

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CÍCERO BEZERUSKA

**AVALIAÇÃO DE OSTEONECROSES MAXILO-MANDIBULARES  
RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONADOS**

CURITIBA

2011

**CÍCERO BEZERUSKA**

**AVALIAÇÃO DE OSTEONECROSES MAXILO-MANDIBULARES  
RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONADOS**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Müller

Co-orientadora: Rafaela Scariot de Moraes

**CURITIBA**

**2011**

Bezeruska, Cícero

Avaliação de osteonecroses maxilo-mandibulares relacionadas à utilização de bisfosfonados / Cícero Bezeruska – Curitiba, 2011. 44 f.: il. (algumas color.); 30 cm.

Orientador: Professor Dr. Paulo Roberto Müller

Co-Orientadora: Rafaela Scariot de Moraes

Monografia (especialização) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Bisfosfonados. 2. Osteonecrose. 3. Osteoporose. I. Müller, Paulo Roberto. II. Moraes, Rafaela Scariot. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.605

A Deus por ter me dado forças e iluminado meu caminho.

Aos meus pais, Constantino e Sarita por todo o amor e dedicação para comigo.

A minha irmã, Alexia, pelo incentivo.

Ao meu amor, Virgínia pelo companheirismo e compreensão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, professor Dr. Paulo Roberto Müller, pelo apoio, colaboração e disponibilidade demonstrados ao longo desses anos.

À minha co-orientadora, Rafaela Scariot de Moraes, pela disponibilidade e conhecimentos agregados a esse trabalho.

Ao amigo e professor Dr. Leandro Eduardo Klüppel pelo interesse demonstrado.

Ao professor Dr. Delson Costa pelo seu trabalho e dedicação.

Ao professor Dr. Nelson Luis Barbosa Rebellato pelos ensinamentos e cuidados.

Ao professor Ricardo Pasquini Filho, pelos seus ensinamentos e companheirismo nas cirurgias.

Aos meus amigos e colegas de curso, Felipe Bernabé, Fernando Ogg, Fábio Coelho, Marcelo Arsego, Fabiano Galina, Fernando Antonini, Bruno Primo, Diego Strighini.

A Universidade Federal do Paraná, que me acolheu durante três anos.

Aos funcionários da Universidade federal do Paraná, principalmente a Helena e Geni, por nos proporcionarem condições adequadas de trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Os bisfosfonados (BFs) são medicamentos administrados a pacientes portadores de mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, doença de Paget, e osteoporose. A droga diminui a reabsorção óssea, e pode apresentar efeitos colaterais como a osteonecrose maxilo-mandibular (OAB).

**Objetivo:** O estudo pretende avaliar pacientes que fizeram uso de BFs e desenvolveram osteonecrose maxilo-mandibular pelo uso dessa medicação.

**Materiais e Métodos:** Foram utilizados todos os prontuários dos pacientes que foram diagnosticados com osteonecroses maxilo-mandibulares dentro da UFPR e do Hospital XV a partir do ano de 2006. Foi avaliado o gênero, a idade, a doença base, o medicamento, a via de administração, osso afetado, o grau e a forma de tratamento proposta. **Resultados:** A maioria dos pacientes com OAB eram do gênero feminino (n=8) com uma idade média de 69,8 anos. A doença base predominante foi a osteoporose (n=5), seguida pelo câncer de próstata (n=4), mieloma (n=3), câncer de mama (n=1), artrite reumatóide (n=1). O medicamento mais utilizado foi o ácido zoledrônico (58%), seguido pelo alendronato (42%). A via de administração predominante foi a endovenosa (58%) seguida pela via oral (42%). A mandíbula foi o osso mais afetado e o tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina. **Conclusão:** O uso crônico de BFs pode levar a OAB. Tendo em vista a dificuldade do tratamento o cirurgião dentista tem um papel fundamental na prevenção da mesma.

**Palavras-chave:** Bisfosfonados. Osteonecrose. Osteoporose.

## ABSTRACT

**Introduction:** The bisphosphonates (BFS) are drugs administered to patients with multiple myeloma, bone pathologies associated with malignancy, Paget's disease, and osteoporosis. The drug reduces bone resorption and may have side effects such as maxillo-mandibular osteonecrosis (OAB). **Objective:** The study aims to assess patients who used BFS and maxillo-mandibular osteonecrosis by the use of this medication. **Materials and Methods:** The charts of all patients who were diagnosed with osteonecrosis of the jaw in UFPR Hospital and XV from 2006. We assessed gender, age, basic disease, the drug, route of administration, the affected bone, the degree and form of treatment proposed. **Results:** Most patients with OAB were female (n = 8) with a mean age of 69.8 years. The disease was predominantly based osteoporosis (n = 5), followed by prostate cancer (n = 4), myeloma (n = 3), breast cancer (n = 1), rheumatoid arthritis (n = 1). The drug used was zoledronic acid (58%), followed by alendronate (42%). The predominant route of administration was intravenous (58%) followed by oral (42%). The jaw bone was the most affected and treatment with antibiotics and chlorhexidine mouthwash. **Conclusion:** Chronic use can lead to BFS OAB. Tendo to the difficulty of the treatment the dentist has a key role in prevention.

**Key words:** Bisphosphonates. Osteonecrosis. Osteoporosis

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	20
3.2 FICHA CLÍNICA.....	20
3.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	20
<b>4. AVALIAÇÃO DE OSTEONECROSES AXILO-MANDIBULARES RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os bifosfonados (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO<sub>3</sub>) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A cadeia curta (R1), é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BFs, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa (R2) determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos (BRAUN e LACONO, 2005).

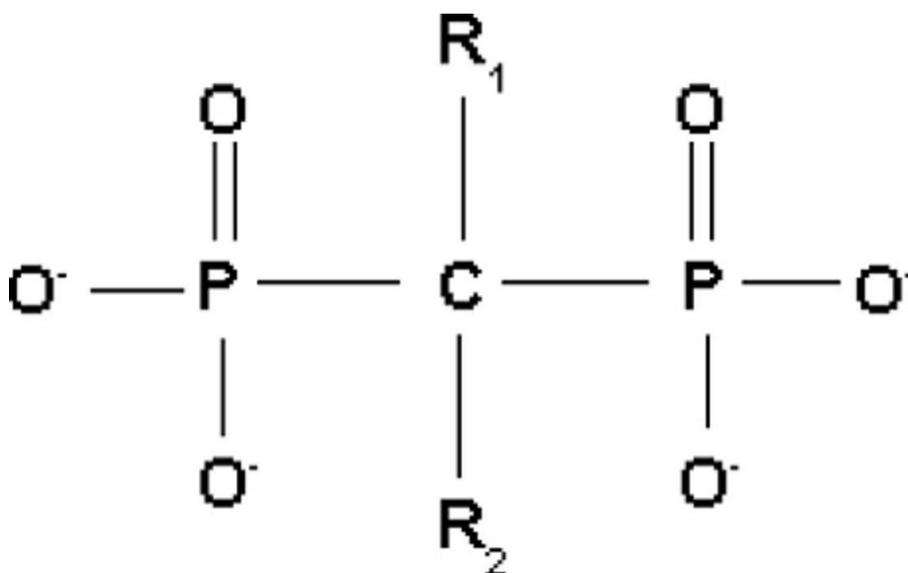


Figura 1 - Estrutura básica dos bisfosfonados (GUTTA e LOUIS, 2007).

Os primeiros BFs foram sintetizados há mais de cem anos por Von Baeyer e Hofmann, no ano de 1897. Devido à propriedade de inibirem a precipitação de sais de cálcio, a primeira aplicação deste grupo de fármacos foi de agentes anticorrosivos, não sendo descritos efeitos potencialmente terapêuticos até 1968.

Apesar dos BFs terem sido sintetizados no século XIX, o conhecimento sobre suas características biológicas iniciou na década de 60 do século XX. A sua origem foi na utilização prévia de fosfatos condensados. No passado os

fosfatos condensados eram utilizados com propósitos industriais, como agentes anti-sedimentação e como aditivos para a limpeza de canos de água e óleo, prevenindo a formação de carbonato de cálcio (FLEISCH, 2002).

Nos anos 60, Fleisch notou que o pirofosfato o mais simples fosfato condensado, incorporava cristais de fosfato no cálcio, impedindo a formação de cristais e dissolução *in vitro*. Após todos esses estudos, foi demonstrado que os BFs agiam de modo similar ao fosfato de cálcio *in vitro*, inibindo tanto a mineralização como a reabsorção óssea. A partir de então os BFs surgiram com ação terapêutica para utilização a nível ósseo (FLEISCH, 2007).

Atualmente, os BFs são uma classe de compostos utilizado para o tratamento de diferentes doenças. As indicações atuais incluem o tratamento do mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, doença de Paget, e a osteoporose. A sua utilização tem aumentado significativamente ao longo dos últimos anos. Vários medicamentos da classe dos BFs estão disponíveis no mercado. Os BFs são classificados de acordo com suas gerações (MARX *et al.*, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2006; CHAUDHRY *et al.*, 2007). Na tabela 1 podem ser observados os nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos BFs.

<b>Medicamentos</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Geração</b>	<b>Via de admistração</b>
<b>Etidronato</b>	Didronel	1	Oral
<b>Pamidronato</b>	Aredia	2	Endovenosa
<b>Tilodronato</b>	Skelid	2	Oral/Endovenosa
<b>Clodronato</b>	Bonefos, Loron	3	Oral
<b>Zoledronato</b>	Zometa	3	Endovenosa
<b>Alendronato</b>	Fosamax	3	Oral
<b>Neridronato</b>	Nerixia	3	Oral
<b>Ibandronato</b>	Bondronato, Bonviva	3	Oral
<b>Olpadronato</b>	Olpa	3	Oral/Endovenosa
<b>Residronato</b>	Risedross, Actonel	3	Oral

Tabela 1 - Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos BFs.

Os BFs podem ser divididos em duas subclasses de acordo com as suas cadeias laterais (presença ou não de ligação nitrogenada). Os menos potentes são os BFs não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato) que são metabolizados pelos osteoclastos para inativar análogos não hidrolizáveis do ATP, que se acumulam intracelularmente, sendo diretamente citotóxicos para as células induzindo apoptose (FERNANDES, LEITE, LANÇAS, 2005).

Os BFs podem ser administrados por duas vias: oral e endovenosa.

Um número maior de pacientes utilizam BFs por via oral, como o alendronato (Fosamax®) e residronato (Actonel®), para o tratamento da osteoporose pós-menopausa e osteoporose induzida por glicocorticóides. Estes medicamentos são geralmente administrados uma vez por semana, como o alendronato (70 mg) e o risedronato (35 mg). O Ibandronato (Boniva®) é o mais recente BF que recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em março de 2005 para o tratamento da osteoporose, sendo administrado via oral em um regime mensal (MARX *et al.*, 2005).

Os BFs endovenosos são utilizados para pacientes com câncer de mama metastático, mieloma múltiplo, hipercalcemia da malignidade, doença de Paget do osso e, para o tratamento das metástases ósseas de qualquer tumor sólido. Estes BFs endovenosos incluem: pamidronato (Aredia®), um bisfosfonado de segunda geração que é administrado a cada 3 a 4 semanas, na dose de 90 mg e o ácido zoledrônico (Zometa®), um bisfosfonado de terceira geração, administrado a cada 3 a 4 semanas em uma dose de 4 mg. Em comparação com pamidronato, o zoledronato é muito mais potente e mais eficaz no controle da hipercalcemia da malignidade e, da redução do número global de complicações ósseas. Estima-se que mais de 2,8 milhões de pacientes com câncer em todo o mundo tenham recebido tratamento com BFs por via endovenosa (MARX *et al.*, 2005).

Embora essas drogas sejam benéficas, uma significativa e potencial complicação chamada de osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bisfosfonados (OAB), tem sido relatada (MARX *et al.*, 2003; DIMITRAKOPOULOS *et al.*, 2006).

As causas da OAB ainda são desconhecidas, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção,

hipovascularização e o uso de BFs (MARX *et al.*, 2003; MIGLIORATI *et al.*, 2006; JUNIOR *et al.*, 2007).

Segundo Gutta e colaboradores, em 2007, várias hipóteses são descritas para explicar os possíveis mecanismos de ação dos BFs:

1. A primeira geração de BFs, como clodronato e etidronato, não contém um grupo amino. São metabolizados para formar adenosina trifosfato citotóxicos (ATP) análogos que se acumulam intracelularmente em osteoclastos, induzindo a apoptose destes.
2. Os grupos poderosos de BFs (amino-bisfosfonatos) são inibidores da via do mevalonato, uma via biossintética de proteínas isoprenóides, tais como farsenyldifosfato e geranylgeranyldifosfato. Com isso ocorre a desorganização do citoesqueleto celular, essencial para a manutenção da área em que o osteoclasto faz contato com osso e rompe o tecido ósseo. Com essa área comprometida o osteoclasto sofre apoptose.
3. Os BFs também inibem diversas metaloproteinases da matriz óssea (MMPs) envolvidas no desenvolvimento do câncer e nas metástases.
4. Embora os BFs também sejam conhecidos por terem um efeito anti-angiogênico, têm surgido alguns relatos contradizendo esta propriedade com base na análise histológica de amostras de osteonecrose.
5. Existem alguns relatos de que BFs podem inibir a reabsorção óssea, estimulando os osteoblastos a produzirem um fator de inibição osteoclástica.
6. Os BFs também são relatados como poderosos inibidores da proliferação de macrófagos, células que são da mesma linhagem dos osteoclastos.
7. Outros mecanismos incluem a inibição da ATPase de osteoclastos, das fosfatases e de outras enzimas lisossomais.

Os BFs ligam-se avidamente ao osso mineral exposto ao redor de osteoclastos ativos, resultando em altos níveis do fármaco no osso. Pelo fato de não serem metabolizados, estas altas concentrações ósseas são mantidas por longos períodos de tempo. Estas drogas são absorvidas, estocadas e excretadas do corpo inalteradas. Sua meia vida plasmática é curta, entre 20 minutos e 3 horas, mas sua meia vida óssea é muito longa, podendo alcançar entre 10 e 12 anos. Por esta razão o potencial de desenvolver OAB pode persistir por muitos anos mesmo naqueles pacientes que não mais utilizam a

medicação (MELLO *et al.*, 2005; MERIGO *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006).

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas e não terem sido submetidos à radioterapia nos maxilares (AAOMS, 2007).

Marx e colaboradores, em 2003, publicaram a primeira revisão de literatura sobre OAB. Os autores identificaram 36 casos de exposição óssea na maxila e mandíbula em pacientes com diagnóstico de mieloma, câncer de mama e osteoporose que faziam uso de zoledronato, pamidronato e alendronato.

Ruggiero e colaboradores, em 2004, relataram 63 casos de OAB. A doença de base mais frequente foi o mieloma múltiplo (28 pacientes), seguido de câncer de mama (21 pacientes), câncer de próstata (03 pacientes) e outras doenças malignas (05 pacientes). Sete pacientes também faziam uso de BFs para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. Neste estudo, os autores relatam que 39 pacientes tiveram osteonecrose na mandíbula e 23 na maxila, sendo que somente um paciente apresentou osteonecrose tanto na maxila como na mandíbula. Outro fato importante é que 54 pacientes relataram história de extração dentária recente no local da necrose, enquanto que 09 pacientes apresentaram exposição óssea espontânea.

Durie e colaboradores, em 2005, realizaram um estudo em 812 pacientes com mieloma múltiplo, identificando 46 indivíduos (5,7%) com osteonecrose mandibular, e 46 com suspeita de osteonecrose, perfazendo um total de 92 pacientes (11,4%), determinando que o risco de desenvolver osteonecrose é tempo- dependente, sendo mais significativo a partir dos 12 meses ( $p= 0,03$ ), aumentando depois dos 36 meses ( $p= 0,004$ ) de uso da medicação.

Marx e colaboradores, em 2005, em um estudo de 119 casos de OAB observaram que em 68,1% dos pacientes a necrose estava na mandíbula, em 27,7% na maxila e em 4,2% eram maxilo-mandibulares. Esses pacientes estavam em tratamento de múltiplos mielomas (52,1%), metástases do câncer

de mama (42%) ou próstata (3,4%) e osteoporose (2,5%), com diferentes tipos de BFs.

Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via endovenosa parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteróides também parecem ter relação com a manifestação da OAB (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Hewitt e colaboradores, em 2007, notaram que a osteonecrose é mais comum nos pacientes tratados com BFs por via endovenosa, mas os efeitos cumulativos da terapia crônica por via oral também vem aumentando a incidência dessa doença.

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), 2007, os fatores de risco para o desenvolvimento da OAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência dos BFs e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da OAB. Pacientes que fazem uso de BFs e são submetidos à cirurgia dentoalveolar apresentam risco sete vezes maior de apresentar OAB. A mandíbula costuma ser mais afetada do que a maxila. Infecções periodontais, periapicais predispõem à OAB. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB.

Otto e colaboradores, em 2010, preconizaram que pacientes diagnosticados com doenças malignas e que fazem uso dos BFs endovenosos devem ter um diagnóstico diferencial quanto a OAB e metástases, isso porque um pode imitar o outro, quando no mesmo local. Os autores salientaram, também, que é um fato raro e que só pode ser comprovado através de um exame histopatológico.

Numa avaliação retrospectiva de 119 casos OAB dos maxilares em pacientes que utilizaram BFs foi constatado que grande parte dos pacientes apresentavam co-fatores sistêmicos associados a doença, como, a própria malignidade (97,5%), quimioterapia (97,5%) e, corticoterapia com dexametasona (59,7%). Além disso, apresentavam co-fatores locais, como periodontite (84%), cáries (28,6%), abscessos dentários (13,4%), dentes tratados endodonticamente (10,9%) e tórus mandibular (9,2%). Observaram

ainda que a osteonecrose foi espontânea em 25,2% dos pacientes, mas que em outros casos alguns eventos precederam a doença como a exodontia (37,8%), a periodontite avançada (28,6%), a cirurgia periodontal (11,2%), a instalação de implantes osseointegráveis (3,4%), além do tratamento endodôntico (0,8%) (MARX, SAWATARI e FORTIN *et al.*, 2005).

A osteonecrose pode se mostrar assintomática por semanas, meses e anos, mas quando localizada próxima a áreas de lesões ulceradas ou infectadas pode resultar em dor ou exposição do osso mandibular ou maxilar. Vários sinais e sintomas precedem suas manifestações clínicas, destacando-se dor, mobilidade dentária, edema na mucosa, eritema, ulceração e, quando envolve a maxila, a presença de sinusite crônica. (RUGGIERO *et al.*, 2006; DIEGO *et al.*, 2007; HARPER *et al.*, 2007).

Microscopicamente são observadas osteíte condensantes associadas com a presença de linfócitos e granulócitos, agregados bacterianos e não há evidência de metástase óssea. A análise microbiológica detectou em alguns casos a presença de *Candida albicans*, um fungo oportunista, e actinomicetos na área da lesão. Entretanto, como esses microrganismos são reconhecidos por sua grande capacidade de tolerar condições ambientais desfavoráveis e são membros da microbiota normal da cavidade bucal, torna-se problemático associar a sua presença ao processo de desenvolvimento da lesão e outros estudos deverão ser realizados para caracterizar a microbiota anaeróbia dessas lesões, visto que esses microrganismos seriam os maiores favorecidos pelas alterações vasculares produzidas pelos BFs (MERIGO, MANFREDI, MELETI *et al.*, 2005).

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Diversos tipos de tratamento para a OAB são descritos na literatura, principalmente aqueles envolvendo procedimentos invasivos, como: sequestrectomia, ressecção óssea, curetagem, cirurgias orais menores e

cirurgia microvascularizada (DIMITRAKOPOULOS *et al.*, 2006; BAGAN *et al.*, 2006; MIGLIORATI *et al.*, 2005).

Ruggiero e colaboradores, recomendaram um protocolo de tratamento para a osteonecrose, que inclui enxágue antimicrobiano oral diário ou irrigação (0,12% de clorexidina) com um acompanhamento clínico regular (para pacientes no estágio inicial); terapias antimicrobianas baseadas em dados de cultura e de sensibilidade, concomitante com analgesia e enxágue oral diário ou irrigação com 0,12% de clorexidina (para pacientes no estágio em desenvolvimento) e curetagem cirúrgica do osso necrótico, terapia antimicrobiana (oral ou endovenosa), analgesia e enxágues diários com 0,12% de clorexidina para pacientes em estágio avançado de osteonecrose.

As lesões de OAB também têm sido tratadas de outras formas, incluindo terapia de oxigenação hiperbárica (MARX, SAWATARI, FORTIN *et al.*, 2005).

Freiberger e colaboradores, em 2007, analisaram o tratamento de 16 pacientes com OAB que utilizaram oxigeno terapia hiperbárica adjuvante. Iniciaram terapia hiperbárica por 12 meses a partir dos primeiros sintomas de osteonecrose. Com isso o tamanho e o número de lesões foram diminuídos. Os autores concluíram que a terapia hiperbárica adjuvante beneficia os pacientes, contudo o resultado é melhor com a cessação da administração dos BFs.

Devido ao aumento do número de casos de pacientes com OAB e as diferentes formas de classificação e tratamento da patologia, a AAOMS, em 2007, publicou um manual para os cirurgiões dentistas com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB. Sendo assim, propôs o uso da seguinte classificação:

1. Pacientes de risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

2. Pacientes com OAB:

Estágio 1 - doença caracterizada por exposição óssea assintomática, sem quaisquer evidências de inflamação ou infecção de tecido mole adjacente. Os pacientes podem ter sintomas de dor antes do desenvolvimento de alterações radiológicas suspeitas de osteonecrose ou evidência clínica de ossos expostos.

Estágio 2 - caracterizado por osso exposto, com dor associada, com áreas adjacentes de tecido mole edemaciado, inflamatório ou com infecção secundária.

Estágio 3: caracterizado por exposição óssea dolorosa associada a áreas de edema dos tecidos moles, ou infecção secundária que é difícil de tratar com antibioticoterapia oral ou endovenosa. A presença de uma fístula cutânea secundária à osteonecrose da mandíbula ou uma fratura patológica é comum para pacientes nesta fase.

Ainda, segundo a AAOMS os objetivos do tratamento dos pacientes com risco ou em desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonados devem ser:

1. Priorização e suporte da continuidade do tratamento oncológico nos pacientes em tratamento com BFs, pois estas drogas podem beneficiar enormemente o tratamento desses pacientes no controle da dor óssea e, redução da incidência de outras complicações esqueléticas;
2. Preservação da qualidade de vida do paciente;
3. Educação e reforço da higiene bucal;
4. Controle da dor;
5. Controle de infecções secundárias;
6. Prevenção da extensão das lesões e desenvolvimento de novas áreas de necrose.

Todos os pacientes que irão sofrer tratamento com BFs independente da patologia, devem ser avaliados por um cirurgião-dentista previamente, o qual deve avaliar (MARX *et al.*, 2005; MIGLIORATI *et al.*, 2005; AAOMS, 2007):

1. Exame físico completo da região oral e maxilofacial.
2. Exame radiográfico completo com radiografias panorâmicas e radiografias periapicais para auxílio no diagnóstico da cárie, doença periodontal, lesões radiculares, presença de terceiros molares e possível identificação de metástases ósseas ou outras patologias.
3. Raspagem, alisamento e polimento radicular para garantir a saúde periodontal. A eliminação de bolsas é importante para reduzir o acúmulo de placa, a inflamação periodontal crônica e infecção periodontal aguda.

4. Exodontias o mais cedo possível, quando indicadas. A eliminação de todos os focos de infecção é extremamente importante, devendo ser realizada rapidamente.

5. Eliminar cáries e trocar restaurações deficientes.

6. Profilaxia e orientação quanto à higiene bucal. Neste momento são dadas as informações sobre a osteonecrose, seus sinais precoces e a necessidade de acompanhamento odontológico. Agendamentos de consultas de retorno a cada 03 ou 06 meses para reforçar a higiene oral e manter a saúde bucal.

Os pacientes também são importantes na prevenção da OAB e, a eles devem ser dadas informações relevantes de profilaxia, tais como (ASSAEL, 2006):

1. Seja responsável com seu tratamento.
2. Escove os dentes e uso fio-dental.
3. Mantenha próteses dentárias em bom estado.
4. Marque consultas periódicas ao dentista.
5. Não fume.
6. Mantenha boa salivagem e hidratação.
7. Certifique-se que seu médico e/ou cirurgião dentista conheçam a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonados.

É importante que o tratamento desses pacientes seja diferenciado de acordo com o estágio de evolução da doença. (RUGGIERO, FANTASIA e CARLSON, 2006):

Estágio 1 - Os pacientes podem se beneficiar do uso de enxaguatórios bucais antimicrobianos, tais como clorexidina 0,12%.

Estágio 2 - O uso de antibióticos orais tópicos e antibioticoterapia guiada por cultura e antibiograma, resultante de amostras obtidas a partir do osso necrótico e exsudato da ferida, podem ser benéficos. É preciso reconhecer que a patogênese da osteonecrose provavelmente está relacionada a fatores que influenciam negativamente a remodelação óssea e não a uma etiologia infecciosa primária. A maioria dos microorganismos isolados é sensível às penicilinas. Nos pacientes alérgicos a penicilinas pode-se utilizar quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina. Em alguns casos

refratários pode ser necessária a combinação de antibióticos, manutenção por longo prazo e via endovenosa.

Estágio 3 - Representa o grupo mais desafiador dos pacientes. A grande carga de osso necrótico com edema secundário de tecidos moles ou fístula cutânea e infecção secundária, que é refratária à terapia antibiótica caracteriza esta fase. Além disso, a dor que acompanha este osso necrótico causa grande impacto na qualidade de vida. O cirurgião muitas vezes é obrigado a proceder a realizar ressecção da maxila ou da mandíbula associada à antibioticoterapia. Isto pode oferecer bons resultados paliativos em longo prazo com resolução da infecção aguda e da dor. A extração de dentes sintomáticos dentro da área necrótica deve ser considerada, pois é improvável que isto exacerbe o quadro estabelecido de necrose óssea.

É também, sugerido o protocolo de Marx quando for necessário tratamento cirúrgico no paciente em uso de BFs, subdividido de acordo com o tempo que o paciente faz uso da medicação (LAM, SÁNDOR e HOLMES *et al.*, 2007):

- 1) Uso de BFs há mais de três anos:
  - a) Contatar o médico assistente para a interrupção do bisfosfonado 3 meses antes da cirurgia e no mínimo 3 meses depois da cirurgia, de preferência por 1 ano depois;
  - b) Determinar o nível sérico de C-telopeptide (CTx), que é um marcador de reabsorção óssea, na consulta e imediatamente antes da cirurgia. O nível de CTx deve estar maior ou igual a 150 pg/mL antes do procedimento cirúrgico;
  - c) Informar detalhadamente o paciente sobre o risco do desenvolvimento de osteonecrose associada ao bisfosfonado;
  - d) Se possível, usar droga alternativa ao bisfosfonado para a terapia por longo prazo;
- 2) Uso de BFs há menos de três anos sem fatores de risco clínico ou radiográfico:
  - a) O nível de CTx deve estar maior ou igual a 150 pg/mL;
  - b) Informar detalhadamente o paciente sobre o risco do desenvolvimento de osteonecrose associada ao BF;

- c) Estabelecer um agendamento para as consultas de retorno. Contatar o médico para discutir um tratamento alternativo ou interrupções programadas do tratamento com BF;
- 3) Uso de BFs a menos de três anos com um ou mais fatores de risco clínico ou radiográfico:
  - a) Interromper a terapia com bisfosfonado por três meses;
  - b) Se o nível de CTx estiver menor que 150 pg/mL deve-se adiar a cirurgia e parar com bisfosfonado por mais três meses e conferir o nível de CTx novamente;
  - c) Se o nível de CTx estiver maior que 150 pg/mL pode-se prosseguir com a cirurgia;
  - d) Se o nível de CTx permanecer menor que 150 pg/mL deve-se adiar a cirurgia por mais 3 meses e conferir o nível de CTx novamente;
  - e) Interromper o uso da droga por 03 meses após a cirurgia.

## **2 OBJETIVOS**

### 2.1 Geral

Analisar uma série de casos de pacientes que fizeram uso de BFs e desenvolveram osteonecrose maxilo-mandibular pelo uso dessa medicação.

### 2.2 Específico

Desenvolver um protocolo de tratamento adequado para os vários estágios de osteonecrose maxilo-mandibular em pacientes que utilizam BFs, relacionando o tempo de utilização, a via de administração e o estágio de osteonecroses maxilo-mandibulares.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Serão utilizados os prontuários de todos os pacientes que foram diagnosticados com OAB na Universidade Federal do Paraná e no Hospital XV a partir do ano de 2006. Nestes prontuários serão analisados a ficha clínica e os exames de imagem. Os pacientes foram considerados portadores de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonados quando apresentaram três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas; não terem sido submetidos à radioterapia nos maxilares, conforme preconizado pela AAOMS, em 2007.

Vale ressaltar que o material encontrado no prontuário foi colhido por motivos alheios à pesquisa, sendo indicados como protocolo da Disciplina Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-faciais II da UFPR e do Hospital XV, para avaliação pré e pós-tratamento de cada paciente.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná sob o número CAAE 0075.0.091.000-10 (Apêndice 1).

#### 3.2 FICHA CLÍNICA

Será preenchida uma ficha, a partir dos dados existentes nos prontuários, com os dados pessoais do sujeito, constando iniciais do nome, idade e gênero. História da doença prévia, história da doença, sintomatologia, localização, história médica constando tempo de utilização dos BFs, forma de administração (oral ou endovenosa), e qual BF utiliza. Esta ficha será preenchida pelo responsável pelo trabalho.

#### 3.3 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados serão tabulados em uma planilha desenvolvida especificamente para o estudo e realizada análise de frequência dos resultados.

#### **4 AVALIAÇÃO DE OSTEONECROSES MAXILO-MANDIBULARES RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONADOS.**

**Título: Avaliação de osteonecroses maxilo-mandibulares relacionadas à utilização de bisfosfonados**

**Nome dos autores:**

Cícero Bezeruska \*

Rafaela Scariot de Moraes \*\*

Paulo Roberto Müller \*\*\*

\* Aluno do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.

\*\* Doutoranda em Estomatologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba/PR, Brasil. Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil. Cirurgiã buco-maxilo-facial pela Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, Brasil.

\*\*\* Doutor em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais pela Universidade Estadual de Campinas/Unicamp/SP, Brasil. Professor Adjunto Doutor da Universidade Federal do Paraná. Curitiba/PR, Brasil.

**Instituição:**

Universidade Federal do Paraná/Curso de Odontologia

Departamento de Estomatologia

Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico

CEP: 80210-170 Curitiba/PR-Brasil

**Autor correspondente:**

Cícero Bezeruska: Rua Maria Verônica Stroparo, Nº61, casa, CEP: 82310-080, São Braz, Curitiba, Paraná, Brasil. Cel: 55 41 9686 7270

E-mail: [cbstevie@hotmail.com](mailto:cbstevie@hotmail.com)

Não existem potenciais conflitos de interesse de cada um dos autores.

## RESUMO

Os bisfosfonados (BFs) são fármacos sintéticos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, doença de Paget e a osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea, estimula a atividade osteoblástica, inibe o recrutamento e promove a apoptose de osteoclastos. Estas drogas apresentam alguns efeitos colaterais conhecidos. Recentemente foi identificada uma nova complicação, com manifestação bucal, denominada osteonecrose associada aos bisfosfonados (OAB). O mecanismo pelo qual os BFs promovem tal fenômeno ainda é desconhecido. O tipo de BF, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de OAB. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o assunto, levando em consideração os fatores etiológicos, os mecanismos de ação destes medicamentos, seus efeitos adversos e possíveis tratamentos, além de descrever uma série de 14 casos de pacientes com OAB. Os resultados demonstraram uma prevalência pelo gênero feminino (58%), assim como a patologia base com maior incidência foi a osteoporose (35,7%). A idade variou de 55 a 81 anos, pacientes que faziam uso de BFs administrados por via endovenosa e do ácido zoledrônico foram maioria. A mandíbula foi o osso mais acometido e o tratamento mais utilizado foi com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%. Com base nos estudos revistos, concluímos que ainda não existem protocolos clínicos baseados em evidências para o tratamento da OAB. Portanto, a prevenção ainda é a melhor forma de evitar a OAB.

Palavras-chave: Bisfosfonados; Osteonecrose; Osteoporose

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonados (BFs) são uma classe de compostos, análogos sintéticos dos pirofosfato inorgânico, utilizado para o tratamento de diferentes doenças. As indicações atuais incluem o tratamento do mieloma múltiplo, patologias ósseas associadas a neoplasias malignas, doença de Paget e a osteoporose. A sua utilização tem aumentado significativamente ao longo dos últimos anos, zoledronato, risedronato, pamidronato, alendronato, ibandronato são alguns BFs disponíveis no mercado. Embora essas drogas sejam benéficas, uma significativa e potencial complicação chamada de osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bisfosfonados (OAB), tem sido relatada <sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

As causas da OAB ainda são desconhecidas, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via endovenosa parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteróides também parecem ter relação com a manifestação da OAB <sup>2,4,9</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da OAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência do BF e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da OAB. Pacientes que fazem uso de BFs e são submetidos a cirurgia dento - alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB. A mandíbula

costuma ser mais afetada do que a maxila. Infecções periodontais, periapicais e pericoronais predispõem à OAB. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene bucal deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB<sup>7</sup>.

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas; não terem sido submetidos a radioterapia nos maxilares (AAOMS, 2007). Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, AAOMS em 2007, propôs o uso da seguinte classificação<sup>7</sup>:

1. Pacientes de Risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

2. Pacientes com OAB:

Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção.

Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção.

Estágio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extra-oral ou osteólise/seqüestros ósseos.

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo

haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia<sup>4,5,10</sup>.

Diversos tipos de tratamento para a osteonecrose são descritos na literatura, principalmente aqueles envolvendo procedimentos invasivos, como por exemplo, sequestrectomia, ressecção óssea, curetagem, oxigênio hiperbárico, cirurgias orais menores e cirurgia microvascularizada<sup>1</sup>. É importante que sejam tomadas medidas preventivas e que o tratamento desses pacientes seja diferenciado de acordo com o estágio de evolução da doença.

O objetivo desse trabalho foi analisar uma série de pacientes que desenvolveram OAB e adequar um protocolo de tratamento para os vários estágios da doença.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram analisados 14 prontuários de pacientes com OAB dentro da UFPR e do Hospital XV a partir do ano de 2006. Nestes prontuários serão analisados: a idade, o sexo, a patologia base, o medicamento, a forma de utilização do medicamento, a localização da lesão, o grau da lesão, e a ficha clínica do programa de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-faciais da Universidade Federal do Paraná e do Hospital XV.

Os dados coletados foram colocados em envelopes e catalogados em números de ordem crescente, sem identificação do sujeito e foram de uso específico para o desenvolvimento da pesquisa em questão.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (CAAE 0075.0.091.000-10)

## RESULTADOS

Durante o período do estudo 14 pacientes com OAB foram diagnosticados. Dos 14 indivíduos, 08 (58%) pacientes eram do gênero feminino e 06 (42%) do gênero masculino. A idade variou de 55 a 81 anos, com uma média de 69,8.

A doença de base com maior incidência foi a osteoporose (n=5/35,7%), seguido pelo com câncer de próstata (n=4/28,5%), mieloma (n=3/21,4%), câncer de mama (n=1/7,1%) e artrite reumatóide (n=1/7,1%). Os pacientes que faziam uso de BFs administrados por via endovenosa foram maioria (58%), assim como os que faziam uso do medicamento ácido zoledrônico (58%), seguidos do alendronato (42%).

A mandíbula foi o osso mais acometido pela OAB representando 64,2% dos casos. A maxila isolada foi acometida em 14,2%, e a maxila associada a mandíbula em 21,4%. Quanto ao estágio de evolução da osteonecrose, a maioria dos pacientes estavam no estágio 2 (n=7/50%), seguido pelo estágio 3 (n=4/28,4%) e estágio 1 (n=3/21,4%).

A maioria dos pacientes foram tratados com antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12% (n=12/85, 7%), em um caso (7,1%) foi necessário a ressecção cirúrgica parcial da mandíbula e em outro caso (7,1%) fez-se o debridamento cirúrgico. Durante a pesquisa 05 (35,7%) pacientes foram a óbito pela condição sistêmica do paciente.

## DISCUSSÃO

Os BFs são uma nova classe de medicamentos que vêm sendo cada vez mais utilizados, devido a sua eficácia. Eles têm sido empregados para o tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget e osteoporose<sup>11</sup>.

A literatura mostra que a maioria dos pacientes que desenvolveram OAB são do gênero feminino, estando entre a quarta e a oitava décadas da vida, concordando com o presente estudo<sup>5,6,13</sup>.

No estudo, a maioria dos pacientes que apresentavam OAB eram portadores de osteoporose, discordando dos resultados apresentados na literatura, a qual apresenta mais casos com hipercalcemia maligna associada aos múltiplos mielomas e câncer de mama<sup>2,3,4,5,6</sup>. A prevalência de osteoporose parece aumentar com a idade. Estudos epidemiológicos indicam uma maior perda óssea após a quarta e quinta décadas de vida, em ambos os sexos, com maior risco para mulheres em período pós-menopausa. Num estudo da OMS no Brasil em 2007, descobriu-se que a osteoporose afeta 13,3% das mulheres acima de 45 anos, isso significa mais de dois milhões de mulheres<sup>12</sup>.

Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via endovenosa parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Vários estudos mostram um percentual de 80% a 90% dos casos de OAB com BF por via endovenosa<sup>2,3,6,11</sup>. A maioria dos casos de OAB foi relatada em pacientes que fizeram uso do ácido zoledrônico (58%), um BF de via endovenosa; e em seguida pelo alendronato (42%) um bisfosfonado de uso oral. Deve-se este índice elevado do alendronato pelo fato da osteoporose estar presente em 42,8% dos casos, e ele ser o medicamento de tratamento.

As áreas anatômicas mais acometidas são mandíbula, principalmente tórus lingual e a linha milo-hioídea, seguida da maxila. A literatura mostra que a incidência é duas vezes maior na mandíbula, o que pode estar relacionado com a maior variação da densidade óssea, o que poderia interferir na microcirculação<sup>4,5,6,11,13</sup>. No estudo a mandíbula foi o osso mais acometido concordando com a literatura.

Ainda não existem formas totalmente eficientes de controle da OAB, porém, a AAOMS sugeriu estratégias de tratamento para esta doença de prognóstico ainda duvidoso. A literatura mostra uma predominância pelo tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%<sup>4,5,10,14</sup>. Para graus mais avançados da OAB recomendam-se tratamentos mais invasivos como ressecção cirúrgica, debridamento ou curetagem da região<sup>6,11</sup>. Alguns autores ainda relatam a utilização de oxigenioterapia hiperbárica<sup>15</sup>. A maioria dos casos estava em grau de desenvolvimento da OAB e foram tratados com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%. Apenas dois casos receberam tratamento cirúrgico, ressecção e debridamento, pelo fato de estarem em um estágio mais avançado.

## **CONCLUSÃO**

- 1) O uso crônico de medicamentos da classe dos bisfosfonados pode levar a osteonecrose dos maxilares de causa ainda desconhecida.
- 2) A OAB afeta mais pacientes do gênero feminino com idade média de 66 anos de vida.

- 3) Pacientes que fazem uso dos BFs tanto endovenosos quanto por via oral estão sujeitos a adquirir a OAB, mas há uma maior incidência por via endovenosa.
- 4) A mandíbula é o osso da face mais acometido.
- 5) As formas de tratamento variam para o grau de evolução da OAB, mas na maioria dos casos o tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12% é o de escolha pelo fato de ser mais conservador e esses pacientes estarem com a saúde sistêmica comprometida.
- 6) Pesquisas futuras devem ser realizadas para melhor explicar o mecanismo de ação dos BFs a fim de propor o tratamento adequado.

## **REFERÊNCIAS**

1. Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in Oral and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007; 19; 199–206.
2. 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.
3. Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Carol Stream (IL): Quintessence; 2003; 36–8.
4. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006; 136(12):1658-1668.

5. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D: Bisphosphonate- induced avascular osteonecrosis of the jaws: A clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:588-93.
6. 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.
7. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillo Fac Surg* 2007; 65:369-376.
8. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353:99-102.
9. Junior CDF, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrosis associated with bisphosphonates in Dentistry. *R. Periodontia*. 2007; 17: 24-30.
10. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate – Induce Exposed Bone (Osteonecrosis / Osteopetrosis) of the jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1567-75.
11. Ruggiero SL, Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging an management. *Oral Surg. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2006; 102: 433-41.
12. Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:137-144.

13. Mehrotra B, Ruggiero SL. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006; 515: 356-60.
14. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med. 2005; 34: 120-3.
15. Freiburger JJ, Padilha 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.

## 5 CONCLUSÕES

- 1) O uso crônico de medicamentos da classe dos bisfosfonados pode levar a osteonecrose dos maxilares de causa ainda desconhecida.
- 2) A OAB afeta mais pacientes do gênero feminino com idade média de 66 anos de vida.
- 3) Pacientes que fazem uso dos BFs tanto endovenosos quanto por via oral estão sujeitos a adquirir a OAB, mas há uma maior incidência por via endovenosa.
- 4) A mandíbula é o osso da face mais acometido.
- 5) As formas de tratamento variam para o grau de evolução da OAB, mas na maioria dos casos o tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12% é o de escolha pelo fato de ser mais conservador e esses pacientes estarem com a saúde sistêmica comprometida.
- 6) Pesquisas futuras devem ser realizadas para melhor explicar o mecanismo de ação dos BFs a fim de propor o tratamento adequado.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillo Fac Surg**, v. 65, p.369-376, 2007.

ASSAEL, L. A time for perspectives on bisphosphonates. **J Oral Maxillo Fac Surg**, v. 64, p.877-9, 2006.

BAGAN, J.V., JIMENEZ, Y., MURILLO, J., HERNANDEZ, S., POVEDA, R., SANCHIS, J.M., DIAZ, J.M., SCULLY, C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases, **Oral Oncol**, v. 42, p.327–29, 2006.

CASAS, J., GUTIERREZ, G., POMA, A. Bisfosfonatos: Aplicaciones Actuales en Osteoporosis y Cancer. Anales de la Facultad de Medicina, **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**, v. 60, p61-5, 1999.

CHAUDHRY, A.N., RUGGIERO, S.L. Osteonecrosis and bisphosphonates in Oral and Maxillofacial Surgery. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, v.19; p.199–206, 2007.

DIEGO, R., D'ORTO, O., PAGANI, D., AGAZZI, A., MARZANO, U., TROLETTI, G.D., FONTANELLA, W., PIGNATARO, L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, p1-5, 2007.

DIMITRAKOPOULOS, I., MAGOPOULOS, C., KARAKASIS, D. Bisphosphonate- induced avascular osteonecrosis of the jaws: A clinical report of 11 cases. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 35, p.588-93, 2006.

DURIE, B.G.M., KATZ, M., CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. **N Engl J Med.**, v. 353, p.99-102, 2005.

FERNANDES, C., LEITE, R.S., LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas, **Quim. Nova**, v.28, p274-280, 2005.

FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Rev.**, v.4, p.30-34, 2002.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, v.19, p.80-100, 2007.

GUTTA, R., LOUIS, P. J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 104, p. 186- 93, 2007.

HARPER, R.P., FUNG, E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone, **J Maxillofac Surg**, v. 65, p.573-80, 2007.

HEWITT, C., FARAH, C.S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **J Oral Pathol. Med.**, v. 36, p.319-28, 2007.

LAM, D.K., SÁNDOR, G.K.B., HOLMES, H.I. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. **J Can dental Assoc.**, v. 73, n. 5, p. 417-22, 2007.

MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.61, p.1115–7, 2003.

MARX, R.E., STERN, D. Oral and maxillofacial pathology:a rationale for diagnosis and treatment. **Carol Stream (IL): Quintessence**, p.36–8, 2003.

MARX, R.E., SAWATARI, Y., FORTIN, M. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 63, p.1567-75, 2005.

MARX, R.E., SAWATARI, Y., FORTIN, M. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J oral Maxillofac. Surg.**, v. 63, p.1567-75, 2005.

MELO, M.D., OBEID, G. Osteonecrosis of the jaw in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention an early recognition, **J Am Dent Assoc.**, v. 136, n. 12, p1675-81, 2005.

MERIGO, E., MANFREDI, M., MELETI, M. Jaw bone necrosis without previous dental extractions with the use of bisphosphonates (pamidronato and zoledronato): a four case report. **J Oral Pathol Med**, v. 34, p.613-7, 2005.

MIGLIORATI, C.A., CASIGLIA, J., EPSTEIN, J., JACOBSEN, P.L., SIEGEL, M., WOO, S.B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc** 2006; v.136, p.1658-1668, 2006.

MIGLIORATI, C.A., MARK, M.M., PETERSON, D.E., SENEDA, L.M. Bisphosphonate – Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy, **American Cancer Society**, v. 104, p.83-93, 2005.

OTTO, S., SHULER, K., IBRLER, S., EBRENFELD, M., MAST, G.. Osteonecrosis or Metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, p.1185-88, 2010.

RUGGIERO, S.L., FANTASIA, J., CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 102, n. 4, p. 433-41, 2006.

RUGGIERO, S.L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T.J. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, p.527–34, 2004.

## APÊNDICES

APÊNDICE 1: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná

 <b>UFPR</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	<b>Ministério da Educação</b> <b>Universidade Federal do Paraná</b> <b>Setor de Ciências da Saúde</b> <b>Comitê de Ética em Pesquisa</b>	
---	---	---

Curitiba, 23 de setembro de 2010

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Cícero Bezeruska**

**Nesta**

Prezado (a) Pesquisador (a),

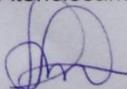
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**Avaliação de osteonecroses maxilo-mandibulares relacionadas a utilização de biofosfonados**”, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução CNS 196/96, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em reunião realizada no dia 22 de setembro de 2010.

Registro **CEP/SD**: 1000.125.10.09      **CAAE**: 0075.0.091.000-10

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do relatório final ou parcial: 22/03/2011**

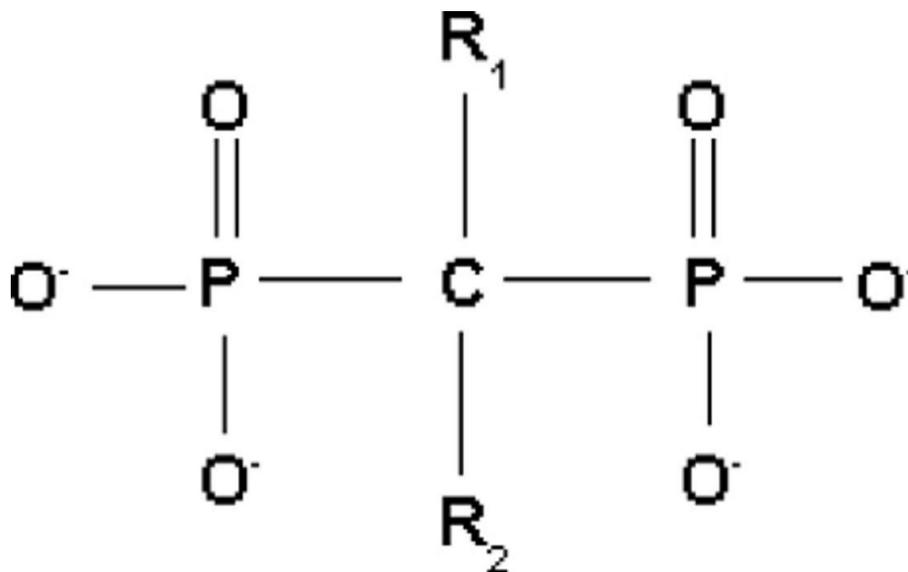
Atenciosamente



**Prof. Dra. Liliansa Maria Labronici**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

*Prof. Dra. Liliansa Maria Labronici*  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa - SD/UFPR

Rua Padre Camargo, 280 – Alto da Glória – Curitiba-Pr. – CEP: 80060-240  
Fone/fax: 41-360-7259 – e-mail: cometica.saude@ufpr.br

**Figura 2** - Estrutura básica dos bisfosfonados**Tabela 1** - Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos BFs.

Medicamentos	Nome Comercial	Geração	Via de admistração
<b>Etidronato</b>	Didronel	1	Oral
<b>Pamidronato</b>	Aredia	2	Endovenosa
<b>Tilodronato</b>	Skelid	2	Oral/Endovenosa
<b>Clodronato</b>	Bonefos, Loron	3	Oral
<b>Zoledronato</b>	Zometa	3	Endovenosa
<b>Alendronato</b>	Fosamax	3	Oral
<b>Neridronato</b>	Nerixia	3	Oral
<b>Ibandronato</b>	Bondronato, Bonviva	3	Oral
<b>Olpadronato</b>	Olpa	3	Oral/Endovenosa
<b>Residronato</b>	Risedross, Actonel	3	Oral

**Tabela 2** - Descrição quanto ao gênero, idade e doença base

<b>Paciente</b>	<b>Gênero</b>	<b>Idade</b>	<b>Doença base</b>
1	F	70	Mieloma
2	M	80	Ca próstata
3	M	69	Mieloma
4	M	73	Mieloma
5	M	78	Ca próstata
6	F	81	Ca mama
7	M	70	Ca próstata
8	M	75	Ca próstata
9	F	59	Osteoporose
10	F	59	Osteoporose
11	F	70	Osteoporose
12	F	65	Osteoporose
13	F	74	Artrite Reumatóide
14	F	55	Osteoporose

**Tabela 3** - Descrição do medicamento, via de administração, localização, grau, Tratamento e óbito

Paciente	Medicamento	Via de administração	Localização	Grau	Tratamento	Óbito
1	Zometa	EV	Mandíbula	1	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina	Sim
2	Zometa	EV	Mandíbula	1	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina	Não
3	Zometa	EV	Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina	Não
4	Zometa	EV	Mandíbula e Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina	Sim
5	Zometa	EV	Mandíbula e Maxila	2	Antibioticoterapia e bochechos com clorexidina	Sim
6	Zometa	EV	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina, terapia O <sub>2</sub> HB	Sim
7	Zometa	EV	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Sim
8	Zometa	EV	Maxila	3	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Não
9	Fosamax	VO	Mandíbula	1	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Não
10	Fosamax	VO	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Não
11	Fosamax	VO	Mandíbula	2	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Não
12	Fosamax	VO	Mandíbula	3	Ressecção cirúrgica	Não
13	Fosamax	VO	Mandíbula e Maxila	3	Antibioticoterapia, bochechos com clorexidina	Não
14	Fosamax	VO	Mandíbula	3	Debridamento cirúrgico	Não

EV= endovenoso e VO= via oral

O<sub>2</sub>HB= oxigênio hiperbárico

## **ANEXOS**

### **ANEXO I: Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**

**Editora Universidade de Pernambuco (EDUPE)**

#### **INSTRUÇÕES AOS AUTORES:**

##### **1.INTRODUÇÃO**

A revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco, destina-se à publicação de trabalhos relevantes para a educação, orientação e ciência da prática acadêmica de cirurgia e áreas afins, visando a promoção e intercâmbio do conhecimento entre a comunidade universitária e os profissionais da área de saúde.

##### **2.INSTRUÇÕES**

##### **NORMATIVAS**

##### **GERAIS**

2.1- A categoria dos trabalhos abrange artigos originais e/ou inéditos, revisão sistemática, ensaios clínicos, relato de casos, dentre outros.

2.2 -Os artigos encaminhados à Revista serão apreciados pela Comissão Editorial, que decidirá sobre sua aceitação.

2.3 -As opiniões e os conceitos emitidos são de inteira responsabilidade dos autores.

2.4 -Os originais aceitos ou não para publicação, não serão devolvidos aos autores.

2.5 -É reservado à Revista os direitos autorais do artigo publicado, permitindo sua reprodução parcial, ou total, desde que citada a fonte.

2.6 -Nas pesquisas desenvolvidas em seres humanos, deverá constar o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde. Nota: Para fins de publicação, os artigos não poderão ter sido divulgados em periódicos anteriores

2.7 -A revista aceita trabalhos em português e espanhol.

### 3. PREPARAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

3. 1. Carta de Encaminhamento: Na carta de encaminhamento, deverá ser mencionado: a) a seção a qual se destina o artigo apresentado; b) que o artigo não foi publicado antes; c) que não foi encaminhado para outra Revista. A carta deverá ser assinada pelo autor e por todos os co-autores.
3. 2. Apresentação Geral: Os trabalhos deverão ser apresentados em três vias, sendo 1 original com o nome dos autores e 2 cópias sem identificação, digitados no processador de texto *Microsoft Word*, em caracteres da fonte *Times New Roman*, tamanho 12, em papel branco, tamanho A4 (21,2x29,7 cm) com margens mínimas de 2,5 cm. A numeração das páginas deverá ser consecutiva, começando da página título e ser localizada no canto superior direito. A gravação deverá ser realizada em CD com arquivo *Word* para textos e arquivos *Excel* para gráficos, ficando 1 em posse do autor. Na etiqueta, deverá constar nomes dos arquivos, respectivos programas e nome do autor principal. **Poderá também ser enviado via e-mail, apenas para artigos originais, como arquivo em anexo de no máximo 1 Mb e 5 figuras ao e-mail revista@revistacirurgiabmf.com**
3. 3. Estilo: Os artigos deverão ser redigidos de modo conciso, claro e correto, em linguagem formal, sem expressões coloquiais. A versão em inglês deverá ser a mais fiel possível à escrita em português. Na preparação dos originais, solicita-se a leitura e a observância completa das Normas de Publicação.
3. 4. Número de Páginas: Os artigos enviados para publicação deverão ter, no máximo, 15 páginas de texto, número este que inclui a página título ou

página rosto, a página Resumo e as Referências Bibliográficas. Tabelas, Quadros e Legendas de Figuras (ilustrações: fotos, mapas, gráficos, desenhos etc.) deverão vir em páginas separadas e numeradas no final do texto, em algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. Os autores deverão certificar-se de que todas as tabelas, quadros e figuras estão citados no texto e na seqüência correta.

3. 5. Página Título: Esta página deverá conter somente: a) título do artigo nas línguas portuguesa e inglesa, o qual deverá ser o mais informativo possível e ser composto por, no máximo, oito palavras; b) nome completo sem abreviaturas dos autores, com o mais alto grau acadêmico de cada um; c) nome do Departamento, Instituto ou Instituição de vínculo dos autores; d) nome da Instituição onde foi realizado o trabalho; e) endereço completo do primeiro autor para correspondência com os editores; f) endereço completo do autor principal para correspondência com os leitores; g) nome ou sigla das agências financiadoras, se houver; h) E-mail, de preferência do primeiro autor.

3.6. As ilustrações (gráficos, desenhos etc. ) deverão ser limitadas a **5 figuras**, construída preferencialmente, em programas apropriados como Excel, Harvard Graphics ou outro, fornecidas em formato digital apresentados no texto, e em arquivo conjuntamente em folhas separadas (papel) e numeradas, consecutivamente em algarismos arábicos. As fotografias deverão ser fornecidas na forma digital de alta resolução (**JPEG**). As respectivas legendas deverão ser claras, concisas e localizadas abaixo das ilustrações ou das fotos e procedidas da numeração correspondente. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto no qual as imagens serão intercaladas como figuras. As tabelas e os quadros deverão ser numerados consecutivamente em algarismos arábicos. A legenda será colocada na parte superior dos mesmos. No texto, a referência será feita pelos algarismos arábicos.

3.7. Resumo: O Resumo com Descritores e o Abstract com Descriptors deverão vir na 2ª página de suas respectivas versões, e o restante do texto,

a partir da 3ª. página. Nos casos de artigos em espanhol, é obrigatório o resumo em português e inglês.

3.8. O artigo deverá obedecer à seguinte ordem:

- a) Título e seu correspondente em inglês;
- b) Nome do autor e dos colaboradores, por extenso, com as respectivas chamadas ao pé da página, contendo as credenciais (qualificação, títulos);
- c) Resumo (com até 200 palavras), descritores (até 5 palavras-chave para identificação do conteúdo do trabalho, **retiradas do DeCS - Descritores em Ciências da Saúde, disponível no site da BIREME**, em <http://www.bireme.br>, link *terminologia em saúde*) e Abstract, em inglês, com unitermos (descritores) em inglês;
- d) Texto: o texto propriamente dito deverá apresentar introdução, desenvolvimento e conclusão (ou considerações finais). O exemplo, a seguir, serve como estruturação de um artigo, relato de uma pesquisa:

- Introdução: exposição geral do tema, devendo conter os objetivos e a revisão da literatura;

- Desenvolvimento: núcleo do trabalho, com exposição e demonstração do assunto, que deverá incluir a metodologia, os resultados e a discussão;

- Conclusão: parte final do trabalho baseada nas evidências disponíveis e pertinentes ao objeto do estudo;

3.9. As citações e referências bibliográficas devem seguir as normas de Vancouver.

3.9.1 As citações deverão seguir o sistema de numeração progressiva no corpo do texto.

### 3.92. Referência igual a PubMed.

**Autor (res).** J Oral Maxillofac Surg. 2009 Dec;67(12):2599-604.

