

**OSTEONECROSE DA MANDÍBULA E/OU MAXILAS  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA  
COM BISFOSFONATOS**

**VIRGINIA MARIA CIRCHIA PINTO**

**Tese de doutorado apresentada à Fundação  
Antônio Prudente para a obtenção do título de  
Doutor em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**

**São Paulo**

**2010**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Pinto, Virginia Maria Circhia

**Osteonecrose da mandíbula e/ou maxilas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos** / Virginia Maria Circhia Pinto - São Paulo, 2010. 49p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. OSTEONECROSE. 2. MANDÍBULA. 3. MAXILA. 4. METÁSTASE NEOPLÁSICA. 5. DIFOSFONATOS/efeitos colaterais. 6. OSTEOPOROSE.

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Juraci e José,*

*Por terem me ensinado que os sonhos são possíveis.*

*À minha mãe, pela presença e exemplo eternos, impressos em sua ausência.*

*Ao meu pai, pela coragem, apoio, força e amor transmitidos em todos os dias de minha vida.*

*Às minhas filhas, Mariana e Natália,*

*Que, silenciosamente, me fizeram acreditar no poder do exemplo e no amor de uma família de verdade.*

*À minha irmã Marta, por ter feito com que eu acreditasse, do início ao fim, que eu seria capaz.*

*Aos meus irmãos, João e Junior, pelo amor, carinho e amizade que nos une e nos torna um porto seguro.*

*À Inês, por seu amor incondicional em minha vida.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

O Hospital A.C. Camargo, por ser excelência em Ensino e Pesquisa, tornou possível este estudo. O levantamento dos dados, a análise dos pacientes, do tratamento e da sobrevida trouxe-me conhecimento, crescimento humano e a certeza de que *“É o amor e não a razão que te torna mais forte que a morte.”*

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves** que tem minha eterna gratidão pela confiança em mim depositada e sabedoria transmitida.

Aos professores da banca de qualificação, **Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Elvira Pizzigatti Correa** e **Prof. Dr. Daniel Elias da Cruz Perez**, meu agradecimento pelas opiniões e ensinamentos indispensáveis à execução deste estudo.

À **Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente**, no nome do Prof. **Dr. Fernando Augusto Soares**, pela oportunidade que confere aos pós-graduandos de terem um ensino de excelência.

À **Sra. Ana Maria A. Kuninari e equipe da secretaria de Pós-Graduação**, pelo apoio, dedicação e amizade sempre presentes.

À **Sra Suely Francisco e equipe da biblioteca da Fundação Antônio Prudente**, pela competência e profissionalismo na revisão das referências bibliográficas e pela especial disponibilidade na busca dos artigos científicos.

À amiga e colega da Pós-Graduação, **Michele de Fátima Tavares Ramos** pela amizade, apoio e carinho nos dias bons e nos mais difíceis.

Ao **Edison Veiga**, pela competência e correção ortográfica impecável desta tese, que me honra e envaidece por ser meu amigo e genro.

À minha secretária **Beatriz Aparecida Teixeira**, pelo apoio e dedicação em minhas escolhas e desafios.

## RESUMO

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

Recentemente, vários casos de osteonecrose mandibular e/ou maxilar foram descritos em pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos. As características clínicas desta patologia incluem dor, perda de sensibilidade, supuração, exposição do osso e fístula. O mecanismo exato que leva à indução da osteonecrose associada à bisfosfonatos ainda é desconhecido. Contudo, fatores de risco foram reconhecidos e podem ser classificados como locais (exodontias, traumas crônicos, colocação de implantes, lesões endodônticas e doença periodontal) e ou sistêmicos (diabetes mellitus, estágio da doença, saúde sistêmica e grau de imunossupressão). Os objetivos deste estudo foram avaliar as características clínicas e resposta ao tratamento de pacientes que apresentaram osteonecrose em mandíbula e/ou maxilas associado à terapia com bisfosfonatos tratados no Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo. Entre dezembro de 2003 e junho de 2008, 42 pacientes com o diagnóstico de osteonecrose de mandíbula/maxila foram avaliados. As informações referentes aos dados demográficos, clínicos, tratamento, tipos, tempo e dose dos bisfosfonatos foram coletadas dos prontuários médicos. A maioria, 71% dos pacientes, era do gênero feminino. A média de idade era de 64,7 anos. A doença de base mais frequente foi câncer de mama (40,5%), seguida de mieloma múltiplo, câncer de próstata e pulmão e 4 pacientes faziam uso de bisfosfonato para tratamento de osteoporose. Em relação ao tipo de bisfosfonato, a grande maioria dos pacientes (54,8%) fez uso exclusivo de zolendronato. A média do tempo de uso de bisfosfonato foi 36,8 meses. A localização da osteonecrose com maior frequência foi em mandíbula (54,7%). Dentre os possíveis fatores desencadeantes, a exodontia foi associada a 73,8% dos casos. Exposição do osso e supuração foram os sinais clínicos com maior prevalência e a dor o principal sintoma. O tratamento conservador foi realizado na maioria dos pacientes, sendo debridamento o mais frequente. O

tratamento cirúrgico radical foi realizado em 26% dos pacientes, alguns pacientes foram tratados com mais de um tipo de procedimento. Na resposta ao tratamento da osteonecrose a cicatrização completa da exposição ocorreu em 45,2% dos pacientes e melhora parcial em 47,6% demonstrando que houve controle do processo na maioria dos pacientes (92,5%). Exodontia foi o principal fator local associado com o desenvolvimento da osteonecrose dos ossos gnáticos. Cuidados orais são importantes para manter a higiene oral e reduzir o risco de infecções. Pacientes que se submeterão à terapia com bisfosfonatos devem visitar seus dentistas antes do início do tratamento.

## SUMMARY

Pinto VMC. [**Mandible and/or maxila osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy**]. São Paulo; 2010. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Recently, several cases of mandible and/or maxila osteonecrosis have been reported in patients on bisphosphonates therapy. The clinical features of this condition include pain, paresthesia, supuração, bone exposure and fistula. The exact mechanism that leads to the induction of osteonecrosis associated with bisphosphonates is unknown. However, risk factors have been recognized and can be classified as local (exodontia, chronic trauma, implants, endodontic lesions and periodontal disease) and/or systemic (diabetes mellitus, clinical stage of underlying disease, general status and immunosuppression degree). This study evaluated the clinical features and treatment response of patients with mandible and/or maxila osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy treated at the Stomatology Department of the Hospital A. C. Camargo. Between December 2003 and June 2008, 42 patients diagnosed with mandible/maxilla osteonecrosis were evaluated. Medical records were analyzed in order to collect information on demographic data; clinical profile; treatment; types, period and dose of the bisphosphonates. Most of these patients, 71%, was female and the age average was 64.7 years old. Breast cancer was the most frequent underlying disease (40.5%) followed by multiple myeloma, prostate cancer, lung and 4 of the patients were taking bisphosphonates for osteoporosis treatment. As to the type of bisphosphonates, the vast majority (54.8%) exclusively used zoledronate. The average time of use of bisphosphonate was 36.8 months. The location of the osteonecrosis was more frequent in the mandible (54.7%). Among the possible triggering factors, the exodontia was associated with 73.8% of the cases. Bone exposure and pus were the most prevalent clinical signs and the pain was the primary symptom. The conservative treatment was performed in most of the patients, and debridement was the most frequent method. The radical surgical treatment was performed in 26% of the patients and some patients were treated with more than one

type of procedure. Regarding the response to the osteonecrosis treatment, the full healing of the exposure occurred in 45.2% of the patients and the partial improvement in 47.6%, showing that the process was controlled in most of the patients (92.5%). Exodontia was the main issue associated with the local development of jaw osteonecroses. Mouth care is important to maintain oral hygiene and to reduce the risk of local infections. Patients on bisphosphonate therapy must visit their dentists before starting the treatment.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Gráfico de dispersão do tamanho da exposição antes do tratamento versus o tempo total de uso de bisfosfonato em meses.....	29
<b>Figura 2</b>	Gráfico do tipo de bisfosfonato versus tamanho da exposição.....	31
<b>Figura 3</b>	Gráfico do tipo de bisfosfonato versus resposta ao tratamento.....	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição dos pacientes com ONG por idade em que adquiriram a osteonecrose.....	23
<b>Tabela 2</b>	Distribuição dos 42 pacientes com osteonecrose quanto à doença de base.....	24
<b>Tabela 3</b>	Distribuição dos pacientes com osteonecrose em relação ao tipo de bisfosfonato utilizado.....	24
<b>Tabela 4</b>	Distribuição das regiões na mandíbula e maxilas afetadas pela ONG.....	25
<b>Tabela 5</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com o fator desencadeante local da ONG.....	25
<b>Tabela 6</b>	Distribuição dos sinais e sintomas da ONG nos 42 pacientes.....	26
<b>Tabela 7</b>	Tipo de tratamento realizado nos 42 pacientes que apresentaram ONG.....	27
<b>Tabela 8</b>	Avaliação da resposta apresentada pelos 42 pacientes após o tratamento da ONG.....	27
<b>Tabela 9</b>	Última informação sobre o paciente que apresentou osteonecrose e estava em tratamento de doença maligna ou osteoporose e fazia terapia com bisfosfonato.....	28
<b>Tabela 10</b>	Medidas resumo do tempo total de uso de bisfosfonato versus resposta da osteonecrose ao tratamento.....	30

<b>Tabela 11</b>	Medidas resumo do tamanho da exposição versus tipo de bisfosfonato.....	30
<b>Tabela 12</b>	Tipo de bisfosfonato versus distribuição da resposta ao tratamento da osteonecrose.....	31

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>AAOM</b>	American Academy of Oral Medicine
<b>CAOMS</b>	Canadian Association of Oral e Maxillofacial Surgeons
<b>ONG</b>	Osteonecrose em Ossos Gnáticos
<b>SAME</b>	Serviço de Arquivo Médico
<b>UMO</b>	Unidades Multicelulares Ósseas

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Mecanismos de Ação dos Bisfosfonatos.....	2
1.2	Efeitos adversos dos bisfosfonatos .....	3
1.3	Osteonecrose em Ossos Gnáticos (ONG).....	5
1.4	Fatores locais.....	7
1.5	Fatores sistêmicos .....	9
1.6	Sinais e sintomas da osteonecrose .....	10
1.7	Estratégias de tratamento e resposta à terapêutica.....	12
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
3.1	Revisão de prontuários.....	18
3.2	CrITÉRIOS de Inclusão .....	18
3.3	CrITÉRIO de Exclusão.....	18
3.4	Método .....	19
3.4.1	Metodologia .....	19
3.4.2	Constituição da Amostra.....	19
3.5	Análise Estatística .....	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
4.1	Análise Descritiva das Variáveis Categóricas .....	23
4.1.1	Características dos Pacientes .....	23
4.1.2	Exposição Óssea .....	24
4.2	Análise Inferencial .....	28
4.2.1	Tamanho da Exposição Óssea e Presença de fístula.....	28
4.2.2	Tempo de bisfosfonato <i>versus</i> tamanho da exposição antes do tratamento.....	28
4.2.3	Tempo de bisfosfonato <i>versus</i> resposta da exposição.....	29
4.2.4	Tipo de bisfosfonato <i>versus</i> tamanho da exposição.....	30

4.2.5	Tipo de bisfosfonato <i>versus</i> resposta ao tratamento .....	31
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>

### **ANEXOS**

**Anexo 1** Carta aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**Anexo 2** Ficha Clínica

# ***INTRODUÇÃO***

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato um regulador natural do metabolismo ósseo que é encontrado abundantemente na matriz óssea e tem grande afinidade com o cálcio. Durante a reabsorção óssea, são liberados a partir do osso e podem ser reincorporados em tecido ósseo recentemente formado (LICATA 2005). Tais drogas inibem a reabsorção óssea impedindo a reposição e atividade dos osteoclastos levando à redução do tempo de vida dos mesmos (MARX et al. 2005). Sendo assim, a remodelação e a deposição óssea fisiológica ficam gravemente comprometidas em pacientes em terapia com estes fármacos (MARX 2003; POGREL 2004; RUGGIERO et al. 2004; ODVINA et al. 2005).

Os bisfosfonatos intravenosos mais potentes e mais utilizados são o pamidronato (SATO et al. 1991), ibandronato e ácido zoledrônico (MAJOR e COLEMAN 2001). Estas drogas desaparecem rapidamente da circulação e unem-se aos minerais dos ossos, onde se concentram. O ácido zoledrônico é o mais potente, cerca de 850 vezes mais que o pamidronato (GREEN et al. 1994). Devido à alta afinidade com o material, a concentração de ácido zoledrônico no osso é 100 vezes maior que no plasma, diminuindo levemente após seis meses (CHEN et al. 2002). O clodronato intravenoso e etidronato são menos potentes, com menor afinidade ao osso, requerendo ponto prolongado de infusão – por isso, têm sido menos utilizados (CONTE e COLEMAN 2004; CONTE e GUARNIERI 2004).

Na prescrição terapêutica, o alendronato é comumente indicado para o controle de osteoporose (WHYTE et al. 2003; ENSRUD et al. 2004) e o pamidronato, para o tratamento de hipercalcemia decorrente de doença maligna, doença de Paget, metástase osteolítica causada por câncer de mama (KYRGIDIS et al. 2009) e lesões osteolíticas em consequência de mieloma múltiplo (CÖMLEKÇI et al. 1998; KYLE et al. 2007, RIZZOLI et al. 2008). O ácido zoledrônico foi aprovado para tratamento de hipercalcemia decorrente de doença maligna e metástase óssea de tumores sólidos, incluindo o câncer de próstata hormônio-independente (MAJOR e COLEMAN 2001; ROLFES e LÜMMEN 2009). Também possui propriedades antiangiogênicas e pode ser diretamente tumoricida, tornando-os importantes agentes no tratamento contra o câncer (WOOD et al. 2002; FOURNIER et al. 2002).

Vários compostos do bisfosfonato acumulam-se, por longos períodos, na matriz óssea mineralizada e, se não estão incorporados à matriz mineral dos ossos, são eliminados por meio da urina. Dependendo da duração do tratamento e do tipo de bisfosfonato, este fármaco pode se manter por anos no organismo (ROGERS et al. 2000; FLEISCH 2002; OTT 2005).

## **1.2 EFEITOS ADVERSOS DOS BISFOSFONATOS**

Múltiplos e sérios efeitos adversos associados a estas drogas têm sido relatados, principalmente naqueles que receberam tratamento oncológico. Porém, a fisiopatologia de tais alterações e o tratamento ideal ainda não estão completamente elucidados. Assim sendo, a remodelação e a deposição óssea fisiológica ficam

gravemente comprometidas em pacientes em terapia com estes fármacos (MARX 2003, POGREL 2004; RUGGIERO et al. 2004; ODVINA et al. 2005).

Apesar do tempo de duração da terapia com bisfosfonatos nunca ter sido objeto de estudo, o tratamento do paciente com metástase óssea e em mieloma com lesão osteolítica é geralmente recomendado até que os pacientes não tolerem mais o tratamento ou tenham diminuição funcional substancial (BERENSON et al. 2002; HILLNER et al. 2003; KYLE et al. 2007). Entretanto, sérias complicações, podem ocorrer em aproximadamente 2% dos pacientes, sendo estas: reação inflamatória sistêmica aguda (SAAD et al. 2002), inflamação ocular (DURNIAN et al. 2005), falência renal (BODY 2006), síndrome nefrótica (DESIKAN et al. 2002), desequilíbrio eletrolítico (DURNIAN et al. 2005) e osteonecrose da maxila e mandíbula (HELLSTEIN e MAREK 2005; KYLE et al. 2007; WOO e KALMAR 2007).

Para pacientes que desenvolvem sintomas oculares, uma imediata avaliação oftalmológica é crucial para garantir a segurança de subseqüente terapia com bisfosfonatos (DURNIAN et al. 2005). Pacientes que recebem pamidronato por longo período devem ser avaliados em intervalos regulares ao menor sinal de síndrome nefrótica, já que, em alguns casos, a interrupção do agente pode resultar na recuperação total (BARRI et al. 2004). Para reduzir o risco de anomalias eletrolíticas graves, particularmente hipocalcemia, qualquer pré-tratamento da anormalidade eletrolítica e suplementos de vitamina D e cálcio têm possibilidade de ser úteis (ROSEN e BROWN 2003). Finalmente, para reduzir o risco de osteonecrose na maxila e mandíbula, é sugerida a obtenção de avaliação dental completa antes do

tratamento, bem como a prevenção de procedimentos invasivos (GREENBERG 2004; PIRES et al. 2005; MIGLIORATI et al. 2005, 2006, KHAN et al. 2008).

### **1.3 OSTEONECROSE EM OSSOS GNÁTICOS (ONG)**

A ONG tem sido reportada em pacientes tratados com bisfosfonatos (HELLSTEIN e MAREK 2005; PIRES et al. 2005; KYLE et al. 2007) e a avaliação e manutenção da saúde oral deve ser acompanhada nestes pacientes (EDWARDS et al. 2008). As características clínicas podem ser dor, perda de sensibilidade e exposição óssea ou fístula (RUGGIERO et al. 2004; BAGAN et al. 2005; PIRES et al. 2005; MIGLIORATI et al. 2005, 2006). O mecanismo exato que leva à indução da osteonecrose associada à bisfosfonatos ainda é desconhecido. Contudo, fatores de risco foram reconhecidos e podem ser classificados como locais ou sistêmicos (KHAN et al. 2008). A remodelação óssea é uma função fisiológica que ocorre em ossos normais, removendo os microdanos e substituindo o osso danificado por tecido ósseo novo (OTT 2005). Tal função acontece no interior de pequenos compartimentos denominados Unidades Multicelulares Ósseas (UMO) (HAUGE et al. 2001). As UMOs são compostas por osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos. Os bisfosfonatos unem-se ao osso e incorporam-se à matriz óssea. Estas drogas inibem igualmente a reabsorção osteoclástica mediada pelos osteoblastos, possuindo propriedades antiangiogênicas (SIETSEMA et al. 1989; ROGERS et al. 1997; FLEISCH 2002). Como resultado, a regeneração óssea fica profundamente suprimida e, com o passar do tempo, o osso começa apresentar pouca remodelação fisiológica (OTT 2005; ODVINA et al. 2005), tornando-se quebradiço e incapaz de

reparar as microfraturas fisiológicas que ocorrem no esqueleto humano, pelas atividades diárias (WHYTE et al. 2003). No sistema estomatológico, as maxilas e a mandíbula estão sujeitas a sobrecarga constante, devido às forças mastigatórias. Assim sendo, é de se esperar que ocorram diariamente microfraturas e microdanos fisiológicos nos ossos gnáticos – que são reparados ou não.

Uma completa revisão da literatura foi objeto de estudo no Canadá. Em 2009, foi lançado um Guideline para acompanhamento de pacientes em uso de bisfosfonatos (KHAN et al. 2008). Após a publicação dos primeiros relatos de osteonecrose da mandíbula em pacientes sob terapia com bisfosfonatos, em 2003, a *Canadian Association of Oral e Maxillofacial Surgeons (CAOMS)*, em associação com sociedades nacionais e internacionais interessadas no estudo da ONG, promoveram a apresentação do Guideline com orientação multidisciplinares. Desta forma, o estudo realizou-se embasado em sistemática revisão das evidências atuais, sendo o objetivo fornecer orientações quanto ao diagnóstico, identificação de doentes de risco, prevenção e estratégias de manipulação. Tais diretrizes foram desenvolvidas por médicos, dentistas e também patologistas orais. A força-tarefa multidisciplinar estabelecida pela CAOMS reviu todas as áreas relevantes das pesquisas relacionadas à ONG.

Altas doses de bisfosfonatos intravenosos foram identificadas como fator de risco para o desenvolvimento da ONG em pacientes oncológicos. Baixa dose de bisfosfonato em doentes com osteoporose ou outras doenças ósseas metabólicas não têm sido relacionadas ao desenvolvimento de osteonecrose de mandíbula. Prevenção, estadiamento, tratamento e recomendações são baseados em pareceres de especialistas e dados atuais – limitados a relatos de casos, pesquisas, estudos

retrospectivos e prospectivos (neste último caso, dois observacionais). Recomenda-se que pacientes oncológicos devam ser submetidos a avaliação odontológica completa, incluindo radiografias, antes do início da terapia com bisfosfonato. Nesta população, qualquer procedimento dental invasivo deve ser totalmente executado antes do início da terapia com bisfosfonatos. Pacientes com osteoporose, que irão receber bisfosfonatos por via oral ou intravenosa, não exigem um exame odontológico detalhado, sendo indicada manutenção de boa higiene oral e acompanhamento. Parar de fumar e limitar o consumo de álcool deve ser enfatizado para todos os pacientes que estiverem recebendo terapia com bisfosfonatos. Indivíduos com osteonecrose de mandíbula estabelecida são mais adequadamente geridos com cuidados paliativos, incluindo o controle da dor, tratamento de infecção secundária e a remoção de sequestros ósseos necróticos. Debridamento agressivo é contraindicado porque o osso mal vascularizado pode não se reparar e aumentar o processo necrótico.

#### **1.4 FATORES LOCAIS**

A partir de 2003, crescente número de casos associados ao uso de bisfosfonatos por via intravenosa vêm sendo publicados, com ocorrência de ONG. MARX (2003) identificou 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula, maxila ou ambas que eram não responsivos a cirurgia ou tratamento medicamentoso. Destes, 24 tinham recebido pamidronato com dose de 90 mg intravenoso mensalmente; 6 receberam pamidronato com a mesma dose no passado, mas atualmente estavam recebendo zolendronato 4 mg mensalmente; e outros 6 haviam sido tratados mensalmente com zolendronato 4 mg. Estas drogas foram aplicadas

em 18 pacientes para tratamento de hipercalemia relacionada ao mieloma múltiplo; em 17 para tratamento de hipercalemia metastática de câncer de mama; e em um que tratava de osteoporose.

Outra série de 10 pacientes com osteonecrose da mandíbula foi apresentada, por ter surgido pós-quimioterapia. Dos 10 casos com ONG, seis apresentavam metástases ósseas de câncer de mama e os outros quatro eram casos de mieloma múltiplo. Foi analisada a localização das metástases ósseas, bem como as características da ONG e as drogas com as quais tinham sido tratadas as metástases ósseas. Todos os pacientes tinham osteonecrose na mandíbula e 50% também apresentavam envolvimento maxilar. Em sete deles, a extração de um dente precedia o início da ONG. Dois desenvolveram comunicações bucosinusal e outro, fístula cutânea no pescoço, com supuração. Em todos os 10, o exame histopatológico teve diagnóstico de osteomielite crônica, sem evidência de doença metastática nos maxilares. Todos haviam sido tratados com bisfosfonatos, para doença óssea maligna. Como esta foi a única droga que a que todos os pacientes se submeteram, concluiu-se que a ONG parecia ter uma relação com o uso de bisfosfonatos (BAGAN et al. 2005).

Quatorze pacientes portadores de necrose avascular óssea bucal foram selecionados a partir dos arquivos clínicos de cinco Clínicas Estomatológicas no Brasil. Os dados clínicos, bem como informações sobre o tratamento e prognóstico da ONG foram revisados. O sintoma mais importante encontrado foi a dor, presente em todos os casos. A mandíbula foi o local mais comumente envolvido. A maioria dos pacientes (79%) teve suas condições controladas por antibioticoterapia e debridamento cirúrgico, porém a resposta completa foi alcançada em apenas três

casos (21%). Tal estudo permite concluir que a ONG é um sério efeito colateral oral do uso do bisfosfonato e terapia antibiótica e debridamentos cirúrgicos não são capazes de promover resposta completa na maioria dos casos (PIRES et al. 2005).

## **1.5 FATORES SISTÊMICOS**

Os pacientes que recebem o fármaco intravenosamente são mais suscetíveis à ONG do que os que fazem uso oral, principalmente pela toxicidade e potência da medicação. Outros fatores podem estar implicados, mas a extensão de sua influência ainda necessita ser determinada. Podem ser fatores sistêmicos, tais como diabetes mellitus, estágio da doença, extensão do envolvimento esquelético, saúde sistêmica geral e grau de imunossupressão. A história do paciente em relação ao uso anterior de quimioterápicos ou corticóides – por exemplo, os pacientes com mieloma múltiplo que são tratados com outros agentes antiangiogênicos, como talidomida e glicocorticóides – é relevante (MUNSHI et al. 1999; CHAUHAN et al. 2005).

Foram relatados casos extremos, com presença de fratura patológica de mandíbula ou maxila em pacientes onde a terapia por bisfosfonato, em longo prazo, poderia ter efeitos negativos no esqueleto. Os bisfosfonatos devem ser usados com cuidado. Cinco anos após o diagnóstico, homens e mulheres com osteoporose estabelecida ainda têm um alto risco de fraturas. Nestes casos, os benefícios comprovados superam o teórico risco. Tais vantagens, no entanto, são comprovadas apenas para os primeiros cinco anos. Evidências sugerem que os bisfosfonatos devem ser interrompidos depois de tal período, e aqueles pacientes que permanecem com alto risco de fraturas ou que tiveram fraturas durante a terapia devem passar a

receber tratamento intermitente, inclusive alternando bisfosfonatos com outras drogas. Nas doses utilizadas hoje, os bisfosfonatos suprimem a formação óssea em maior grau do que os outros medicamentos antiabsorvivos. Por isso, é possível que o acúmulo deles possa desenvolver microlesões após 15 ou 20 anos. Certamente, este é um problema que requer, a longo prazo, uma investigação cuidadosamente desenhada (OTT 2005).

## **1.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Desde 2003, a ONG vem sendo relatada como novo evento adverso, relacionado ao uso prolongado de bisfosfonatos (MARX 2003). Clinicamente, é caracterizada pela presença de exposição de tecido ósseo na cavidade bucal (espontânea ou não). Frequentemente, essa alteração está associada a infecção secundária e dor em vários níveis. A gengiva e a mucosa adjacentes à lesão geralmente se apresentam inflamadas e sensíveis, fato que dificulta a higiene local. A superfície óssea exposta pode levar a traumas em tecidos moles adjacentes, levando à ulceração e o aumento da dor (PIRES et al. 2005).

A história clínica mais frequentemente associada a este processo é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos duros e moles, após extrações dentárias (WHYTE et al. 2003; MARX 2003; RUGGIERO et al. 2004). Nas fases iniciais da osteonecrose oral, não se detectam manifestações radiográficas. Os pacientes estão suscetíveis ao desenvolvimento de dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar secundariamente, após ter sido exposto ao ambiente oral. A ONG é muitas vezes progressiva, com a possibilidade de apresentar extensas áreas de osso exposto.

Quando os tecidos são gravemente afetados, os pacientes podem se queixar de dor intensa e falta de sensibilidade (parestesia). Isto pode ser indicativo de compressão de nervo adjacente. Também ocorrem relatos iniciais de presença súbita de desconforto intraoral e de rugosidades que podem progredir até traumatizar os tecidos moles orais que circundam a área do osso necrosado. Assim sendo, as histórias odontológica e médica de cada paciente são baseadas na observação de sinais e sintomas clínicos deste processo patológico (MIGLIORATI et al. 2005, 2006).

MARX et al. (2005) avaliaram a ocorrência de osteonecrose em 119 pacientes que faziam uso de bisfosfonatos. Trinta e dois (26%) usavam Aredia; 48 (40.3%), Zometa; 36 (30.2%) receberam Aredia e, posteriormente, trocaram para Zometa; e três (2.5%), Alendronato. O tempo médio para o diagnóstico de osteonecrose foi de 4,3 meses para aqueles que usavam Aredia; 12,1 meses para os que receberam ambos; 9,4 meses para aqueles que se trataram com Zometa; e três anos para os que recebiam Alendronato. Sessenta e dois pacientes (52,1%) apresentavam mieloma múltiplo; 50 (42%), câncer de mama; quatro (3,4%), câncer de próstata; e três (2,5%), osteoporose. Nos achados de exposição óssea, 37 pacientes (31,1%) eram assintomáticos; 82 (68,9%) apresentavam dor; 28 (23,5%), mobilidade dental; e 21 (17,6%), fístula. Em 81 deles (68,9%), as exposições ósseas ocorreram na mandíbula; em 33 (27,7%), na maxila; e em 5 (4,2%), em ambas. Comorbidades dentais incluíram a presença de periodontite em 84% deles, cáries dentais em 28,6%, abscesso dental em 13,4%, tratamento endodôntico em 10,9% e torus mandibular em 9,2%. O fator desencadeante da exposição óssea foi descrito como espontâneo em 25,2%; remoção de dentes em 37,8%; periodontite avançada em 28,6%; cirurgia

periodontal em 11,2%; implante dental em 3,4%; e tratamento endodôntico em 0,8%. Tais dados evidenciam a impossibilidade de uma completa prevenção das complicações dentais. Entretanto, cuidados odontológicos preventivos reduzem a incidência e os procedimentos não cirúrgicos dentais podem prevenir novos casos (MARX et al. 2005; KHAN et al. 2008).

WANG et al. (2007) analisaram retrospectivamente pacientes tratados entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005, que tinham recebido ácido zoledrônico e/ou pamidronato. Foram excluídos os que haviam sido submetidos à radioterapia ou apresentavam histórico de tumor ou cisto em mandíbula. A osteonecrose foi definida como evidência clínica de exposição de osso necrótico na boca. Após a avaliação de 1086 prontuários médicos, detectou-se que 447 (41% dos pacientes) haviam recebido bisfosfonato e estavam nos critérios de inclusão: 11 (3,8%) dos 292 pacientes com mieloma múltiplo, 2,5% dos 81 pacientes de câncer de mama e 2,9% dos 69 pacientes com câncer de próstata apresentavam osteonecrose.

Assim, os dados refletem a importância dos profissionais de saúde estar cientes da possibilidade de ocorrer osteonecrose com uso de terapia com bisfosfonatos e o risco que ela apresenta para a maxila e mandíbula (CLARKE et al. 2007; KHAN et al. 2008).

## **1.7 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E RESPOSTA À TERAPÊUTICA**

As estratégias de tratamento incluem uso de bochechos antisepticos (clorexidina a 0,12%), antibiótico de uso oral, cultura para terapia antibiótica, terapia

antibiótica intravenosa para os casos refratários, debridamento cirúrgico local da ferida, curetagem óssea, irrigação local com antibióticos e terapia com oxigênio hiperbárico (GREENBERG 2004; KHAN et al. 2008). Porém, nenhuma destas modalidades terapêuticas mostrou ser bem sucedida. A dificuldade em tratar lesões orais de osteonecrose compromete o estado nutricional e a terapia oncológica. Assim, estes pacientes devem ser melhor estudados e assistidos (WANG et al. 2007; KHAN et al. 2008). A prevenção desta situação é de suma importância para que se possa administrar a terapia antineoplásica necessária ao tratamento da doença maligna, com o objetivo de melhora na qualidade de vida do paciente (TANVETYANON e STIFF 2006; KHAN et al. 2008).

A reconstrução imediata de tais pacientes com osso vascularizado ou não vascularizado não é indicada, dado à predisposição de poder ocorrer necrose óssea nessa área. É importante reconhecer que neste grupo de pacientes os objetivos do tratamento são eliminar dor, controlar infecção do tecido mole e duro e minimizar a evolução da necrose óssea (RUGGIERO et al. 2006b).

O potencial de complicações da necrose óssea precisa ser um alerta aos cirurgiões-dentistas e aos especialistas envolvidos no tratamento dos pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos. Protocolo para diagnóstico, estadiamento e tratamento devem ocorrer o mais breve possível, e pesquisas para elucidar a patogenia da relação entre bisfosfonatos e osteonecrose estão em andamento (RUGGIERO et al. 2006a; KHAN et al. 2008).

Complicações em longo prazo são hoje objetos de estudo para avaliação e prevenção, embora ainda não se tenha obtido um consenso terapêutico. Desta forma, é essencial que se estabeleçam critérios para acompanhamento odontológico dos

pacientes suscetíveis a complicações bucais decorrentes de terapia com bisfosfonatos, para que se melhore a qualidade de vida de tais pacientes. O estreitamento dos laços entre os profissionais envolvidos nesses tratamentos pode oferecer melhores resultados no controle e tratamento da doença maligna, das complicações durante e após o término do tratamento e dos efeitos colaterais agudos e crônicos; e na diminuição do tempo do tratamento e dos custos associados (RUGGIERO et al. 2006b; TANVETYANON e STIFF 2006; MIGLIORATI et al. 2005, 2006).

## ***OBJETIVOS***

---

## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos deste estudo são:

1-Avaliar as características clínicas da osteonecrose em mandíbula e/ou maxilas em pacientes que fizeram uso de terapia com bisfosfonatos.

2-Avaliar a cicatrização/reparação local frente à terapia aplicada para o tratamento da osteonecrose.

## ***PACIENTES E MÉTODOS***

---

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 REVISÃO DE PRONTUÁRIOS**

O Departamento de Estomatologia tinha um banco de dados atualizado com todos os pacientes que tinham tido osteonecrose em ossos gnáticos e haviam sido tratados no departamento.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Para este estudo foram avaliados todos os pacientes que estavam fazendo terapia com bisfosfonatos e apresentavam diagnóstico clínico de osteonecrose afetando mandíbula e/ou maxila.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Paciente com diagnóstico de osteonecrose afetando mandíbula e/ou maxilas submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço.

## **3.4 MÉTODO**

### **3.4.1 Metodologia**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo cujos dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital A.C. Camargo, São Paulo, Brasil, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição (Anexo 1).

Os dados clínicos foram coletados das informações do Departamento de Estomatologia, que fazem parte do mesmo prontuário e estão documentados em ficha clínica desenvolvida para o Estudo (Anexo 2).

### **3.4.2 Constituição da Amostra**

Foram incluídos no estudo 42 pacientes atendidos pelo Departamento de Estomatologia com diagnóstico clínico de osteonecrose de mandíbula/maxila. Todos faziam terapia com bisfosfonatos, entre dezembro de 2003 e junho de 2008. Dos pacientes do estudo, foram revistos os dados como gênero, idade, doença de base, data do diagnóstico da doença de base, tratamento da doença de base e diabetes. Em todos os casos, o diagnóstico foi realizado por um único profissional.

Com relação aos bisfosfonatos, foram avaliados tipo, dose, tempo de uso, se mudou de bisfosfonato durante o tratamento da doença de base e o tempo de uso até o aparecimento da ONG. As características clínicas sinal e/ou sintoma da osteonecrose foram analisadas pelas características da exposição óssea com presença ou ausência de dor, parestesia, mau odor (relatado pelo paciente), bem como

apresentação de exposição óssea, fístula, drenagem purulenta, sangramento e local da exposição.

Critérios para a análise dos fatores locais, como possível fator desencadeante da osteonecrose, foram pesquisados: exodontias, problemas endodônticos, traumas, apresentação espontânea e presença de doença periodontal.

Para avaliação do tipo de tratamento foram utilizados dois critérios: **Conservador** (pequenos debridamentos, remoção de sequestros ósseos, irrigação local e antibióticos) e **Cirúrgico radical** (resseção ampla do osso afetado e antibiótico adjuvante) tendo como objetivo detectar a resposta da exposição ao tratamento estabelecido, através do tamanho da exposição antes e após o tratamento e eliminação dos sintomas.

Devido ao fato de que alguns pacientes não apresentaram total remissão da ONG, a resposta ao tratamento foi avaliada por área tratada em: **completa** (todo osso coberto por mucosa e ausência de sintomatologia), **melhora parcial** (diminuição do tamanho da exposição e dor), **sem resposta** (área de osso necrótico com características semelhantes à antes do tratamento) e **piora** após o tratamento da mesma.

A fim de se obter parâmetros para avaliação da resposta foram analisados: a data do(s) tratamento(s) da osteonecrose a que o paciente foi submetido, a presença de sinais e sintomas de dor, odor fétido (relatado pelo paciente), supuração, parestesia, sangramento, fístula e outro(s), o tamanho da exposição (caso houvesse), o tempo de uso do bisfosfonato até a osteonecrose e a data da última informação com as seguintes variáveis: paciente está vivo sem doença, vivo com doença, óbito devido à doença de base, óbito por outra causa ou perdido de vista.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máxima) e construídos gráficos (pizza, barras e boxplot).

A análise comparativa entre o tamanho da exposição antes e após o tratamento foi realizada através do teste não paramétrico de Wilcoxon.

Os pacientes que apresentavam fístula receberam peso e foram incluídos na análise. As variáveis *tempo total de uso de bisfosfonato* e *tamanho da exposição antes do tratamento* foram relacionadas através do modelo de regressão linear simples. O modelo de regressão linear simples também foi utilizado para relacionar as variáveis *tamanho da exposição* e *tipo de bisfosfonato*. A relação entre *tempo de bisfosfonato* e *resposta da exposição* foi realizada por meio do modelo de regressão logística ordinal. O modelo de regressão logística nominal foi utilizado para relacionar as variáveis *tempo de bisfosfonato* e *situação da última informação*.

O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95% e os softwares estatísticos usados foram o XLSTAT 2008 e o MINITAB 14.13.

## ***RESULTADOS***

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

#### 4.1.1 Características dos Pacientes

A distribuição dos pacientes mostrou que a maioria era do gênero feminino (71%). A ONG apresentou-se numa ampla faixa etária variando de 35 a 76 anos de idade (média de 64,7 anos). A idade foi agrupada em classes de 10 anos para facilitar a visualização dos dados. Assim sendo, nota-se que a maior frequência está a partir das classes de 56 a 65 anos (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes com ONG por idade em que adquiriram a osteonecrose.

<b>Idade</b>	<b>N (%)</b>
35-45	2(4,8)
46-55	7(16,7)
56-65	12(28,6)
66-75	11(26,2)
76>	10(23,7)
<b>Total</b>	<b>42(100,0)</b>

A maioria - 40,5% dos pacientes - tinha como doença de base câncer de mama, 21,4% mieloma múltiplo, 16,7% câncer de próstata, 11,9% câncer de pulmão e 9,5% faziam uso de bisfosfonato por osteoporose (Tabela 2). Como doença sistêmica com potencial de complicação da ONG, 6 pacientes apresentavam também diabetes.

**Tabela 2** - Distribuição dos 42 pacientes com osteonecrose quanto à doença de base.

<b>Tipo de Doença</b>	<b>N (%)</b>
Câncer de Mama	17 (40,5)
Mieloma múltiplo	9 (21,4)
Câncer de Próstata	7 (16,7)
Câncer de Pulmão	5 (11,9)
Osteoporose	4 (9,5)
<b>Total</b>	<b>42 (100,0)</b>

Com relação ao tipo de bisfosfonato utilizado pelos pacientes que desenvolveram ONG, a grande maioria dos pacientes (54,8%) fez uso exclusivo de zolendronato (Tabela 3). O tempo de uso do bisfosfonato foi no mínimo de quatro meses e no máximo de 126 meses. Com média de 36,8 meses.

**Tabela 3** - Distribuição dos pacientes com osteonecrose em relação ao tipo de bisfosfonato utilizado.

<b>Tipo de Bisfosfonato</b>	<b>N ( %)</b>
Zolendronato	23 (54,8)
Zolendronato e Pamidronato	8 (19,0)
Pamidronato	6 (14,3)
Alendronato	3 (7,1)
Zolendronato e Alendronato	2 (4,8)
<b>Total</b>	<b>42(100,0)</b>

#### 4.1.2 Exposição Óssea

Com relação ao local da ONG, mandíbula e maxilas foram divididas em região posterior e anterior. Desta forma, as regiões posteriores da mandíbula foram acometidas em 45,2% pela osteonecrose e as da maxila, em 21,4%. Cinco pacientes apresentaram duas regiões com ONG e um paciente teve três áreas de necrose óssea (Tabela 4).

**Tabela 4** – Distribuição das regiões na mandíbula e maxilas afetadas pela ONG.

<b>Localização da Exposição Óssea</b>	<b>Pacientes (%)</b>	<b>Total de áreas</b>
1-Mandíbula –região posterior	19 (45,2)	19
2-Maxila - região posterior	9 (21,4)	9
3-Mandíbula –região anterior	4 (9,5)	4
4-Maxila –região anterior	4 (9,5)	4
5-Maxila –região posterior direita e esquerda	2 (4,8)	4
6-Maxila –região posterior e Mandíbula –região posterior	2 (4,8)	4
7-Maxila –região anterior e Mandíbula –região anterior	1 (2,4)	2
8-Maxila –região anterior e posterior e Mandíbula –região posterior	1 (2,4)	3
<b>Total</b>	<b>42 (100,0)</b>	<b>49 áreas</b>

Na tentativa de estabelecer um fator local causal para o possível desenvolvimento da ONG, verificamos que 32 pacientes haviam realizado exodontia no local de manifestação da necrose óssea, três tinham histórico de colocação ou retirada de implante e dois apresentavam trauma por prótese. Em cinco pacientes não foi encontrado nenhum fator associado sendo a ONG, portanto, classificada como espontânea (Tabela 5).

**Tabela 5** - Distribuição dos pacientes de acordo com o fator desencadeante local da ONG.

<b>Fator Desencadeante da Exposição óssea</b>	<b>Pacientes (%)</b>
Exodontia	32 (76,2)
Espontânea	5 (11,9)
Implante e remoção de implante	3 (7,1)
Trauma por prótese	2 (4,8)
<b>Total</b>	<b>42(100,0)</b>

Dentre todos os casos analisados com ONG, 76,2% apresentaram exposição óssea e 23,8%, fístula na cavidade oral ou face. Ainda, 57,1% dos pacientes apresentaram supuração como sinal e/ou sintoma e 50%, dor. Relataram odor fétido 24% dos pacientes, e 19% não apresentaram sintomatologia, somente a exposição óssea ou fístula. Alguns pacientes tiveram mais de um sinal/sintoma (Tabela 6).

**Tabela 6** - Distribuição dos sinais e sintomas da ONG nos 42 pacientes.

<b>Sinais e/ou Sintomas da Exposição</b>	<b>N</b>	<b>% sobre o total de pacientes (42)</b>
Exposição óssea	32	76,2
Supuração	24	57,1
Dor	21	50,0
Odor fétido	10	23,8
Fístula	10	23,8
Sem sintoma	8	19,0
Outro	3	7,1
Parestesia	2	4,8
Sangramento	2	4,8

Com relação à terapêutica da osteonecrose, todos os pacientes fizeram uso de antibioticoterapia. O tratamento conservador foi realizado na maioria dos pacientes, sendo em 64%, debridamento, 35,7%, irrigação e 23,8%, sequestrectomia. O tratamento cirúrgico radical foi realizado em 26% dos pacientes. Alguns foram tratados com mais de um tipo de procedimento e um estava sob observação e irrigação semanal, não sendo realizada nenhuma intervenção cirúrgica (Tabela 7).

**Tabela 7** – Tipo de tratamento realizado nas 49 áreas que apresentaram ONG.

<b>Tratamento da osteonecrose</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Debridamento	27	64,3
Irrigação	01	2,4
Ressecção	11	26,2
Sequestrectomia	10	23,8

Na resposta ao tratamento da osteonecrose a cicatrização completa da exposição ocorreu em 45,2% dos pacientes e a melhora parcial em 47,6%. Apenas um paciente (2,4%) não mudou o quadro e dois (4,8%) apresentaram piora. (Tabela 8).

**Tabela 8** - Avaliação da resposta apresentada pelas 49 áreas, após o tratamento da ONG.

<b>Resposta ao tratamento da osteonecrose</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Completa	19	45,2
Melhora parcial	20	47,6
Sem resposta	1	2,4
Piora	2	4,8
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Com relação à última informação que tivemos dos pacientes para concluir o estudo, 24 estavam vivos e continuavam com a doença de base, 13 foram a óbito pela doença de base, 3 não conseguimos informação, 1 foi a óbito por outras causas e apenas 1 estava vivo sem doença e havia sido tratado de câncer de mama. (Tabela 9).

**Tabela 9** - Última informação disponível nos prontuários dos 42 pacientes com ONG e que estavam em tratamento de doença maligna ou osteoporose e faziam terapia com bisfosfonato.

<b>Situação da última Informação sobre o paciente</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Vivo com doença	24	57,1
Óbito devido à doença de base	13	31,0
Perdido de vista	3	7,1
Óbito por outra causa	1	2,4
Vivo sem doença	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42(100,0)</b>	<b>100,0</b>

## 4.2 ANÁLISE INFERENCIAL

As medidas resumo das variáveis tamanho da exposição antes e após o tratamento foram realizadas desconsiderando os pacientes que apresentaram fístula. Desta forma, observou-se que, na maioria dos casos, o tamanho da exposição óssea diminuiu após a intervenção.

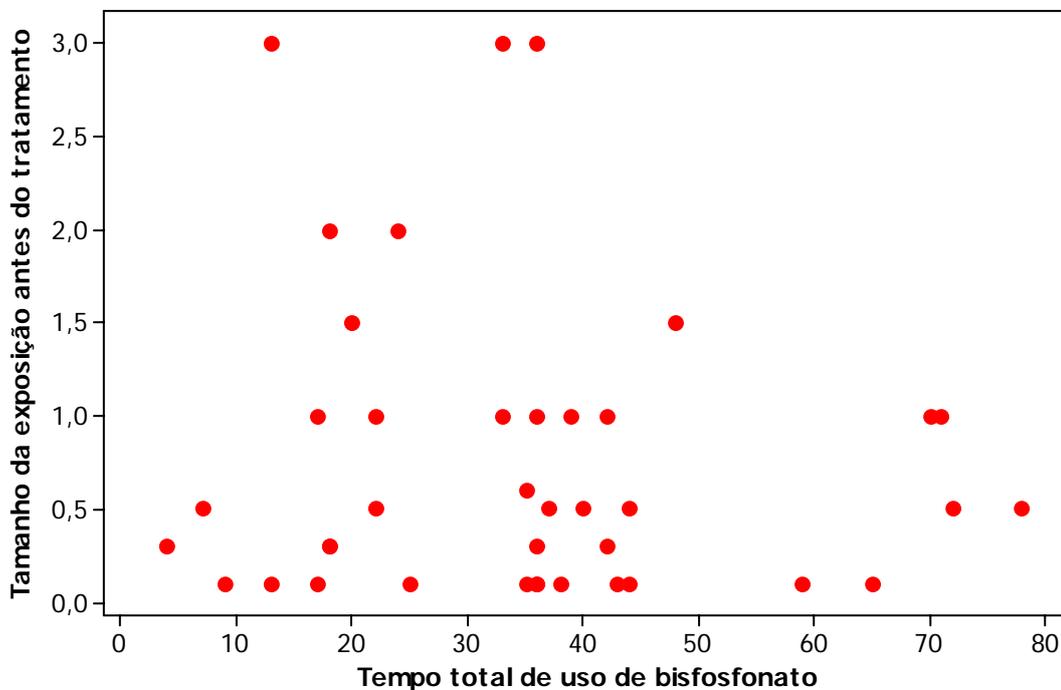
### 4.2.1 Tamanho da Exposição Óssea e Presença de fístula

O tamanho da exposição óssea após o tratamento reduziu significativamente (teste de Wilcoxon,  $p$ -valor $<0,001$ ). Antes do tratamento, 10 dos pacientes (23,8%) apresentavam fístula, após o tratamento, 3 (30%) não mudaram o quadro, 4 (40%) obtiveram cicatrização completa e 3 (30%) passaram a apresentar exposição óssea.

### 4.2.2 Tempo de bisfosfonato *versus* tamanho da exposição antes do tratamento

A Figura 1 mostra que não há correlação linear entre as variáveis tamanho da exposição antes do tratamento e tempo total de uso de bisfosfonato, o que é confirmado pelo modelo de regressão linear. A hipótese que o coeficiente

relacionado ao tempo total de uso de bisfosfonato é igual a zero não foi rejeitada (p-valor = 0,512).



**Figura 1** - Gráfico de dispersão do tamanho da exposição antes do tratamento *versus* o tempo total de uso de bisfosfonato em meses.

#### 4.2.3 Tempo de bisfosfonato *versus* resposta da exposição

A Tabela 10 apresenta estatísticas descritivas do tempo total de uso de bisfosfonato por categoria da resposta da osteonecrose ao tratamento. Não há evidência suficiente para concluir que o tempo total de uso de bisfosfonato afeta a resposta da osteonecrose, uma vez que o p-valor do coeficiente relacionado ao tempo de uso de bisfosfonato foi igual a 0,237. Verifica-se que a média do tempo total de uso de bisfosfonato foi ligeiramente menor para a categoria *completa* comparada à categoria *melhora parcial*, porém observa-se que a mediana de ambas as categorias

são próximas, indicando que o valor da média da categoria melhora parcial foi influenciado pelo máximo (126,0).

**Tabela 10** – Medidas resumo do tempo total de uso de bisfosfonato *versus* resposta da ONG ao tratamento.

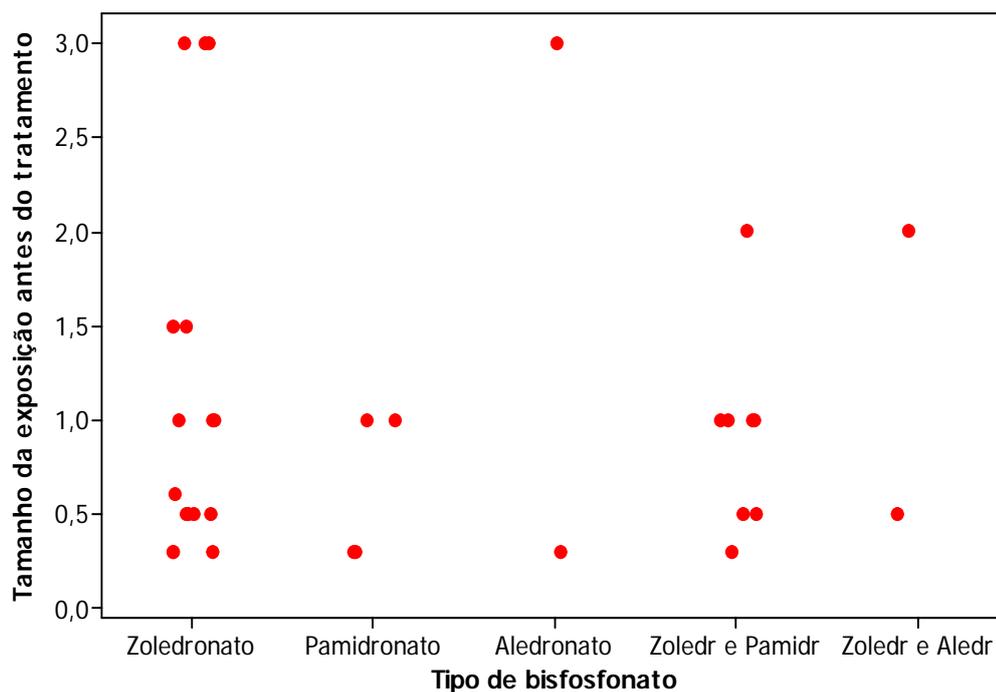
Resposta da exposição	N	Tempo	Total do	Uso	Do	Bisfosfonato
		Média (meses)	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Completa	19	32,4	18,4	4,0	35,5	78,0
Melhora parcial	20	38,8	27,0	7,0	36,5	126,0
Sem resposta	1	33,0	--	33,0	33,0	33,0
Piora	2	60,0	17,0	48,0	60,0	72,0

#### 4.2.4 Tipo de bisfosfonato *versus* tamanho da exposição

As estatísticas descritivas do tamanho da exposição antes do tratamento por tipo de bisfosfonato usado pelo paciente estão descritas na Tabela 11 e não há evidência suficiente para concluir que o tipo de bisfosfonato afeta o tamanho da exposição antes do tratamento, o p-valor do coeficiente relacionado ao tipo da exposição no modelo de regressão linear foi 0,315. A Figura 2 ilustra a relação entre as duas variáveis (tamanho em cm).

**Tabela 11** - Medidas resumo do tamanho da exposição *versus* tipo de bisfosfonato.

Tipo de bisfosfonato	n	Tamanho	Da	Exposição		
		Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Zolendronato	16	1,16	0,99	0,30	0,80	3,00
Zolendronato Pamidronato	8	0,91	0,53	0,30	1,00	2,00
Pamidronato	4	0,65	0,40	0,30	0,65	1,00
Alendronato	2	1,65	1,91	0,30	1,65	3,00
Zolendronato Alendronato	2	1,25	1,06	0,50	1,25	2,00



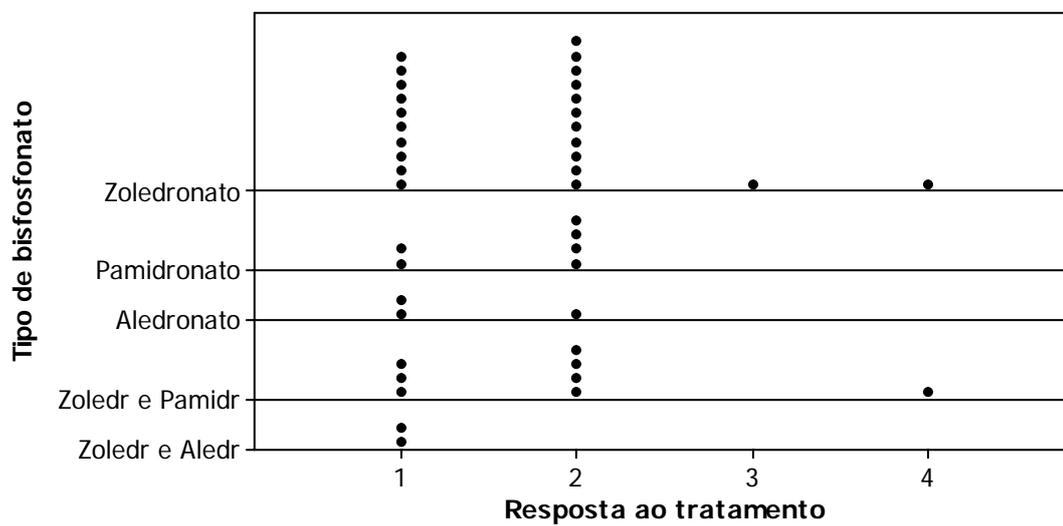
**Figura 2** - Gráfico do tipo de bisfosfonato versus tamanho da exposição.

#### 4.2.5 Tipo de bisfosfonato *versus* resposta ao tratamento

A distribuição da resposta ao tratamento por tipo de bisfosfonato está descrita na Tabela 12 e na Figura 3. Não foi possível realizar teste de hipótese, pois algumas das combinações de categorias das duas variáveis apresentaram frequência zero, como tipo de bisfosfonato alendronato e piora na resposta ao tratamento.

**Tabela 12** – Tipo de bisfosfonato versus distribuição da resposta ao tratamento da osteonecrose.

Resposta da exposição	Tipos De Bisfosfonatos Utilizados				
	Zolendronato	Zolendronato e Pamidronato	Pamidronato	Alendronato	Zolendronato e Alendronato
Completa	10	2	2	3	2
Melhora parcial	11	4	1	4	0
Sem resposta	1	0	0	0	0
Piora	1	0	0	1	0



**Legenda:** 1-completa, 2- melhora parcial, 3- sem resposta, 4-piora.

**Figura 3** - Gráfico do tipo de bisfosfonato versus resposta ao tratamento

***DISCUSSÃO***

---

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento do câncer pode causar inúmeros efeitos colaterais na cavidade oral. A ONG foi descrita e associada a doentes tratados com bisfosfonatos pela primeira vez por MARX em 2003. Desde este período, um número crescente de artigos, cartas e relatos de caso sobre esta patologia tem sido publicado. A análise e discussão das possíveis correlações para a frequência da osteonecrose, os tipos de bisfosfonatos, o tempo de uso dos bisfosfonatos, os tipos de tratamento e resposta aos mesmos ainda é assunto controverso na literatura. Ainda neste sentido, o mecanismo específico para o seu desenvolvimento não foi completamente elucidado e permanece um desafio para os pesquisadores (ENSRUD et al. 2004, LICATA 2005, MIGLIORATI et al. 2005, 2006).

Em geral, a ONG é um evento relativamente raro que tem sido relatado em pacientes com câncer em tratamentos complexos (incluindo quimioterapia e corticoterapia), além do uso de bisfosfonato intravenoso (TANVETYANON e STIFF 2006; WILKINSON et al. 2007). Pacientes com mieloma múltiplo foram avaliados e somente os tratados com bisfosfonatos apresentaram osteonecrose, destes, a presença era maior quando tratados juntamente com talidomida (ZERVAS et al. 2006). A ONG também tem sido relatada em um número muito pequeno de pacientes que são tratados com bisfosfonatos ingeridos via oral para tratamento e controle de osteoporose (WHYTE et al 2003).

O principal fator de risco sistêmico para o desenvolvimento de ONG não é o tipo do bisfosfonato, como evidenciado em nosso estudo, não há correlação linear

entre as variáveis tamanho da exposição antes do tratamento e tempo total de uso de bisfosfonato, mas o tempo de sua administração e acumulação nas estruturas ósseas. Em adição os efeitos imunossupressores da quimioterapia, corticoterapia e as propriedades antiangiogênicas da talidomida retardam os processos de reparação na cavidade oral e aparecem como um fator predisponente para o desenvolvimento da ONG (GORANOVA-MARINOVA et al. 2009). No presente estudo, foi observado que todos pacientes que apresentaram osteonecrose estavam em uso crônico de bisfosfonatos. Sendo que 3 pacientes usavam bisfosfonatos por via oral e 39 intravenosos. Entre os tipos utilizados por via venosa, a grande maioria dos pacientes (54,8%) fez uso exclusivo de zolendronato. Com relação ao tempo de uso do bisfosfonato variou de no mínimo de quatro meses e no máximo de 126 meses. A média do tempo de uso de bisfosfonato foi 36,8 meses. Devido aos diversos tipos tumorais e conseqüentemente a associação de diferentes drogas a que estavam sendo submetidos, não foi possível correlacionar a presença de ONG com a participação de outros medicamentos.

Em nosso estudo a maioria dos pacientes (17 pacientes) tinha como doença de base câncer de mama, seguido por de mieloma múltiplo (9 pacientes), 7 pacientes com câncer de próstata, 5 câncer de pulmão e 4 faziam uso de bisfosfonato por osteoporose. Semelhante aos dados do presente estudo, VAN DEN WYNGAERT et al. (2010), avaliaram 40 pacientes portadores de doenças malignas, sob terapia com bisfosfonatos e que apresentavam ONG. Do total, 34 eram do gênero feminino e tinham uma idade média de 63 anos. A maioria dos pacientes apresentava câncer de mama (30 pacientes), 4 câncer de próstata e 2 pacientes cada para os tumores colorretal, bexiga e neuroendócrino. Diferentemente, GORANOVA-MARINOVA et al.

(2009), relataram maior prevalência de ONG em pacientes portadores de mieloma múltiplo. De uma forma geral, devem ser consideradas as características específicas de cada Instituição estudada, considerando que alguns Centros são especializados no tratamento de neoplasias hematopoiéticas e outros em tumores sólidos.

A dor associada a osso exposto (maxila e/ou mandíbula) tem sido a principal queixa dos pacientes com ONG (MARX et al. 2005; PIRES et al. 2005; MIGLIORATI et al. 2005, 2006; RUGGIERO et al. 2006b). Nossos dados mostram que metade dos pacientes queixava de dor, 24% odor fétido e apenas 19% não apresentava nenhuma sintomatologia. Provavelmente a dor está relacionada a infecções secundárias em torno do osso ou dos tecidos moles e os procedimentos cirúrgicos juntamente com antibióticos são eficazes no alívio dos sintomas deles. MONTEBUGNOLI et al. (2007) também encontraram que os protocolos de antibióticos podem parar a progressão da osteonecrose e os pacientes podem conviver com alguns ossos expostos sem dor.

A história natural da osteonecrose dos ossos gnáticos, geralmente começa com uma úlcera superficial da mucosa, em seguida, progredindo para exposição óssea detectável, com necrose e sequestro ósseo. Posteriormente, é comum encontrar outras lesões necróticas em maxila e/ou mandíbula (BAGAN et al. 2006). No presente estudo, a região posterior da mandíbula e da maxila foram as mais frequentemente acometidas, representando 45,2% e 21,4% respectivamente. Cinco pacientes apresentaram duas regiões com ONG e um paciente apresentou três áreas de necrose óssea. O mecanismo exato de ação que leva à indução de osteonecrose com bisfosfonatos é ainda desconhecido. Resultados semelhantes foram encontrados

por BAGAN et al. (2005), numa série de 10 pacientes com ONG, todos tinham ONG na mandíbula, e 50% também tinham envolvimento maxilar.

Vários autores enfatizam a associação entre ONG e extração de dente, doenças periodontais ou outros problemas dentários em pacientes recebendo bisfosfonatos (MARX et al. 2005; PIRES et al. 2005; FICARRA et al. 2005; KATZ 2005). No presente estudo, exodontia também foi o principal fator local associado ao desenvolvimento da ONG, responsável por 73,8% das exposições. Interessantemente, 11,9% dos casos (cinco pacientes) não foi encontrado nenhum fator local com possível iniciador da ONG, sendo neste casos considerado com desenvolvimento espontâneo. Um grupo de especialistas (RUGGIERO et al. 2006b) representando cirurgia bucomaxilofacial, medicina oral, endocrinologia e oncologia médica foi convocado para uma revisão da literatura, evidências clínicas e identificar fatores de risco para osteonecrose da mandíbula. Foi enfatizado a importância de manter uma boa higiene oral para reduzir o risco de infecções dentárias e periodontais. Próteses removíveis devem ser examinadas pelo seu potencial de induzir lesões de tecidos moles, especialmente de tecidos que cobrem o osso, e ajustadas, se necessário. Rotina de limpeza dental deve ser feita cuidadosamente, com ênfase na prevenção de lesões dos tecidos moles. Nós concordamos com essa afirmação, considerando que a maioria dos nossos pacientes apresentava má higiene bucal (dados não mostrados) no momento do diagnóstico de osteonecrose. Neste mesmo sentido, Bagan et al. (2005) também observaram que 7 dos 10 pacientes haviam realizado extração dentária previamente ao desenvolvimento da ONG.

Não existe ainda um consenso na literatura para o tratamento da ONG. A posição *American Academy of Oral Medicine* (AAOM) (MIGLIORATI et al. 2005,

2006) mostrou que, apesar de vários relatos dessa complicação terem sido publicados, não existem estratégias de tratamento uniforme que produziria resolução consistente e cura de osteonecrose. As modalidades de tratamento incluem debridamento cirúrgico local, curetagem, sequestrectomia, irrigação local, antibióticos e oxigênio hiperbárico (RUGGIERO et al. 2004; PIRES et al. 2005; BAGAN et al. 2006). Em nossos casos, com relação à terapêutica da osteonecrose, todos os pacientes fizeram uso de antibioticoterapia. O tratamento conservador foi realizado na maioria dos pacientes, sendo em 64% debridamento, 35,7% irrigação e 23,8% sequestrectomia. O tratamento cirúrgico radical foi realizado em 26% dos pacientes. Antibióticos (amoxicilina + metronidazol ou clindamicina) foram prescritos em toda intervenção cirúrgica por aproximadamente 10 dias. Os pacientes mantiveram cuidados locais intensivos nas áreas operadas, este procedimento pode ser útil para prevenir a infecção secundária durante a cura. Alguns pacientes foram tratados com mais de um tipo de procedimento e apenas um paciente estava sob terapia expectante e irrigação semanal, não sendo realizada nenhuma intervenção cirúrgica. Na resposta ao tratamento da osteonecrose a cicatrização completa da exposição ocorreu em 45,2% dos pacientes e a melhora parcial 47,6%. Apenas um paciente (2,4%) não mudou o quadro e dois (4,8%) apresentaram piora. O tamanho da exposição óssea, após o tratamento, reduziu significativamente.

O benefício dos bisfosfonatos no tratamento da hipocalcemia da doença maligna e na prevenção de complicações esqueléticas das metástases ósseas está bem estabelecido. Para interrupção do uso dos bisfosfonatos, o oncologista do paciente deve ser consultado. Além disso, a real eficácia para interromper o tratamento com bisfosfonatos antes da osteonecrose é controverso, pois estes fármacos são

incorporados na matriz mineral por até 20 anos (RUGGIERO et al. 2006a). Por esta evidência, médicos da equipe do tratamento de base, devem incentivar os pacientes com câncer a visitarem o seu dentista antes do início do tratamento com bisfosfonatos, e em seguida, periodicamente para avaliação dos problemas orais bem como seu tratamento precoce (MIGLIORATI et al. 2005, 2006).

A literatura tem publicado descrições e análises de pacientes com a finalidade de avaliar e acompanhar os pacientes oncológicos ou de outras doenças, que fazem uso de terapia com bisfosfonatos. No entanto, estudos prospectivos devem ser realizados para confirmar os processos envolvidos no desenvolvimento da osteonecrose e se a terapia aplicada realmente foi eficaz, podendo desta forma ser reproduzida.

***CONCLUSÃO***

---

## **6 CONCLUSÃO**

A exodontia foi o principal fator local associado ao desenvolvimento da osteonecrose. Entretanto, alguns casos apresentaram desenvolvimento espontâneo, sem um fator local causal.

O tratamento instituído, seja radical ou conservador, apresentou bom controle dos casos de osteonecrose e o mesmo deve ser realizado levando em consideração a extensão da ONG e o comprometimento sistêmico do paciente.

Visto que exodontia foi o principal fator desencadeante evidenciado em nosso estudo, a avaliação e tratamento odontológico pré-terapia com bisfosfonato é fator determinante na adequação do meio bucal e pode ser fator preventivo do desenvolvimento da osteonecrose.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **J Oral Pathol Med** 2005; 34:120-3.

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions: study of 20 cases. **Oral Oncol** 2006; 42:327-9.

Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. **Kidney Int** 2004; 65:634-41.

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2002; 20:3719-36.

Body JJ. The risk of cumulative renal effects of intravenous bisphosphonates. **Support Cancer Ther** 2006; 3:77-83.

Chauhan D, Hideshima T, Mitsiades C, et al. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. **Mol Cancer Ther** 2005; 4:686-92.

Chen T, Berenson J, Vescio R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. **J Clin Pharmacol** 2002; 42:1228-36.

Clarke BM, Boyette J, Vural E, et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2007; 136:396-400.

Cömlekçi A, Biberoglu S, Hekimsoy Z, et al. Symptomatic hypocalcemia in a patient with latent hypoparathyroidism and breast carcinoma with bone metastasis following administration of pamidronate. **Intern Med** 1998; 37:396-7.

Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. **Semin Oncol** 2004; 31:59-63.

Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. **Oncologist** 2004; 9(Suppl 4):28-37.

Desikan R, Veksler Y, Raza S, Stokes B, et al. Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. **Br J Haematol** 2002; 119:496-9.

Durnian JM, Olujohungbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. **Eye** 2005; 19:221-2

Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **J Am Dent Assoc** 2008; 139:1674-7.

Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. **J Bone Miner Res** 2004; 19:1259-69.

Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. **J Clin Periodontol** 2005; 32:1123-8.

Fleisch H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res** 2002; 4:30-4.

Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Res** 2002; 62:6538-44.

Goranova-Marinova VS, Pechalova-Petrova PF, Goranov SG. Osteonecrosis of the jaw in patients on bisphosphonate treatment. review of literature with contribution of a case of multiple myeloma. **Folia Med (Plovdiv)** 2009; 51:53-7.

Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. **J Bone Miner Res** 1994; 9:745-51.

Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2004; 98:259-60.

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

Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? **J Oral Maxillofac Surg** 2005; 63:682-9.

Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:4042-57. Erratum in: **J Clin Oncol** 2004; 22:1351.

Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. **J Endod** 2005; 31:831-4.

Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. **J Rheumatol** 2008; 35:1391-7. Erratum in: **J Rheumatol** 2008; 35:2084, and **J Rheumatol** 2008; 35:1688.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2007; 25:2464-72.

Kyrgidis A, Triaridis S, Vahtsevanos K, Antoniades K. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate use in breast cancer patients. **Expert Rev Anticancer Ther** 2009; 9:1125-34.

Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. **Ann Pharmacother** 2005; 39:668-77.

Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. **Semin Oncol** 2001; 28:17-24.

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

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 2005; 63:1567-75.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. 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. Erratum in: **J Am Dent Assoc** 2006; 137:26.

Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2007; 104:473-7.

Munshi NC, Barlogie B, Desikan KR, et al. Novel approaches in myeloma therapy. **Semin Oncol** 1999; 26:28-34.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:1294-301.

Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. **J Clin Endocrinol Metabol** 2005; 3:1897-9.

Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. **Oral Dis** 2005; 11:365-9.

Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. **J Oral Maxillofac Surg** 2004; 62:391-2.

Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. **Bone** 2008; 42:841-7.

Rogers MJ, Xiong X, Ji X, Mönkkönen J, Russell RGG, Blackburn GM, et al. Inhibition of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae by bisphosphonates is dependent on cellular uptake. **Pharmacol Res** 1997; 14:625-30.

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer** 2000; 88:2961-78.

Rolfes N, Lümnen G. The value of biphosphonates in the therapy of prostate cancer [abstract]. **Urologe A** 2009; 48:990, 992, 994-6.

Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. **N Engl J Med** 2003; 348:1503-4.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 2004; 62:527-34.

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** 2006a; 102:433-41.

Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **J Oncol Pract** 2006b; 2:7-14.

Ryan P, Saleh I, Stassen LF. Osteonecrosis of the jaw: a rare and devastating side effect of bisphosphonates. **Postgrad Med J** 2009; 85:674-7.

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:1458-68.

Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J Clin Invest** 1991; 88:2095-105.

Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, et al. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. **Drugs Exp Clin Res** 1989; 15: 389-96.

Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. **Ann Oncol** 2006; 17:897-907.

Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorcken JB. Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid. **Oral Oncol** 2010; 46:214-8.

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65:1328-31.

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 2003; 349:457-63.

Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:1016-24.

Woo SB, Kalmar JR. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. **Alpha Omegan** 2007; 100:194-202.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Ther** 2002; 302:1055-61.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. **Br J Haematol** 2006; 134:620-3.

***ANEXOS***

---

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



Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP

São Paulo, 07 de Fevereiro de 2008.

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 (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 29/01/2008, aprovaram a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com resoluções do CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.**

Atenciosamente,



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

**Anexo 2 – Ficha Clínica**

HOSPITAL DO CÂNCER - Departamento de Estomatologia  
Osteonecrose em pacientes usando bisfosfonatos

- 1- I.D \_\_\_\_\_
- 2- Telefones \_\_\_\_\_
- 3- Registro Hospitalar.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- 4- Idade (anos).....|\_|\_|\_|\_|
- 5- Sexo: (1) Masc (2) Fem.....|\_|
- 6- Tipo de doença: (1) Mama  
(2) Próstata  
(3) Mieloma múltiplo  
(4) Pulmão  
(5) Rim  
(6) Osteoporose  
(7) Outro (qual) \_\_\_\_\_|\_|\_|\_|\_|
- 7- Data do diagnóstico do câncer.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- 8- Diabetes:(0) Não (1) Sim.....|\_|
- 9- Drogras (esquemas de quimioterapia) \_\_\_\_\_
- 10- Tipo de bisfosfonato: (1) Zolendronato, (2) Pamidronato (3)  
Alendronato (4)  
Outro.....|\_|\_|\_|\_|\_|
- 11- Mudou o bisfosfonado: (0) Não (1) Sim.....|\_|
- 12- Períodos de utilização do bisfosfonato:
- Droga: \_\_\_\_\_ 1º uso.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Droga: \_\_\_\_\_ 2º uso.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Droga: \_\_\_\_\_ 3º uso.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- 12- Tempo total de utilização do bisfosfonato (meses) \_\_\_\_\_
- 13- Períodos de interrupção do bisfosfonato:
- Droga: \_\_\_\_\_ 1ª interrupção.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Droga: \_\_\_\_\_ 2ª interrupção.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Droga: \_\_\_\_\_ 3ª interrupção.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| a |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

## EXPOSIÇÃO ÓSSEA 1

- 14- Data da exposição óssea 1.....|\_|/|\_|/|\_|
- 15- Localização da exposição 1: (1) Maxila anterior (2) Maxila direita (3) Maxila esquerda (4) Mandíbula anterior (5) Mandíbula direita (6) Mandíbula esquerda.....|\_|\_|
- 16- Região da exposição 1:  
(1) Incisivos (2) Caninos (3) Pré-molares (4) Molares .....|\_|\_|\_|
- 17- Tamanho da exposição 1 (cm – caso fístula numerar com 99)\_\_\_\_\_
- 18- Tempo de exposição 1 até o diagnóstico (meses) \_\_\_\_\_
- 19- Fator desencadeante exposição 1: (1) Exodontia (2) Espontânea (3) Trauma por prótese (4) Doença periodontal (5) Outro (qual)\_\_\_\_\_|\_|
- 20 – Sinal (is) e/ou sintoma (s) exposição 1: (1) Dor (2) Odor fétido (3) Pus (4) Parestesia (5) Sangramento(6) Outro (qual).....|\_|\_|\_|\_|
- 21- Tratamento 1 da exposição 1: (1) ATB (2) Irrigação (3) Debridamento (4) Osteoplastia (5) Sequestrectomia (6) Outro (qual).....|\_|\_|\_|\_|
- 22 – Data tratamento 1 da exposição 1.....|\_|/|\_|/|\_|
- 23 -Tratamento 2 da exposição 1.....|\_|\_|\_|\_|
- 24 - Data tratamento 2 da exposição 1.....|\_|/|\_|/|\_|
- 25 -Tratamento 3 da exposição 1.....|\_|\_|\_|\_|
- 26 - Resposta da exposição 1: (1) Completa (2) Melhora parcial (3) Sem resposta (4) Piora.....|\_|
- 27 - Data da resposta da exposição 1: .....|\_|/|\_|/|\_|
- 28 - Tamanho exposição 1 pós tratamento (cm)\_\_\_\_\_
- 29 - Antibiótico(s) utilizado(s) na exposição 1\_\_\_\_\_
- 
- 30 - Sinal (is) e/ou sintoma (s) exposição 1: (1) Dor(2) Odor fétido (3) Pus (4) Parestesia (5) Sangramento (6) Outro (qual).....|\_|
- 31-Data da última informação.....|\_|/|\_|/|\_|
- 32-Situação da última informação: (1) Vivo sem doença (2) Vivo com doença (3) óbito pela doença (4) óbito por outra causa (5) Perdido de vista.....|\_|

**Obs. Para os pacientes que apresentarem mais de uma área de exposição será repetida a parte de Exposição Óssea.**