacientes submetidos à debridamentos superficiais obteve cicatrização completa em somente 54% da amostra (AGRILLO et al. 2007).

Os primeiros autores que preconizaram procedimentos cirúrgicos mais invasivos apresentaram taxas de sucesso semelhantes às encontradas em nossa amostra. STANTON e BALASANIAN (2009) identificaram, 37 áreas distintas de OMB, das quais 32 cicatrizaram completamente após o tratamento cirúrgico, apresentando uma taxa de sucesso de 86%. As áreas que não cicatrizaram completamente obtiveram melhora importante dos sintomas relacionados à exposição óssea. Em outro estudo, 95 áreas foram submetidas à ressecção, em 74 pacientes. A cicatrização completa ocorreu em 91,6% dos casos (CARLSON e BASILE 2009). Em nossa casuística identificamos 46 áreas que foram submetidas à cirurgia radical, apresentando taxa de resposta completa em 87% dos casos. Este alto índice de cicatrização obtido com a intervenção cirúrgica, também foi observado em outras séries (STOCKMANN et al. 2010; WILLIAMSON 2010; WILDE et al. 2011).

WILDE et al. (2011) descreveram técnica cirúrgica para tratamento da OMB, que se assemelha a utilizada pelo Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo, nos pacientes desta amostra. A técnica caracteriza-se pela remoção de todo osso necrótico, e obtenção de margens que são determinadas pela aparência clínica

de osso sangrante, com a suavização consciente de todas as arestas ósseas cortantes e fechamento primário da ferida em dois planos. A única diferença na técnica utilizada nos pacientes do nosso estudo foi em relação a sutura, que foi realizada em um único plano e utilizando pontos em “U”. Este tipo de síntese absorve melhor as forças de tensão e everte as bordas do retalho, favorecendo o processo de reparação.

No que diz respeito às reconstruções, em nossa casuística, somente um caso, que sofreu fratura patológica da mandíbula, necessitou de ressecção segmentar, sendo reconstruído com retalho osteomiocutâneo de fíbula. Após um ano de acompanhamento foi notado fistula submandibular e secreção purulenta. Nova cirurgia foi programada para remoção da placa reconstrutiva, no transoperatório observou-se má união entre o coto distal da mandíbula e a fíbula. Foi realizado limpeza da área e nova osteossíntese com parafuso interfragmentar. No entanto, durante o acompanhamento notamos sinais de osteólise no segmento de fíbula, ao exame radiográfico de controle. Isto pode indicar o desenvolvimento de OMB no osso transplantado. Recentemente, PAUTKE et al. (2011) apresentaram caso semelhante que foi submetido à ressecção segmentar da mandíbula e reconstrução com retalho osteomiocutâneo de crista ilíaca, evoluindo com fistula intra e extra oral pouco tempo após a cirurgia. Na re-abordagem cirúrgica, notaram-se áreas de osteonecrose somente sobre o osso transplantado, além de formação de pseudo-artrose nas margens ósseas. Com este caso os autores levantam a possibilidade do desenvolvimento de OMB em outros ossos além dos maxilares, podendo o microambiente próximo à cavidade oral desempenhar um fator determinante neste processo.

Em relação aos fatores que podem influenciar o sucesso do tratamento cirúrgico, estudo recente (WUTZL et al. 2012) com 43 pacientes, submetidos à cirurgia para tratamento de OMB, mostrou que a dose de BF não influenciou o sucesso do tratamento cirúrgico, corroborando os nossos achados, que mostram que os pacientes que não obtiveram cicatrização completa da área operada apresentaram mediana de 36 aplicações de BF, enquanto os que obtiveram cicatrização completa apresentaram mediana de 18 aplicações, não sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,12$). Portanto, este dado demonstra que apesar do aumento do número de infusões de BF aumentar o risco de desenvolvimento de OMB, não influencia negativamente o sucesso do tratamento cirúrgico.

Em relação a localização, observamos que os casos que não apresentaram benefício clínico localizavam-se na região posterior da mandíbula, consideramos que isto se deve ao fato da mandíbula ser um osso mais compacto e com menos vascularização que a maxila, apresentando resposta cicatricial pior. No entanto, devido ao número reduzido de pacientes e de várias combinações entre as variáveis possuírem valores iguais a zero, não foi possível realizar testes de hipótese, WUTZL et al. (2012) demonstraram em seu trabalho que a localização seja em mandíbula ou maxila, não influenciou o sucesso do tratamento.

Importante ressaltar as limitações do presente estudo, que estão relacionadas com sua metodologia de análise retrospectiva, envolvendo observação por longo período de tempo e com informações recuperadas de prontuários médicos. Esta fonte de pesquisa pode apresentar informações limitadas, perda para cada variável e a possibilidade de dúvidas sobre a confiabilidade das informações. Mesmo com

restrições metodológicas, foi possível investigar os aspectos relacionados com o tratamento cirúrgico da OMB.

Por fim, consideramos que apesar da abordagem conservadora não oferecer taxas elevadas de cicatrização completa e de requerer um tempo bastante longo para a cicatrização da mucosa, ela exerce um papel fundamental no manejo dos pacientes com OMB que não têm condições clínicas para se submeterem a procedimentos mais invasivos ou apresentam baixa expectativa de vida, pois podem promover um controle adequado dos sintomas e diminuir a progressão da doença. Porém, a cirurgia é necessária para criar condições que permitam a resolução completa do quadro, sendo necessário desmistificar a abordagem cirúrgica nestes casos, pois se alcançamos margens vitais com osso sangrante, a cicatrização completa é possível e provável.

7 CONCLUSÃO

A análise dos resultados obtidos permitiu concluir que:

- O tratamento cirúrgico é eficaz contra a OMB, apresentando 94% de benefício clínico nesta amostra, além de baixo índice de complicação.
- A região posterior da mandíbula possivelmente pode apresentar pior resposta cicatricial.
- O número de infusões de BFs não influenciou a resposta ao tratamento cirúrgico neste estudo, mas este dado pode sofrer alteração com aumento do número de casos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. **J Craniofac Surg** 2007; 18:1071-5.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol** 2005; 23:8580-7.

Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the çãojaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. **Oral Oncol** 2011; 47:420-3.

Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg** 2009; 67:85-95.

Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. **Oncologist** 2004; 4:28-37.

Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. **N Engl J Med** 2010; 363:2473-3.

Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. **J Oral Maxillofac Surg** 2011; 69:2465-72.

Diego R, D'Orto O, Pagani D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2007; 103:e1-5.

Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. **Bone** 2011; 49:20-33.

Engroff SL, Kim DD. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65:2374-85.

Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2010; 110:593-6.

Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw a case series. **Am J Med** 2010; 123:1060-3.

Ferrari S, Bianchi B, Savi A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. **J Oral Maxillofac Surg** 2008; 66:999-1003.

Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. **J Cancer Res Clin Oncol** 2010; 36:1117-23.

Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65:1321-7.

Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. Bisphosphonates and osteonecrosis: potential treatment or serious complication? **Orthop Clin North Am** 2009; 40:223-33.

Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. **J Bone Miner Res** 2001; 16:1575-82.

Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? **J Oral Maxillofac Surg** 2008; 66:1516-7.

Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. **Mayo Clin Proc** 2006; 81:1100-3.

Lasseter KC, Porras AG, Denker A, Santhanagopal A, Daifotis A. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. **Clin Drug Investig** 2005; 25:107-13.

Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. **Support Cancer Ther** 2007; 4:92-100.

Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. **J Bone Miner Res** 1998; 13:581-9.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. **J Oral Maxillofac Surg** 2003; 61:1115-7.

Marx RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. **J Oral Maxillofac Surg** 2008; 66:2356-63.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc** 2005; 136:1658-68.

Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet Oncol** 2006; 7:508-13.

Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. **J Craniomaxillofac Surg** 2009; 37:291-7.

Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. **Spec Care Dentist** 2010; 30:77-82.

Nocini PF, Saia G, Bettini G, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. **Eur J Surg Oncol** 2009; 35:373-9.

Pautke C, Otto S, Reu S, et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw - manifestation in a microvascular iliac bone flap. **Oral Oncol** 2011; 47:425-9.

Pinto VMC. **Osteonecrose da mandíbula e/ou maxilas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos**. São Paulo; 2010. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. 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 Oncol** 2011; 47:185-90.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 2004; 62:527-33.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2006; 102:433-41.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. **Aust Endod J** 2009; 35:119-30.

Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. **Semin Oncol** 2007; 34:S17-23.

Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. **Photomed Laser Surg** 2010; 28:179-83.

Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. **J Oral Maxillofac Surg** 2009; 67:943-50.

Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. **Support Care Cancer** 2010; 18:449-60.

Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. **Ann Oncol** 2009; 20:331-6.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers Med Sci** 2010; 25:101-13.

Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2011; 111:153-63.

Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. **Int J Oral Maxillofac Surg** 2010; 39:251-5.

Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Head Neck** 2012; 34:194-200.

Ziebart T, Koch F, Klein MO, et al. Geranylgeraniol - a new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. **Oral Oncol** 2011; 47:195-201.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 17 de Fevereiro de 2011.

Ao
Dr. Fábio de Abreu Alves

Ref.: Projeto de Pesquisa nº 1027/08
"Osteonecrose da mandíbula ou maxilas em pacientes submetidos a terapia com bisfosfonatos".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 08/02/2011, **tomaram conhecimento e aprovaram** o adendo ao projeto e a inclusão do aluno de mestrado Rodrigo Nascimento Lopes.

NOTA: Adendo intitulado "Tratamento Cirúrgico Radical em Pacientes com Osteonecrose dos Maxilares Associados ao Uso de Bisfosfonatos."

Atenciosamente,



Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Ficha clínica

1- I.D: _____

2- Telefones: _____

3 - RGH |__||__||__||__||__||__||__||

4- Gênero: (1) Masc (2) Fem |__|

5 - Idade (Diagnóstico da osteonecrose) |__|

6 - Tipo de doença de base |__|

(1) Mama

(2) Próstata

(3) Mieloma múltiplo

(4) Pulmão

(5) Rim

(6) Osteoporose

(7) Outro: _____

7- Data do diagnóstico do câncer |__/_/_|

8- Fumo |__|

(1) Sim

(2) Não

9 - Álcool |__|

(1) Sim

(2) Não

10- Co-morbidades|_|

(1)Diabetes melitus

(2)HAS

(3)Osteoporose

(4)Cardiopatia

(5)Outros: _____

11- Drogas para tratamento oncológico (esquemas de quimioterapia, hormonioterapia)

Outro serviço:

HACC:

12- Tipo de bisfosfonato|_|

(1) Zoledronato

(2) Pamidronato

(3) Aledronato

(4) Outro: _____

13- Mudou o bisfosfonato: (1) Não (2)Sim|_|

Qual: _____

14- Períodos de utilização do 1º bisfosfonato:

Droga: _____ 1º uso |_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|

2º uso |_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|

3º uso |_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|

15- Número total de aplicações do 1º bisfosfonato |_|

16-Tempo total de utilização do 1º bisfosfonato (meses) |_|

17- Períodos de utilização do 2º bisfosfonato:

Droga: _____ 1º uso|_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|
2º uso|_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|
3º uso|_|/|_|/|_| a |_|/|_|/|_|

18- Número total de aplicações do 2º bisfosfonato |_|

19- Tempo total de utilização do 2º bisfosfonato (meses) |_|

20- Primeiro registro dos sintomas relacionados à osteonecrose |_| / |_| / |_|

21- Data do diagnóstico clínico de osteonecrose |_| / |_| / |_|

22- Tempo de sintomas antes do diagnóstico da osteonecrose (meses) |_|

23- Utilizava corticóide no período do surgimento dos sintomas |_|

(1) Sim

(2) Não

24- Localização da osteonecrose |_|

(1) Maxila anterior

(2) Maxila direita

(3) Maxila esquerda

(4) Palato

(5) Mandíbula anterior

(6) Mandíbula direita

(7) Mandíbula esquerda

25- Região da osteonecrose |_|

(1) Incisivos

(2) Caninos

(3) Pré-molares

(4) Molares

26- Tamanho da exposição óssea (cm) |_|

Obs.: se não houver exposição será atribuído o número 9.

28- Fator desencadeante ☐

- (1) Exodontia
- (2) Espontânea
- (3) Trauma por prótese
- (4) Tórus
- (5) Doença periodontal
- (6) Doença perimplantar
- (7) Colocação de Implante
- (8) Remoção de Implante
- (9) Outro (qual): _____

29 - Sinal (is) e Sintoma (s) clínico(s) ☐

- (1) Exposição óssea
- (2) Fístula intra-oral
- (3) Fístula Extra-oral
- (4) Sangramento
- (5) Pus
- (6) Edema
- (7) Celulite
- (8) Trismo
- (9) Dor
- (10) Parestesia
- (11) Odor fétido
- (12) Outro: _____

30- Imagem Radiográfica ☐

- (1) Sem alterações radiográficas
- (2) Rarefação óssea – Área osteolítica – Radiolúcida
- (3) Condensação óssea – Osteoesclerose – Radiopaca
- (4) Alvéolo Dentário não reparado
- (5) Seqüestro ósseo
- (6) Velamento do seio maxilar
- (7) Comunicação Buco Sinusal
- (8) Fratura

31- Interrompeu Bisfosfonato antes da cirurgia |_|

(1) Sim

(2) Não

32- Número de aplicações de bisfosfonato antes do diagnóstico de osteonecrose. |_|

33- Tempo de utilização do bisfosfonato (meses) antes do diag. de osteonecrose. |_|

34- Data do 1º tratamento|_|/|_|/|_|

35 - Data do 2º tratamento|_|/|_|/|_|

36- Tratamentos complementares |_|

(1) Sequestrectomia

(2) Remoção de espícula

(3) Debridamento superficial

(4) Oxigenioterapia hiperbárica

(5) Outro: _____

37- Complicações pós-operatórias |_|

(1) Nenhuma

(2) Deiscência

(3) Edema

(4) Hematoma

(5) Parestesia

(6) Trismo

(7) Outro: _____

38- Resposta ao tratamento após 1 mês..... |_|

(1) Completa

(2) Melhora parcial

(3) Sem resposta

(4) Piora

39- Resposta ao tratamento após 6 meses..... ☐

- (1) Completa
- (2) Melhora parcial
- (3) Sem resposta
- (4) Piora

40- Resposta ao tratamento na última consulta ☐

- (1) Completa
- (2) Melhora parcial
- (3) Sem resposta
- (4) Piora

Data:

41- Persistência da osteonecrose (cm) ☐

Obs.: se não houver exposição será atribuído o número 9.

42 - Antibiótico(s) utilizado(s) ☐

- (1) Amoxilina
- (2) Metronidazol
- (3) Clavulanato de potássio
- (4) Ciprofloxacino
- (5) Clindamicina
- (6) Outro: _____

43- Reiniciou o Bisfosfonato após a cirurgia ☐

- (1) Sim
- (2) Não

44- Número total de exposições ósseas ☐

45- Exposições sincrônicas ☐

- (1) Sim
- (2) Não

46- Exposições metacrônicas |☐|

(1) Sim

(2) Não

47-Data da última informação |☐|/|☐|/|☐|

48-Situação da última informação |☐|

(1) Vivo sem doença

(2) Vivo com doença

(3) Morto pela doença

(4) Morto por outra causa

(5) Perdido de vista

Obs:

- **Nos casos em que não constar a informação no prontuário será atribuído o número 99**
- **Nos casos em que a questão não for aplicável será atribuído o número 0.**