

ADRIANA MARQUES DE ALMEIDA LUZ

**Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose
maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos
em pacientes com câncer**

BRASÍLIA, 2007

ADRIANA MARQUES DE ALMEIDA LUZ

**Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose
maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos
em pacientes com câncer**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva

BRASÍLIA, 2007

Dedicatória

À minha família:

Meu querido pai, Euripedes de Almeida Ramos, que sempre esteve presente em minhas vitórias e que, de onde estiver, com certeza compartilha a imensa alegria deste momento de trabalho e crescimento pessoal.

À minha mãe, Augustinha de Almeida Marques, exemplo de força e perseverança, que me ajuda a transpor todas as barreiras que surgem ao longo do caminho.

Aos meus irmãos, Ataíde, Hamilton, Adelson, Ângela e Aliane, que sempre caminham ao meu lado, amparando-me quando necessito.

Aos meus filhos:

Natália Marques Luz e Vinícius Marques Luz, a maior dádiva que Deus me concedeu. Obrigada por terem sido compreensivos e presentes. Nós somos uma família. Amo vocês.

Ao meu mestre:

Sérgio Valmor Barbosa, que com sua sede em produzir Ciência traçou as diretrizes para que eu seguisse o caminho acadêmico.

Agradecimentos

A Deus, pela fé, pela proteção, pela vida, por esta oportunidade.

À Prof^a. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra, acima de tudo por sua generosidade ao orientar este trabalho. Obrigada pelas coordenadas traçadas, por todas as palavras de incentivo, por acreditar e me convencer de que era possível atingirmos nossas metas.

À Prof^a. Dra. Nilce Santos de Melo, por cada colocação assertiva, delimitando a responsabilidade do pesquisador e colaborando para que a excelência fosse alcançada ao término do trabalho.

Ao Prof. André Ferreira Leite, obrigada pelo apoio técnico, científico e fraternal, é muito bom reconhecer um grande amigo. Melhor ainda, quando possui este imenso altruísmo.

Ao Prof. Paulo Tadeu Figueiredo, que há muito eu já admirava. Obrigada pela solícita colaboração, pela presteza e disposição, meu carinho e respeito por você cresceram sobremaneira após esta experiência.

À Prof^a. Renata Nemetala Lara, cuja ajuda foi fundamental neste desafio. Você, tão jovem, detém todas as qualidades de uma grande pesquisadora.

Às companheiras de jornada, Prof^a. Gertrude Craesmeyer, Prof^a. Débora Carneiro e Prof^a. Alessandra Faria, pela cumplicidade e incondicional apoio nesta etapa que nos aproxima do nosso mestre.

À Prof^a. Dra. Heliana Dantas Mestrinho, agradeço por sua participação e por disponibilizar os recursos técnicos da Divisão de Odontologia do HUB.

Aos colegas do mestrado, grata estou pela colaboração de cada um. Nosso convívio foi tão importante quanto a conclusão do trabalho.

Ao cunhado Ricardo Silva, obrigada pela confiança que me proporcionou tranquilidade em cumprir meus compromissos.

Ao estatístico Alexandre Lima, pela paciência ao compartilhar seus conhecimentos.

Por fim a cada PACIENTE, os maiores colaboradores deste trabalho, eu agradeço com todo carinho que tenho. Espero ter correspondido às necessidades de cada um e vou acompanhá-los mesmo após finda esta etapa.

***“O teu êxito depende muitas vezes
do êxito das pessoas que te rodeiam.”***

(Benjamin Franklin)

Resumo

Os bisfosfonatos (BP) são medicamentos efetivos para o controle de várias doenças ósseas, são recomendados como coadjuvantes no tratamento de pacientes portadores de mieloma múltiplo e com metástases ósseas de doenças malignas. Sua ação basicamente é de inibir a reabsorção óssea. Este estudo foi desenvolvido visando caracterizar a osteonecrose através da avaliação clínica e radiográfica de pacientes que procuraram por atendimento na Clínica de Estomatologia e Centro de Câncer Bucal da Divisão de Odontologia do HUB. Um total de quatro homens e 10 mulheres, com idade média de 66,4 anos, que usavam pamidronato ou ácido zoledrônico ou fizeram uso dos dois BP por mais de um ano. As lesões de osteonecrose foram avaliadas quanto à sua localização (mandíbula ou maxila), quanto à extensão da exposição óssea e sua associação com fatores locais. Os resultados do tratamento oferecido aos pacientes para a osteonecrose foram qualificados e um estudo estatístico realizado correlacionando as diversas variáveis. As alterações imaginológicas foram detalhadas. Concluiu-se que: todos os pacientes avaliados tiveram um fator local envolvido para desencadear a osteonecrose; o tempo de uso de BP é fator decisivo para o desenvolvimento da osteonecrose; quando o ácido zoledrônico é usado seqüencialmente ao pamidronato existe uma tendência de piora do quadro clínico; a radiografia panorâmica ajuda no diagnóstico, sendo que a tomografia computadorizada oferece melhores recursos para delimitar a extensão da lesão. Constatou-se ainda que medidas apropriadas devem ser implementadas para reduzir o risco e controlar com eficiência a osteonecrose em pacientes portadores de neoplasias malignas, usuários de BP.

Palavras chaves: osteonecrose, bisfosfonatos, câncer.

Abstract

Bisphosphonates (BP) are effective drugs for various bone diseases control, they are recommended as adjuvant therapy in the multiple myeloma and bone metastasis from solid tumors patients. BP's action is basically to inhibit bone resorption. This study was developed aiming to characterize jaw BP's osteonecrosis through clinical and radiographical evaluation of patients who were looking for care at the Stomatology Clinic and the Oral Cancer Center on the Dentistry Division in the University Hospital of Brasilia. A total of four men and ten women, in the average of 66.4 years old, who have used pamidronato or zoledronic acid or both BP for more than a year. Osteonecrosis' lesions were evaluated on their location (mandible or maxilla), as to the bone exposure extent and its association with local factors. The results of treatment offered to patients were qualified and a statistical study done about the different variables correlations. The radiographic changes were detailed. This study's conclusions are: all evaluated patients had a local factor involved that unchained the osteonecrosis; BP' time use is a decisive factor for the osteonecrosis development; when the zoledronic acid is used sequentially to pamidronate exist a trend of osteonecrosis worsening, a panoramic radiograph aid in the diagnosis, and the computed tomography offers better resources to limit the osteonecrosis extent. Appropriate measures must be implements to reduce the risks and control efficiently the bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in patients with malignancies.

Key words: osteonecrosis, bisphosphonates, cancer.

Lista de figuras

Figura 1 – Estrutura básica de bisfosfonatos (GUTTA; LOUIS, 2007).....	19
Figura 2 – Modelo patobiológico para o desenvolvimento da osteonecrose associada a bisfosfonatos ‘(MIGLIORATI et al, 2005).	25
Figura 3 – Mecanismo hipotético de osteonecrose induzida por bisfosfonatos com nitrogênio.....	25
Figura 4 – Imagens clínicas das áreas de exposição óssea.....	46
Figura 5 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente no 6.	48
Figura 6 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 14.	49
Figura 7 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 05.	50
Figura 8 – Imagens tomográficas do paciente n° 05.....	51
Figura 9 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 8.	52
Figura 10 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 3.	53
Figura 11 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 11.	54

Lista de tabelas

Tabela 1 - Estadiamento clínico: osteonecrose dos maxilares (segundo Mehrotra et al, 2006)	29
Tabela 2 - Características das pacientes obtidas na anamnese	44
Tabela 3 - Características clínicas da osteonecrose	47
Tabela 4 - Características radiográficas e tomográficas	55
Tabela 5 – Extensão da exposição óssea x tempo de uso do bisfosfonato	56
Tabela 6 – Extensão da exposição óssea x tempo de uso do bisfosfonato	57
Tabela 7 – Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento	57
Tabela 8 - Resultado do tratamento x tipo de bisfosfonato usado.....	58
Tabela 9 – Tipo de bisfosfonato x extensão da exposição óssea	59
Tabela 10 – Tipo de tratamento x resultado do tratamento	59

Lista de abreviaturas e siglas

<u>BP</u>	Bisfosfonato \ Bisphosphonate
<u>PPI</u>	Pirosfosfato inorgânico
<u>ATP</u>	Adenosina Tri-fosfato
<u>AAOMS</u>	Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais
<u>EV</u>	Endovenosa
<u>HUB</u>	Hospital Universitário de Brasília
<u>M</u>	Gênero masculino
<u>F</u>	Gênero feminino
<u>ATB</u>	Antibioticoterapia
<u>IC</u>	Intervenção cirúrgica
<u>D</u>	Drenagem
<u>C</u>	Curetagem
<u>I</u>	Irrigação
<u>PB</u>	Prescrição de bochecho
<u>IP</u>	Tratamento Periodontal
<u>-</u>	Ausência de alteração
<u>±</u>	Presença de alteração
<u>Q</u>	Exame não realizado
<u>Y</u>	Coeficiente GAMMA
<u>p</u>	Significância estatística

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Descoberta e definição dos bisfosfonatos.....	18
2.2. Estrutura química.....	18
2.3. Farmacologia dos bisfosfonatos	19
2.4. Mecanismo de ação dos bisfosfonatos.....	19
2.5. Tipos de bisfosfonatos	21
2.6. Apresentações farmacológicas	21
2.7. Aplicações clínicas e efeitos adversos.....	22
2.8. Definição de osteonecrose	23
2.9. Fisiopatologia da osteonecrose.....	23
2.10. Nomenclatura de osteonecrose	26
2.11. Sinais clínicos e sintomas	26
2.12. Aspectos imaginológicos.....	27
2.13. Estadiamento	29
2.14. Fatores de risco para osteonecrose	29
2.15. Epidemiologia da osteonecrose	31
2.16. Tratamento da osteonecrose	33
3. PROPOSIÇÃO	36
3.1. Objetivo geral	36
3.2. Objetivos específicos.....	36
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	38
4.1. Pacientes	38
4.1.1. Critérios de inclusão	38
4.1.2. Critérios de exclusão	38
4.2. Metodologia.....	39
4.2.1. Anamnese	39
4.2.2. Exame físico	40
4.2.3. Exames complementares	40
4.2.4. Tratamento executado e acompanhamento dos pacientes	40
4.3. Análise estatística	42
5. RESULTADOS	44
5.1. Caracterização da amostra (anamnese).....	44
5.2. Características clínicas da osteonecrose	45
5.3. Características imaginológicas	48
5.4. Correlações entre as variáveis	56
5.4.1. Extensão da exposição óssea x Tempo de uso do bisfosfonato.....	56
5.4.2. Tempo de uso do bisfosfonato x resultado do tratamento da osteonecrose.....	56
5.4.3. Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento da osteonecrose.....	57
5.4.4. Resultado do tratamento da osteonecrose x tipo de bisfosfonato usado.....	58
5.4.5. Tipo de bisfosfonato usado x extensão da exposição óssea	58
5.4.6. Tratamento realizado x resultado do tratamento da osteonecrose.....	59
6. DISCUSSÃO	61
6.1. Considerações gerais	61
6.2. Características dos pacientes obtidas na anamnese	62
6.3. Características clínicas da osteonecrose	64
6.4. Características imaginológicas	65

6.5. Correlações entre as variáveis	67
6.5.1. Extensão da exposição óssea x Tempo de uso do bisfosfonato.....	67
6.5.2. Tempo de uso do bisfosfonato x resultado do tratamento da osteonecrose.....	68
6.5.3. Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento da osteonecrose.....	69
6.5.4. Tipo de bisfosfonato usado x resultado do tratamento e tipo de bisfosfonato usado x extensão da doença	69
6.5.5. Tratamento realizado x resultado do tratamento da osteonecrose.....	72
6.6. Desafios e Estratégias	72
7. CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	80
ANEXOS	86

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O uso de terapias e procedimentos médicos atuais, com incremento de novos fármacos, está associado a manifestações bucais como candidoses, eritema multiforme, reações liquenóides, hiperplasia dilantínica, úlceras relacionadas à quimioterapia, mucosites por radiação, osteorradionecrose, neuropatias faciais e pênfigo droga-relacionada (GREENBERG, 2004). Recentemente, uma nova complicação bucal decorrente do tratamento do câncer foi identificada: a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos.

A osteonecrose é caracterizada pela morte do tecido ósseo devido a fatores locais e sistêmicos que comprometem o fluxo sanguíneo normal, como as hemoglobinopatias, arteriosclerose, uso de medicamentos, alcoolismo, doenças auto-imunes, traumas, agressões físicas e químicas, infecções virais, fúngicas e bacterianas (BAGAN et al, 2004; MERIGO et al, 2005).

SCHWARTZ (1982) foi o primeiro a associar a osteonecrose do complexo maxilomandibular a uma possível seqüela da quimioterapia em pacientes com neoplasias malignas. A partir de 2003, diversos autores têm discutido a crescente prevalência da osteonecrose como uma complicação verificada em pacientes usuários de bisfosfonatos, afetando diretamente sua qualidade de vida (MARX, 2003; GREENBERG, 2004; RUGGIERO, 2004; LEITE et al, 2006).

Os bisfosfonatos nitrogenados são amplamente usados no tratamento de hipercalcemias, osteoporose, no tratamento do câncer da mama e próstata com metástases ósseas, no mieloma múltiplo, na doença de Paget, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida. São eficazes

na redução da dor e incidência da metástase óssea do câncer da mama, bem como em fraturas patológicas, compressão da medula, progressão de dor óssea, além de diminuir a necessidade de irradiação ou cirurgia óssea nestas pacientes (PAVLAKIS e STOCKLER, 2004). Estudos demonstram que o uso em pacientes portadores de mieloma múltiplo reduz a frequência de fraturas vertebrais (DJULBEGOVIC et al, 2004).

Entre os bisfosfonatos disponíveis, os mais utilizados e relacionados com a osteonecrose do complexo maxilomandibular são o pamidronato (Aredia®) e o ácido zoledrônico (Zometa®), considerados os mais potentes e com melhor eficiência terapêutica (LENZ et al, 2005). Apesar disso seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. Rodan (1996) estabeleceu que estes compostos afetam a remodelação óssea (*turnover*) em vários níveis. Murakami (1995) atribui sua ação à diminuição da atividade osteoclástica, pela alteração da função dos osteoclastos e inibição do recrutamento de osteoclastos. Outros autores sugerem que os bisfosfonatos inibem a diferenciação dos osteoclastos e aumentam a indução de apoptose dessas células diminuindo seu tempo de vida, o que resulta na diminuição da reabsorção óssea e o aumento da massa óssea. (ROBINSON e YEO, 2004).

Clinicamente, a osteonecrose se comporta de maneira semelhante à osteorradionecrose. A solução de continuidade dos tecidos de proteção expõe o osso subjacente, tornando-o passível de contaminação pela microbiota local. Estas lesões são graves, sintomáticas, persistentes e de difícil manejo, não respondendo aos tratamentos convencionais como debridamento, antibioticoterapia e terapia hiperbárica. A literatura aponta a intervenção odontológica e traumas locais como agentes precipitantes da exposição óssea.

O presente estudo foi desenvolvido visando conhecer melhor a osteonecrose maxilomandibular decorrente do uso de bisfosfonatos em pacientes portadores de neoplasias malignas, atendendo a necessidade crescente de oferecer subsidio teórico e de delimitar protocolo de atendimento e monitoração dos pacientes acometidos por osteonecrose da Clínica de Estomatologia e Centro de Câncer Bucal da Divisão de Odontologia do HUB.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Descoberta e definição dos bisfosfonatos

No início dos anos 60, Fleisch provou que o pirofosfato inorgânico (PPi) prevenia a calcificação de fluidos corporais pela ligação aos cristais de hidroxiapatita. Também revelou que as formas orais de PPi eram inativadas pelas pirofosfatases secretadas pela mucosa gastrointestinal. Numa tentativa de encontrar análogos estáveis dos PPi, os difosfonatos (agora chamados bisfosfonatos) estavam entre as drogas que foram investigadas ao longo do tempo. Os bisfosfonatos toleravam a via oral sem serem inativados, o que se tornou a chave de seu grande sucesso. Eles também inibiam a dissolução dos cristais de hidroxiapatita. Estudos posteriores mostraram que eles previnem a reabsorção óssea pela inibição da ação dos osteoclastos (GUTTA; LOUIS, 2007).

2.2. Estrutura química

Todos os bisfosfonatos compartilham um mesmo “sitio ósseo”. Apesar de serem estruturalmente análogos dos PPi, os bisfosfonatos diferem estruturalmente destes por terem um átomo de carbono ligando duas moléculas de fosfato. Essa morfologia confere estabilidade para sua ação e resistência à hidrólise. A presença do grupo hidroxil na cadeia R1 aumenta a afinidade clínica ao osso (GUTTA; LOUIS, 2007) (Figura 1).

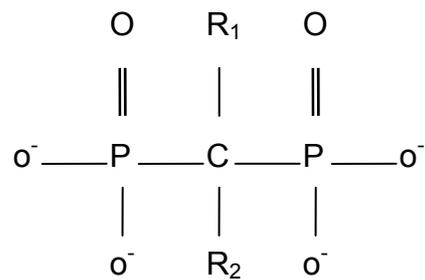


Figura 1 – Estrutura básica de bisfosfonatos (GUTTA; LOUIS, 2007).

2.3. Farmacologia dos bisfosfonatos

A farmacologia clínica dos bisfosfonatos endovenosos é caracterizada pela baixa absorção intestinal e alta seletividade e deposição óssea (GUTTA; LOUIS, 2007). Aproximadamente 50% da dose absorvida se liga ao osso. O restante é imediatamente eliminado pelos rins sem metabolização. A meia-vida dos bisfosfonatos no plasma é de poucas horas, mas no osso, dura cerca de 10 anos (WALTER et al, 2007).

Depois que os bisfosfonatos aloca-se no esqueleto, são liberados somente quando o osso é destruído no curso da renovação. A inibição da reabsorção óssea alcança um nível estável quando os compostos são administrados continuamente (GUTTA; LOUIS, 2007).

2.4. Mecanismo de ação dos bisfosfonatos

A remodelação óssea é um processo fisiológico que ocorre no osso normal. Ela remove microdanos e repõe ossos danificados com novo tecido elástico. Essa

função ocorre em pequenos compartimentos chamados “unidades multicelulares ósseas”. Essas unidades são compostas por osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos. Os bisfosfonatos se ligam ao osso, incorporando-se à matriz óssea. Durante a remodelação óssea, a droga é retomada pelos osteoclastos e internalizada no citoplasma celular, onde inibe a função osteoclástica e induz à apoptose (MIGLIORATI et al, 2005).

Vários estudos pré-clínicos sugerem que os bisfosfonatos têm efeitos diretos contra tumores, além de sua habilidade para reduzir a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Esses efeitos incluem inibição da adesão de células tumorais ao osso, indução da apoptose de células tumorais, antagonismo a fatores de crescimento e efeitos anti-angiogênicos. A angiogênese é essencial para a metástase e sobrevivência de tumores sólidos (PATERSON, 2006). Os bisfosfonatos inibem várias metaloproteinases envolvidas no crescimento tumoral e metástases (GUTTA; LOUIS, 2007).

Os bisfosfonatos podem inibir a reabsorção óssea pela estimulação da produção de fatores inibidores de osteoclastos por osteoblastos (GUTTA; LOUIS, 2007). A inibição da função de osteoblastos leva ao bloqueio da formação e manifestação de doenças ósseas líticas (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006).

Parecem ser potentes inibidores da proliferação de macrófagos, células da mesma linhagem dos osteoclastos. Inibem as ATPases, fosfatases e outras enzimas lisossomais de osteoclastos (GUTTA; LOUIS, 2007).

2.5. Tipos de bisfosfonatos

- A primeira geração de bisfosfonatos, como o clodronato e o etidronato, não contém o grupo amino. Eles são metabolizados para formar análogos de adenosina tri-fosfato (ATP) que se acumulam intracelularmente nos osteoclastos e induzem apoptose (GUTTA; LOUIS, 2007).

- Os aminobisfosfonatos têm duas ações: indução de outro análogo de adenosina trifosfato que induz à apoptose e inibição da farnesyl difosfato sintase, que é parte da via do mevalonato da síntese do colesterol. Tal inibição resulta na desequilíbrio do transporte intracelular, desorganização do citoesqueleto e proliferação celular, levando à inibição da ação dos osteoclastos. Além disso, os aminobisfosfonatos reduzem o recrutamento de osteoclastos e induzem os osteoblastos a produzirem fator de inibição de osteoclastos (WOO et al, 2006).

2.6. Apresentações farmacológicas

- Clodronato oral (Bonefos®, Shering AG, Berlin; Ostac®, F. Hoffman – LA, Roche Ltd., Basel, Suíça). Foi o primeiro bisfosfonato a ser usado no tratamento das metástases ósseas, em formulações orais para o tratamento de lesões osteolíticas, hipercalcemias e dor óssea em pacientes com carcinoma de mama e mieloma múltiplo (GRIDELLI, 2007).

- Pamidronato EV (Aredia®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ). É um bisfosfonato que contém nitrogênio e é administrado

endovenosamente, sendo indicado para dor óssea e lesões osteolíticas em pacientes com câncer de mama e mieloma múltiplo (GRIDELLI, 2007).

- Ácido Zoledrônico EV (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ). É um bisfosfonato cíclico, duplamente nitrogenado, para administrações endovenosas. Foi aprovado para prevenção de complicações ósseas em pacientes com mieloma múltiplo ou metástases ósseas secundárias a quaisquer tumores sólidos (GRIDELLI, 2007).

- Ibandronato Oral e EV (Bandronat®, F. Hoffman – LA, Roche Ltd., Basel, Suíça). É um bisfosfonato mono-nitrogenado, disponível em formulações orais e endovenosas. Foi aprovado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama (GRIDELLI, 2007).

2.7. Aplicações clínicas e efeitos adversos

Os bisfosfonatos são predominantemente usados para osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo, hipercalcemia da malignidade e metástase ou doença lítica óssea (GUTTA; LOUIS, 2007). São utilizados para reduzir o risco de “eventos relacionados ao esqueleto” e para aliviar a dor óssea, melhorando, assim, a qualidade de vida (PATERSON, 2006).

Desde 2003, publicações advertem sobre os efeitos adversos dessa classe de agentes, incluindo o desenvolvimento de osteonecrose e insuficiência renal (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006).

2.8. Definição de osteonecrose

A osteonecrose foi definida como exposição óssea espontânea ou feridas não-cicatrizantes de extrações dentárias que podem ou não envolver infecção, fistulação ou fratura (CLARKE, 2007). A presença dessas lesões complica o manejo oncológico, nutricional e bucal dos pacientes afetados (MIGLIORATI et al, 2005).

Considera-se osteonecrose quando estiverem presentes as três características seguintes: (a) atual ou prévio tratamento com bisfosfonatos; (b) osso necrótico na região maxilomandibular persistindo por mais de oito semanas e (c) nenhuma história de radioterapia no complexo maxilomandibular (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007; DANNEMANN et al, 2007).

2.9. Fisiopatologia da osteonecrose

Os bisfosfonatos parecem se incorporar à matriz óssea, onde têm alta afinidade por cristais de hidroxiapatita (CLARKE et al, 2007). Como resultado, a renovação óssea torna-se profundamente suprimida. O osso se torna quebradiço e incapaz de reparar microfraturas fisiológicas que ocorrem diariamente no esqueleto humano, especialmente na maxila e na mandíbula (MIGLIORATI et al, 2005) (Figura 2 e 3).

Teoricamente, o trauma à mucosa e a exposição do osso e tecidos adjacentes à microbiota criam um meio inflamatório ácido. Os bisfosfonatos desligam-se do osso em meio ácido, resultando em posterior inibição da atividade de osteoclastos e diminuição da eliminação de debris ósseos, predispondo ao desenvolvimento de osteomielite localizada (BADROS et al, 2006) (Figura 3).

A predisposição para a necrose óssea nos maxilares pode estar relacionada ao micro-ambiente na maxila e mandíbula secundário ao comprometimento do suprimento vascular e à presença da microbiota oral, que pode infeccionar secundariamente uma ferida em cicatrização nos ossos maxilares. Além disso, o microtrauma constante pelo movimento mandibular e a falta de adequada remodelação óssea na presença de bisfosfonatos devem contribuir para a gênese da osteonecrose (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006; WOO et al, 2006)(Figura 3).

Choi et al (2007) examinaram os efeitos do pamidronato na regeneração óssea em um modelo controlado em coelhos. Verificaram: (a) a inibição da angiogênese pelo pamidronato deve ser uma das razões para a falta de reparo ósseo. Em quatro semanas observaram tecidos com poucas estruturas vasculares e, com oito semanas, tecidos muito fibrosos e avasculares e (b) o pamidronato tem inibição direta sobre os osteoclastos e isso dificulta a renovação óssea e a revascularização. A formação inicial de osso não foi diferente entre os grupos, porém foi mais lenta nos grupos tratados com pamidronato.

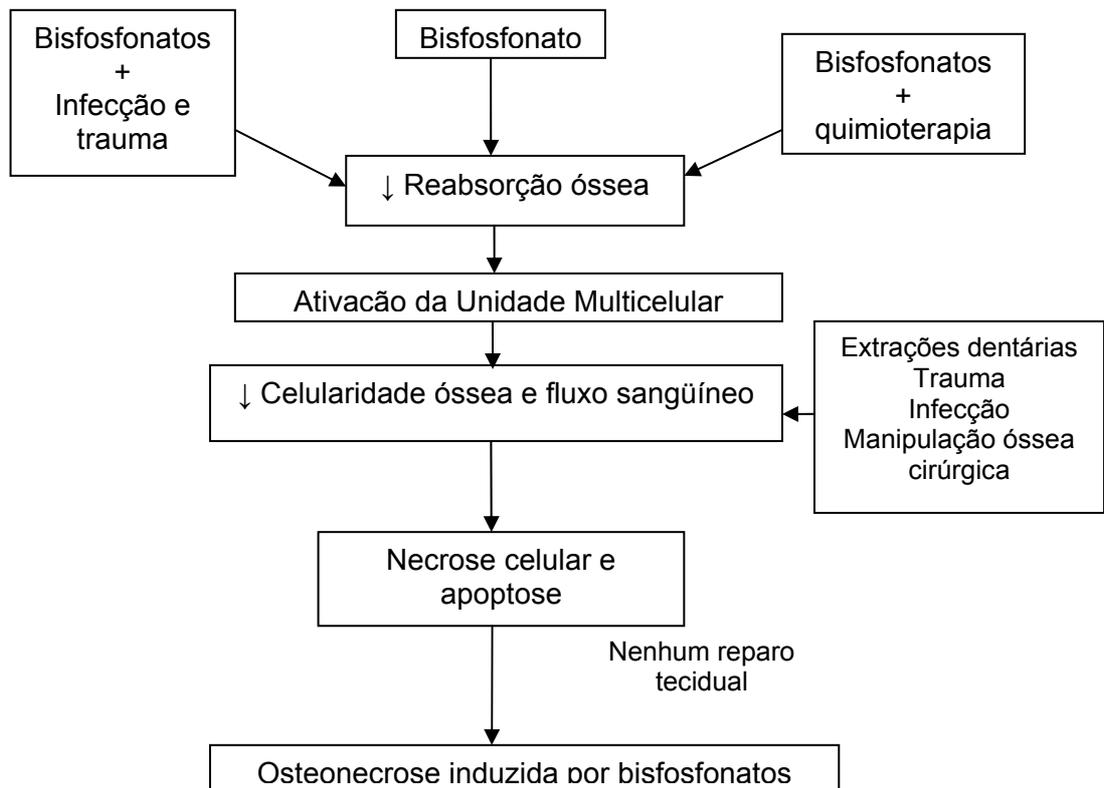


Figura 2 – Modelo patobiológico para o desenvolvimento da osteonecrose associada a bisfosfonatos (MIGLIORATI et al, 2005).

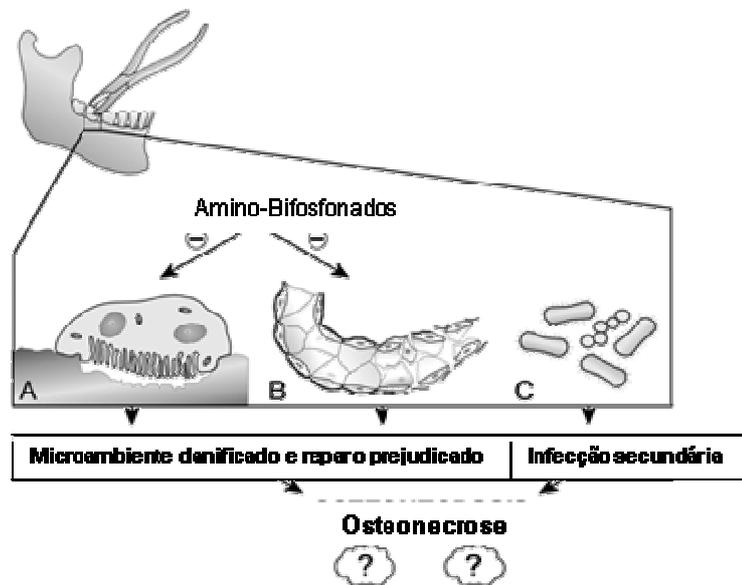


Figura 3 – Mecanismo hipotético de osteonecrose induzida por bisfosfonatos com nitrogênio. Pela inibição da função osteoclástica (a) e angiogênese (b) a capacidade de regeneração do osso é prejudicada. Depois de traumas locais, a ferida não cicatrizante pode progredir para osteonecrose e é propensa à infecção secundária pela microbiota bucal (c) levando a osteomielite (Wyngaert et al, 2006).

2.10. Nomenclatura de osteonecrose

Termos como necrose avascular dos maxilares, maxilar bisfosfatado, osteonecrose por bisfosfonato e osteoquimionecrose por bisfosfonatos têm sido usados na literatura. Apesar de haver na literatura alguns estudos sobre osteonecrose causada por esteróides, esta forma é diferente da osteonecrose por bisfosfonatos, no sentido de que a osteonecrose induzida por esteróides não causa exposição óssea (GUTTA; LOUIS, 2007).

2.11. Sinais clínicos e sintomas

Os pacientes podem permanecer assintomáticos por várias semanas ou meses, e a condição pode ser somente reconhecida pela presença de osso exposto na boca. (GUTTA; LOUIS, 2007). Nos estádios iniciais, nenhuma manifestação radiográfica pode ser observada (MIGLIORATI et al, 2005).

Essas lesões passam a ser sintomáticas quando infeccionadas secundariamente ou se há trauma aos tecidos moles por meio de proeminências pontiagudas de osso exposto, edema de tecido mole, infecção, perda de dentes ou drenagem purulenta (GUTTA; LOUIS, 2007).

A osteonecrose é progressiva e pode levar à formação de extensas áreas de exposição óssea e deiscência (MIGLIORATI et al, 2005).

A apresentação típica consiste em um sítio de extração que não cicatriza, apresentando osso exposto, secreção gengival ou fluido purulento. Não há resposta positiva ao debridamento local e a antibióticos. Eventualmente, dor óssea pode ser o

único sintoma, sem nenhuma evidência de alteração radiográfica (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006).

Quando os tecidos estão agudamente infeccionados, os pacientes podem reclamar de dor intensa e perda sensorial (MIGLIORATI et al, 2005). Melo e Obeid (2005) observaram dois casos de parestesia do ramo mandibular do trigêmio, atribuída à osteonecrose, que se estendeu ao canal alveolar inferior.

Na osteorradionecrose, o dano tecidual é caracterizado por hipóxia, hipocelularidade e hipovascularização, que é reversível em certo grau com a revascularização óssea, ao contrário da osteonecrose induzida por bisfosfonatos, na qual a alteração no metabolismo ósseo é tamanha que somente a revascularização não é suficiente para alterar o curso das lesões, porque os bisfosfonatos não são metabolizados e têm a capacidade de permanecerem no osso indefinidamente (MELO; OBEID, 2005).

2.12. Aspectos imaginológicos

As imagens radiológicas e de medicina nuclear podem ser de grande valia no reconhecimento e definição das lesões ósseas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos (CHIANDUSSI et al, 2006).

A aparência radiográfica interna da estrutura é complexa e resulta numa combinação de esclerose óssea e destruição ao redor dos dentes e crista alveolar. O padrão mais radiopaco e esclerótico são prevalentes. A tomografia computadorizada ajuda no diagnóstico diferencial das metástases ósseas, revelando a exata extensão

das alterações ósseas, a estrutura interna e a presença de seqüestros (SANNA et al, 2006).

Chiandussi et al (2006) estudaram as características imaginológicas de 11 pacientes com osteonecrose de maxila ou mandíbula em estádios avançados. Em 10 pacientes a radiografia panorâmica demonstrou sinais claros de lesões osteolíticas, mas a margem entre as áreas necróticas e o osso sadio nem sempre foi bem evidenciada, também algumas lesões iniciais não foram visualizadas e a imagem limitada a duas dimensões dificulta a delimitação da extensão da lesão.

A tomografia computadorizada é útil no fornecimento de informações sobre a cortical e o osso trabecular. Segundo Bianchi et al (2007), ela se torna imprescindível como exame complementar nos casos de osteonecrose por ser superior à radiografia panorâmica na detecção das alterações e sinais radiográficos.

A ressonância magnética não é capaz de evidenciar a destruição do osso cortical, mas é útil na detecção do envolvimento de tecidos moles. O uso de contraste na ressonância magnética permite a diferenciação entre o seqüestro ósseo e as áreas de hiperemia, onde o contraste apresenta-se em alta concentração (CHIANDUSSI et al, 2006).

A cintilografia é capaz de mostrar áreas de marcação pelo radioisótopo representativo de hiperatividade de osteoblastos. Em alguns pacientes, Chiandussi et al (2006) observaram um significativo decréscimo na atividade do radioisótopo ou mesmo completa falta de atividade, indicando baixo metabolismo no centro do osso necrótico devido à ausência de suprimento sangüíneo.

Esses recursos de imagem, contudo, não são capazes de diferenciar a osteonecrose induzida por bisfosfonatos de outras causas de exposição óssea nos maxilares, como a osteorradionecrose, osteonecrose dos maxilares relacionada à osteomielite ou osteonecrose induzida por esteróides.

2.13. Estadiamento

Sistema que classifica a osteonecrose em estádios de I a III, baseado na presença de sinais e sintomas como dor, edema, ulceração, exposição óssea, resposta a antibióticos tópicos, necessidade de debridamento e antibióticos sistêmicos (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006).

Tabela 1 - Estadiamento clínico: osteonecrose dos maxilares (segundo Mehrotra et al, 2006)

Estádio	Manifestação clínica
I	Exposição óssea; assintomático; sem infecção de tecido mole.
II	Exposição óssea e associação com dor/edema; infecção de osso e tecido mole moderada.
III	Fratura patológica e exposição óssea; infecção de tecido mole não tratável com antibióticos.

2.14. Fatores de risco para osteonecrose

A Associação Americana dos Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMR) definiu, em 2007, os principais fatores de risco associados à osteonecrose, conforme listado a seguir:

I. Fatores locais:

- a. Cirurgia dentoalveolar, incluindo exodontias, implantes dentários, cirurgia periapical, cirurgia periodontal com envolvimento ósseo.
- b. Anatomia local, incluindo tórus lingual e palatino e proeminência milohióidea.
- c. Doença bucal concomitante como, por exemplo, doença periodontal e abscesso dentário.

II. Fatores relacionados às drogas:

- a. Ácido zoledrônico é mais potente que o pamidronato, o qual por sua vez é mais potente que os bisfosfonatos orais.
- b. Duração da terapia: quanto maior a duração, maior risco parece estar associado.

III. Fatores demográficos e sistêmicos

- a. Idade: a cada década, há um aumento de 9% no risco de osteonecrose em pacientes com mieloma múltiplo tratados com bisfosfonatos.
- b. Raça: caucasianos.
- c. Tipo de câncer: o risco é maior para pacientes com mieloma múltiplo do que para pacientes com câncer de mama, e estes apresentam maior risco em relação a outros tipos de câncer.
- d. Osteopenia / osteoporose: diagnosticadas concorrentemente com o diagnóstico de câncer.

IV. Outros fatores

- a. Terapia com corticosteróide.
- b. Diabetes.
- c. Fumo.
- d. Uso de álcool.
- e. Higiene bucal deficiente.
- f. Drogas quimioterápicas.

2.15. Epidemiologia da osteonecrose

Segundo a AAOMS (2007) a incidência da osteonecrose foi calculada em 0,7/100.000 pacientes por ano de exposição aos bisfosfonatos. A maioria dos pacientes foi submetida à terapia endovenosa, enquanto poucos pacientes tiveram prolongadas administrações orais de alendronato (DANNEMANN et al, 2007).

Pacientes que recebem bisfosfonatos EV e são submetidos à cirurgia dentoalveolar têm, pelo menos, sete vezes mais chance de desenvolver osteonecrose do que pacientes que não são submetidos a tal procedimento (AAOMS, 2007).

Dentre os vários estudos clínicos clássicos da osteonecrose por bisfosfonatos destaca-se, em 2003, Marx descrevendo a ocorrência em trinta e seis pacientes. Em seguida Ruggiero et al (2004) relataram sessenta e três casos de pacientes com

osteonecrose relacionada ao uso dos bisfosfonatos. Outros relatos emergem da literatura, visto que os bisfosfonatos estão entre as noventa drogas mais prescritas (HAPER, FUNG, 2007).

Mehrotra e Ruggiero (2006) apontam que oitenta por cento dos pacientes relatam procedimento odontológico prévio à osteonecrose. No estudo de Woo et al (2006), mais de sessenta por cento dos casos ocorrem depois de cirurgias dentoalveolares e os outros 40% são provavelmente relacionados à infecção, trauma dentário e outros traumas físicos.

Badros et al (2006) fizeram uma revisão de 90 pacientes com mieloma múltiplo, dos quais 22 apresentavam osteonecrose, constatando que 34 pacientes foram tratados com ácido zoledrônico, 17 com pamidronato e 33 com pamidronato seguido de ácido zoledrônico. 12 dos pacientes com osteonecrose tinham sido submetidos a exodontias recentes.

A idade média de acometimento pela osteonecrose é de 68 anos (MEHROTRA, RUGGIERO, 2006). A proporção das lesões é de 2:1 na mandíbula em relação à maxila, acometendo mais comumente áreas de fina mucosa sobre proeminências ósseas como torus, exostoses e proeminência milohióidea (AAOMS, 2007).

O risco de osteonecrose dos maxilares é substancialmente maior em pacientes recebendo ácido zoledrônico. A prevalência de osteonecrose em pacientes com câncer é de 6 a 10% e a prevalência daqueles tomando alendronato para osteoporose é desconhecida. A osteonecrose parece ser tempo e dose-dependente devido à longa meia-vida dos aminobisfosfonatos (WOO et al, 2006).

2.16. Tratamento da osteonecrose

Até o presente momento a opção de tratamento para os pacientes com osteonecrose no complexo maxilomandibular por bisfosfonatos é limitada e predominantemente paliativa, no intuito de aliviar os sinais e sintomas principais. Marx et al (2005) recomendam que o tratamento deve eliminar e controlar o quadro de dor, prevenindo a progressão da exposição óssea através de antibioticoterapia e enxágüe bucal com clorexidina 0, 12%. E alertam que os tratamentos conservadores e não cirúrgicos são preferenciais, visando não expor os limites de osso necrótico que possam não estar contaminados.

Monterbugnoli et al (2007) também preconizam o controle da osteonecrose com protocolo não cirúrgico, visto os resultados do tratamento diferencial a dois grupos de pacientes que desenvolveram osteonecrose, no primeiro grupo, sete pacientes receberam cirurgia superficial ou radical e no outro grupo, nove pacientes receberam antibioticoterapia. A análise estatística mostrou que não houve influência significativa entre os dois protocolos de tratamento em relação às mudanças observadas quanto à extensão da exposição óssea nos pacientes dos dois grupos.

Novas alternativas terapêuticas estão sendo testadas nos pacientes com osteonecrose. Haper e Fung (2007) relatam um caso clínico em que obtiveram sucesso clínico após a aplicação de baixas doses de hormônio paratireoideano [rhPTH(1-34)] administradas a um paciente com osteonecrose para restabelecer a remodelação óssea em usuário de bisfosfonato para osteoporose.

Recente publicação de Curi et al (2007) relata três casos clínicos em que foi realizada a ressecção do osso necrótico e aplicado topicamente o plasma rico em

plaquetas autólogo na cavidade remanescente, após acompanhamento por seis meses observou-se a completa cura do sitio cirúrgico, mostrando resultados promissores. Seguindo a mesma conduta clínica, Adornato et al (2007) afirmaram ter conseguido dez resultados positivos de doze pacientes tratados com ressecção óssea e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), indicando que este tratamento tem demonstrado ser eficaz para casos refratários de osteonecrose, sendo uma alternativa útil às estratégias existentes.

3. PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

3.1. Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho foi realizar uma avaliação das características clínicas e radiográficas da osteonecrose do complexo maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes portadores de neoplasia maligna.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever as principais características dos pacientes quanto à idade, ao gênero, ao tipo de neoplasia maligna e ao tempo da doença, ao bisfosfonato usado e ao tempo de uso do bisfosfonato.
- Descrever as principais características clínicas da osteonecrose nos pacientes avaliados quanto à localização, à extensão da exposição óssea, aos fatores locais e à microbiota envolvida, ao tratamento realizado e ao resultado do tratamento proposto.
- Descrever as principais características radiográficas e tomográficas da osteonecrose nos pacientes avaliados.
- Analisar se existem correlações entre tempo de uso do bisfosfonato e a extensão da exposição óssea; entre tempo de uso do bisfosfonato e o resultado do tratamento da osteonecrose; entre a extensão da exposição óssea e o resultado do tratamento da osteonecrose; entre o tipo de bisfosfonato e a extensão da lesão de osteonecrose; entre o tipo de bisfosfonato e o resultado do tratamento da osteonecrose; bem como entre o tratamento utilizado para osteonecrose e o seu resultado.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. *Pacientes*

Realizou-se uma avaliação minuciosa em 14 pacientes que desenvolveram osteonecrose no complexo maxilomandibular associado ao uso de bisfosfonatos e que procuraram por atendimento na Clínica de Estomatologia e Centro de Câncer Bucal da Divisão de Odontologia do HUB, no período de julho de 2005 a outubro de 2007. Oito destes pacientes foram encaminhados pelos oncologistas que os atendiam, por relatarem sintomatologia na região maxilomandibular, cinco pacientes foram encaminhados pelos cirurgiões dentistas que os acompanhavam e outros dois vieram espontaneamente buscando uma solução para o desconforto que sentiam.

4.1.1. Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de neoplasia maligna, com diagnóstico de osteonecrose por uso de bisfosfonatos, que assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

4.1.2. Critérios de exclusão

- Pacientes em tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, para descartar a possibilidade de osteorradionecrose.

4.2. Metodologia

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, sob o registro 105-2007 (anexo 2).

Utilizou-se o protocolo de atendimento clínico da Estomatologia, com ênfase nos relatos e dados fornecidos pelos pacientes e pelo corpo clínico que os assistiam. Foram avaliadas as alterações locais encontradas, quantificando e qualificando o processo de osteonecrose. Adotaram-se, a seguir, diretrizes para o tratamento, adequando às necessidades de cada paciente avaliado. Os resultados desta avaliação, assim como a interação com o tratamento disponibilizado, foram dispostos em três tabelas e analisados estatisticamente.

A avaliação consistia em quatro etapas:

4.2.1. Anamnese

- Identificação do paciente;
- História da doença atual e sua relação com a neoplasia maligna que levou ao uso do bisfosfonato;
- História médica e odontológica pregressa associada à neoplasia maligna e ao uso do bisfosfonato;
- História médica atual do paciente.

4.2.2. Exame físico

- Exame locorregional: visual, palpação;
- Localização e extensão da osteonecrose;
- Associação com intervenções odontológicas anteriores, como extração dentária, uso de próteses, problemas periodontais, presença de implantes odontológicos, traumatismo e saúde bucal.

4.2.3. Exames complementares

- Radiografias panorâmicas;
- Tomografias (quando indicado);
- Biópsia e histopatológico (quando indicado);
- Cultura da bactéria presente na osteonecrose (quando indicado);
- Antibiograma (quando indicado).

As radiografias panorâmicas e as tomografias computadorizadas dos pacientes foram avaliadas com a colaboração dos professores de radiologia da UnB, obtendo-se um rigoroso detalhamento das alterações de densidade óssea observadas em cada exame. Detectou-se a presença de alterações osteolíticas e escleróticas, de seqüestro ósseo, a perda da cortical e formação óssea periosteal.

4.2.4. Tratamento executado e acompanhamento dos pacientes

- Tratamento inicial – controle do quadro agudo: drenagem, remoção de seqüestro ósseo, antibioticoterapia, irrigação com clorexidina a 0,12%, e orientação para bochecho com clorexidina.

- Manutenção do paciente – irrigação semanal ou quinzenal de acordo com a disponibilidade dos pacientes, quando possível antecedida de curetagem superficial da região óssea exposta e drenagem pela ordenha dos tecidos moles envolvidos.
- Tratamento cirúrgico – nos casos em que se faziam necessárias, pequenas debridações seguidas de sequestrectomias, remoção de restos radiculares associados à osteonecrose. Encaminhava-se o paciente aos exames pré-cirúrgicos, para posterior intervenção. Alguns pacientes foram submetidos a cirurgia, antes da nossa avaliação, por especialista buçomaxilofacial para ressecção de parte do osso necrótico e remoção de implantes dentários.
- Orientação preventiva – controle de placa bacteriana e informação sobre o risco de novas exposições ósseas.

O resultado do tratamento foi avaliado seguindo três critérios:

- Remissão – Nos casos em que a sintomatologia cessou e houve cicatrização da mucosa, além da ausência de exposição óssea.
- Estável – nos casos em que a sintomatologia cessou e a extensão da exposição óssea permaneceu inalterada.
- Piora – Nos casos em que a sintomatologia foi controlada, havendo porém quadros de reincidência de infecção e aumento da extensão da exposição óssea.

4.3. Análise estatística

a. Foi utilizado o coeficiente de Gamma para avaliação das correlações entre:

- O tempo de uso do bisfosfonato e a extensão da exposição óssea;
- O tempo de uso do bisfosfonato o resultado do tratamento da osteonecrose;
- A extensão da exposição óssea e o resultado do tratamento da osteonecrose.

b. Foram utilizados o teste de verossimilhança para análise da associação entre:

- O resultado do tratamento da osteonecrose e o tipo de bisfosfonato usado;
- O tipo de bisfosfonato e a extensão da exposição óssea;
- O tratamento utilizado para osteonecrose e o seu resultado.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SPSS para Windows 13.0 (Statsoft Inc., Tulsa-Ok). Para todos os testes considerou-se um nível de significância estatística de 95%.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra (anamnese)

A tabela 2 lista os dados referentes às características dos pacientes obtidas na anamnese. Quatorze pacientes foram avaliados: um total de 4 homens (29%) e 10 mulheres (71%), com idade média de 66, 4 anos (47 a 83 anos), aos quais a prescrição do bisfosfonato se deveu ao acometimento por mieloma múltiplo em 4 pacientes, metástase óssea de câncer de mama em 8 pacientes, um caso de metástase óssea de câncer de próstata e outro de linfoma ósseo primário.

Tabela 2 - Características das pacientes obtidas na anamnese

Paciente	Idade	Gênero	Neoplasia Maligna (NM)	Tempo NM	BP	Tempo BP (anos)
1	47	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5	2	1 a 2
2	66	F	Mieloma Múltiplo	< ou = 5	2	> 3
3	57	F	Câncer de Mama	> 5	3	2 a 3
4	63	F	Câncer de Mama	> 5	1	2 a 3
5	57	F	Câncer de Mama	> 5	1	> 3
6	73	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5	1	1 a 2
7	82	F	Câncer de Mama	> 5	1	1 a 2
8	63	F	Câncer de Mama	> 5	1	> 3
9	66	F	Câncer de Mama	> 5	2	> 3
10	72	M	Mieloma Múltiplo	< ou = 5	2	> 3
11	65	F	Câncer de Mama	> 5	1	> 3
12	73	F	Câncer de Mama	> 5	3	> 3
13	63	F	Linfoma ósseo primário	> 5	1	> 3
14	83	M	Câncer de próstata	> 5	1	> 3

BP: Bisfosfonato usado

1 - ácido zoledrônico (Zometa®)

2 - Pamidronato (Aredia®)

3 - Pamidronato (Aredia®) e o ácido zoledrônico (Zometa®)

Os pacientes faziam uso de bisfosfonato por mais de um ano, o pamidronato (29%) e o ácido zoledrônico (57%), em 14% dos casos houve inicialmente a prescrição do pamidronato, posteriormente substituído pelo ácido zoledrônico.

5.2. Características clínicas da osteonecrose

Quanto à localização, cinco pacientes apresentavam osteonecrose na mandíbula (35, 7%), quatro na maxila (35, 7%) e cinco na mandíbula e maxila (28, 6%).

Os pacientes apresentaram dor localizada, tecidos moles inflamados e edemaciados, drenagem purulenta e exposição óssea. A extensão da exposição óssea foi determinada através do exame clínico visual conforme padrão em centímetros descrito na tabela 3. A figura 4 apresenta alguns exemplos de exposição óssea de tamanhos diferentes encontrados nos pacientes avaliados.

Os fatores locais que desencadearam o quadro de osteonecrose consistiram em trauma local causado pelo uso de próteses (seis pacientes); exodontias únicas ou múltiplas (dois pacientes); problemas periodontais (um paciente); associação de dois fatores, a exodontia e o uso de prótese (três pacientes); e exodontia e peri-implantite (dois pacientes).

Realizaram-se biópsias em quatro pacientes, identificando-se necrose óssea. A cultura bacteriana realizada em nove pacientes mostrou a presença de diferentes microorganismos, sendo que em três casos foram isoladas cepas de Actinomicetos. O antibiograma direcionou a escolha do antibiótico para os casos nos quais foram isolados microorganismos. Os demais pacientes foram

medicados conforme descrito na tabela 3. O bochecho com clorexidina a 0,12% foi adotado como protocolo de tratamento para todos os pacientes, assim como irrigação com clorexidina diretamente sobre a área óssea exposta. Sempre que possível, a curetagem superficial do osso exposto e a drenagem, pela ordenha dos tecidos moles, eram realizadas antes da irrigação. Em sete pacientes foram realizadas cirurgias para remoção de seqüestros ósseos ou para remover parte do osso necrosado.



Figura 4 – Imagens clínicas das áreas de exposição óssea.

A – Paciente nº 3, com exposição óssea > 3 cm.

B – Paciente nº 14, com exposição óssea > 3 cm.

C – Paciente nº 9, com exposição óssea entre 1 e 2 cm.

C – Paciente nº 12, com exposição óssea > 3 cm. Periimplantite e área de extração do dente 34.

Tabela 3 - Características clínicas da osteonecrose

PACIENTE	LOCAL*	EXPOSIÇÃO ÓSSEA	FATORES LOCAIS	CULTURA/ BACTÉRIA ISOLADA	ANTIBIÓTICO	TRATAMENTO*	RESULTADO TRATAMENTO
1	3	< 1 cm	Periodontite	Não	Amoxicilina 500mg	TP, ATB, PB	Estável
2	3	> 3 cm	Exodontia, Prótese	Sim, Actinomicetos	Amoxicilina/clavulanato 500mg	ATB, I, PB	Estável
3	3	1 a 2 cm	Exodontia	Sim, Não isolou	Ciprofloxacima 500mg	ATB, D, C, PB, I	Piora
4	1	1 a 2 cm	Prótese	Sim, Não Isolou	Tetraciclina 500mg	ATB, D, C, PB, I	Estável
5	2	< 1 cm	Exodontia, Prótese	Sim, Actinomicetos	Ciprofloxacima 500mg e Tetraciclina 500mg	ATB, PB, I	Estável
6	2	1 a 2 cm	Exodontia, Periimplantite	Sim, Actinomicetos	Ciprofloxacima 500mg.	ATB, IC, PB, I	Estável
7	2	< 1 cm	Prótese	Não	Amoxicilina/clavulanato 500mg	ATB, IC, PB, I	Remissão
8	2	> 3 cm	Prótese	Sim, Enterococcus faecalis	Tetraciclina 500mg	ATB, IC, PB, I	Piora
9	3	> 3 cm	Exodontia e prótese	Sim, Staphylococcus. epidermides	Ciprofloxacina 500mg e Amoxicilina 500mg	ATB, IC, PB, I	Estável
10	1	> 3 cm	Prótese	Não	Ciprofloxacina 500mg	ATB, D, C, PB, I	Estável
11	1	1 a 2 cm	Prótese	Não	Ciprofloxacina 500mg + Clindamicina 300mg	ATB, IC, PB, I	Piora
12	1	> 3 cm	Exodontia, Periimplantite	Sim, Enterococcus faecalis	Suldiazina por 30 dias Clindamicina 300mg + Unasyn injetável 12 g /dia	ATB, IC, PB, I	Piora
13	1	< 1 cm	Exodontia	Não	Ciprofloxacina 500mg	ATB, IC, PB, I	Remissão
14	2	> 3 cm	Prótese	Sim, Streptococcus. viridans	Clindamicina 300mg/21 dias	ATB, PB, I	Estável

*Local: 1 – Mandíbula, 2 – Maxila, 3 - Maxila e Mandíbula

*Tratamento: ATB – antibioticoterapia, IC - Intervenção Cirúrgica, D – Drenagem, C- Curetagem, I – Irrigação, PB - Prescrição de Bochecho, TP - Tratamento periodontal

5.3. Características imaginológicas

A radiografia panorâmica foi realizada em todos os pacientes e em nove deles executou-se tomografia computadorizada. As figuras 5 a 11 apresentam as principais características e radiográficas das pacientes avaliadas. Os achados radiográficos e tomográficos de cada paciente estão descritos na tabela 4, com os respectivos quadrantes nos quais foram encontradas as alterações.

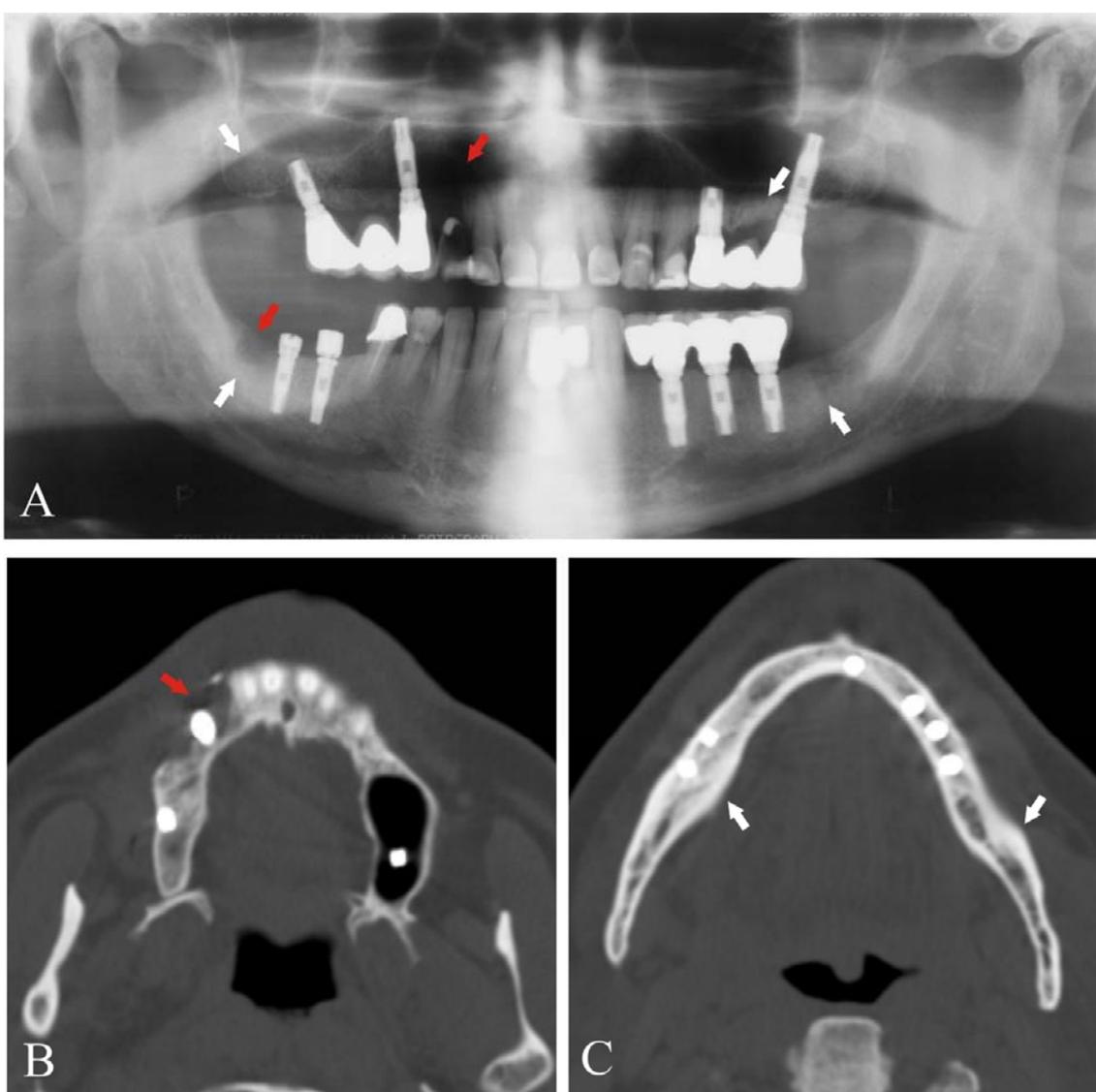


Figura 5 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente no 6.

A – Radiografia panorâmica, evidenciando áreas osteolíticas (setas vermelhas) e áreas de esclerose óssea (setas brancas).

B – Corte tomográfico axial, janela de tecido ósseo, evidenciando área osteolítica na maxila, com destruição da cortical vestibular na região do dente 13 (seta vermelha).

C – Corte tomográfico axial, janela de tecido ósseo, evidenciando radiopacidades difusas na mandíbula (áreas de osteoesclerose, setas brancas).

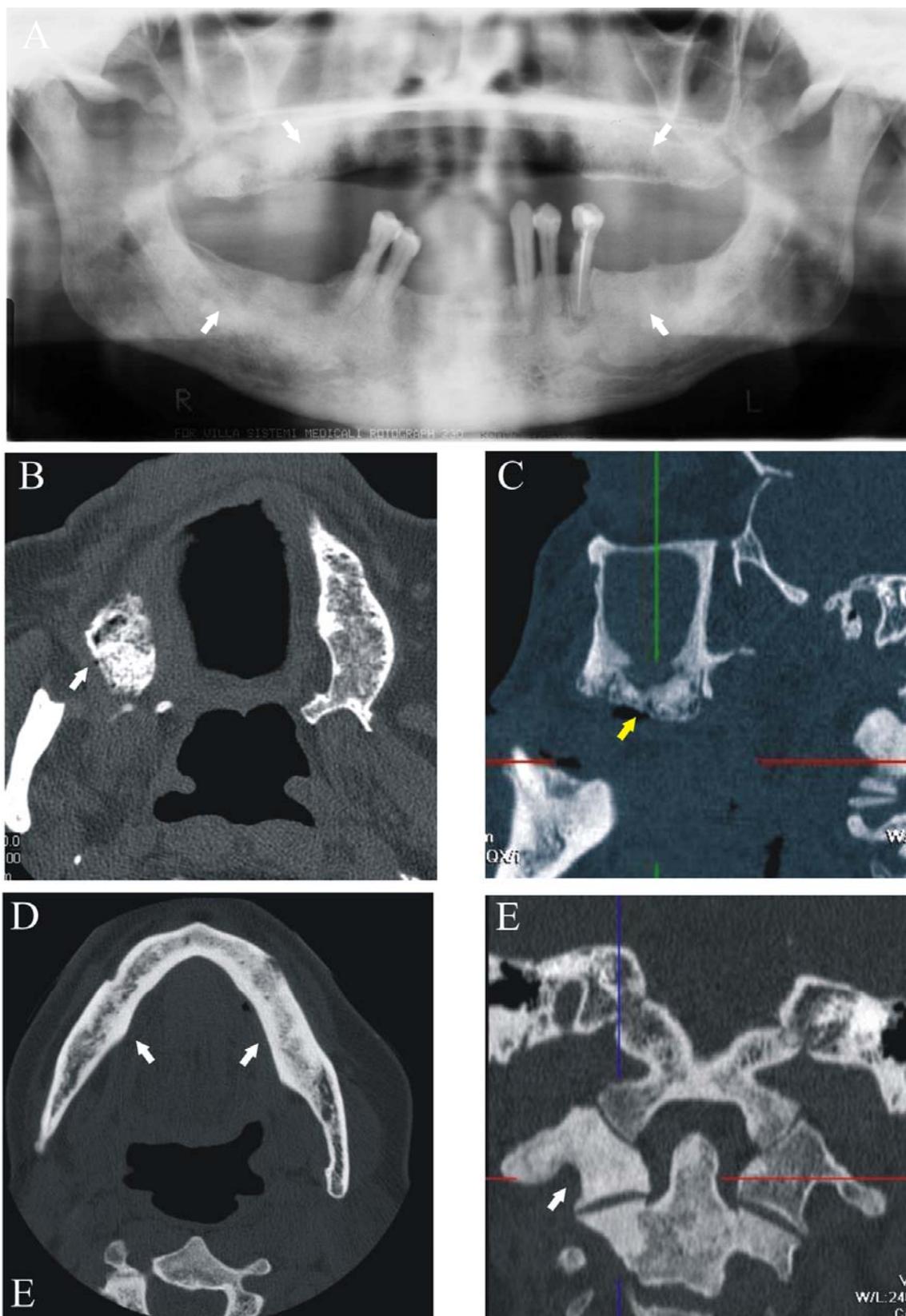


Figura 6 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente nº 14.

A – Radiografia panorâmica evidenciando apenas áreas de esclerose óssea (setas brancas). B – Corte tomográfico axial, evidenciando área osteolítica e de osteoesclerose na maxila (seta branca). C – Reconstrução multiplanar sagital, com área de seqüestro ósseo e comunicação buço-sinusal (seta amarela). D- Corte tomográfico axial, com áreas de esclerose difusa na mandíbula. E – Imagem tomográfica coronal com áreas de esclerose nas primeiras vértebras cervicais.

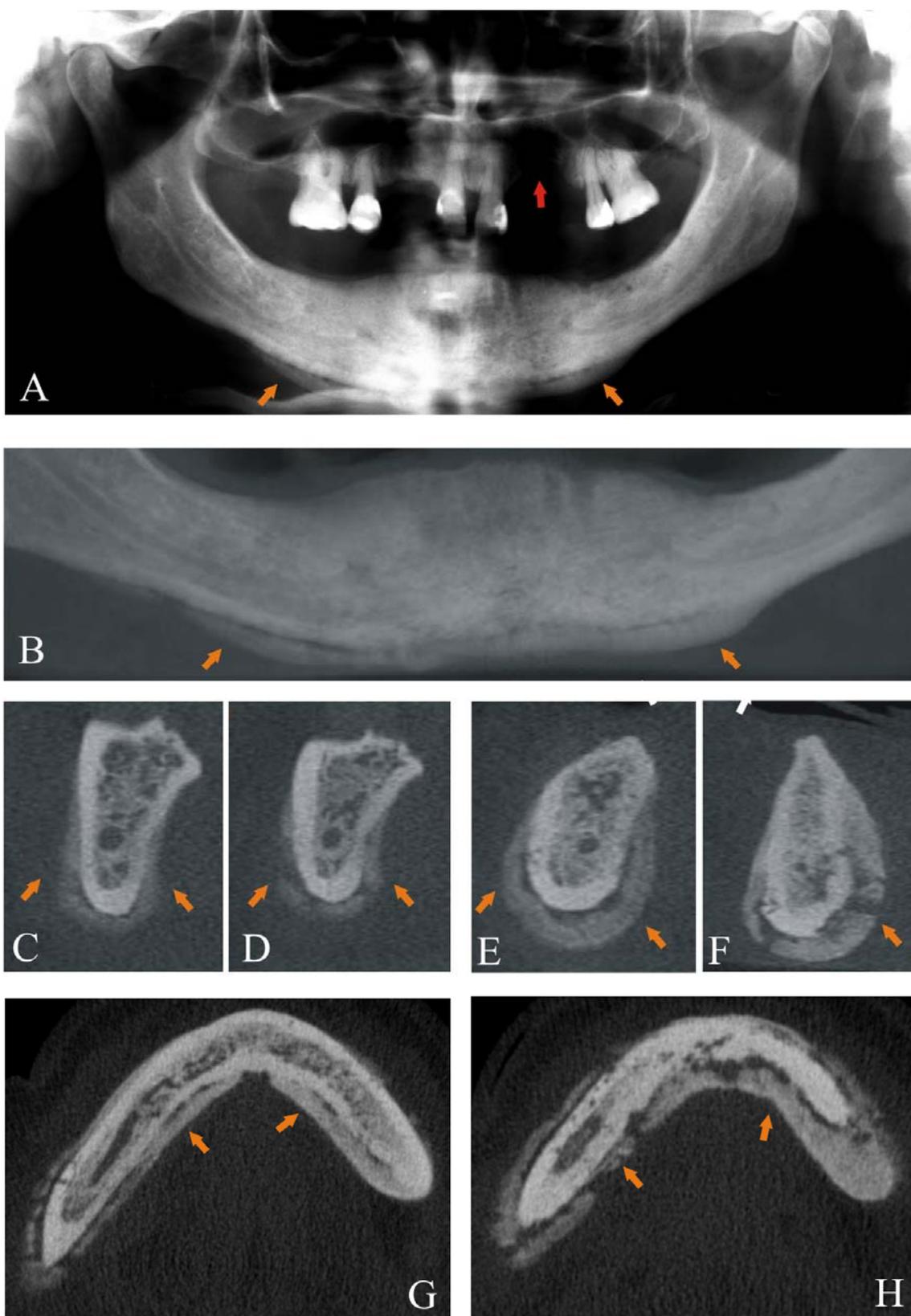


Figura 7 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente nº 05. Formação de osso periosteal ao redor da mandíbula (bi-corticalização, setas laranjas). A – Radiografia panorâmica. B – Imagem tomográfica panorâmica. C, D, E e F – Imagens transaxiais. G e H – Cortes tomográficos axiais.

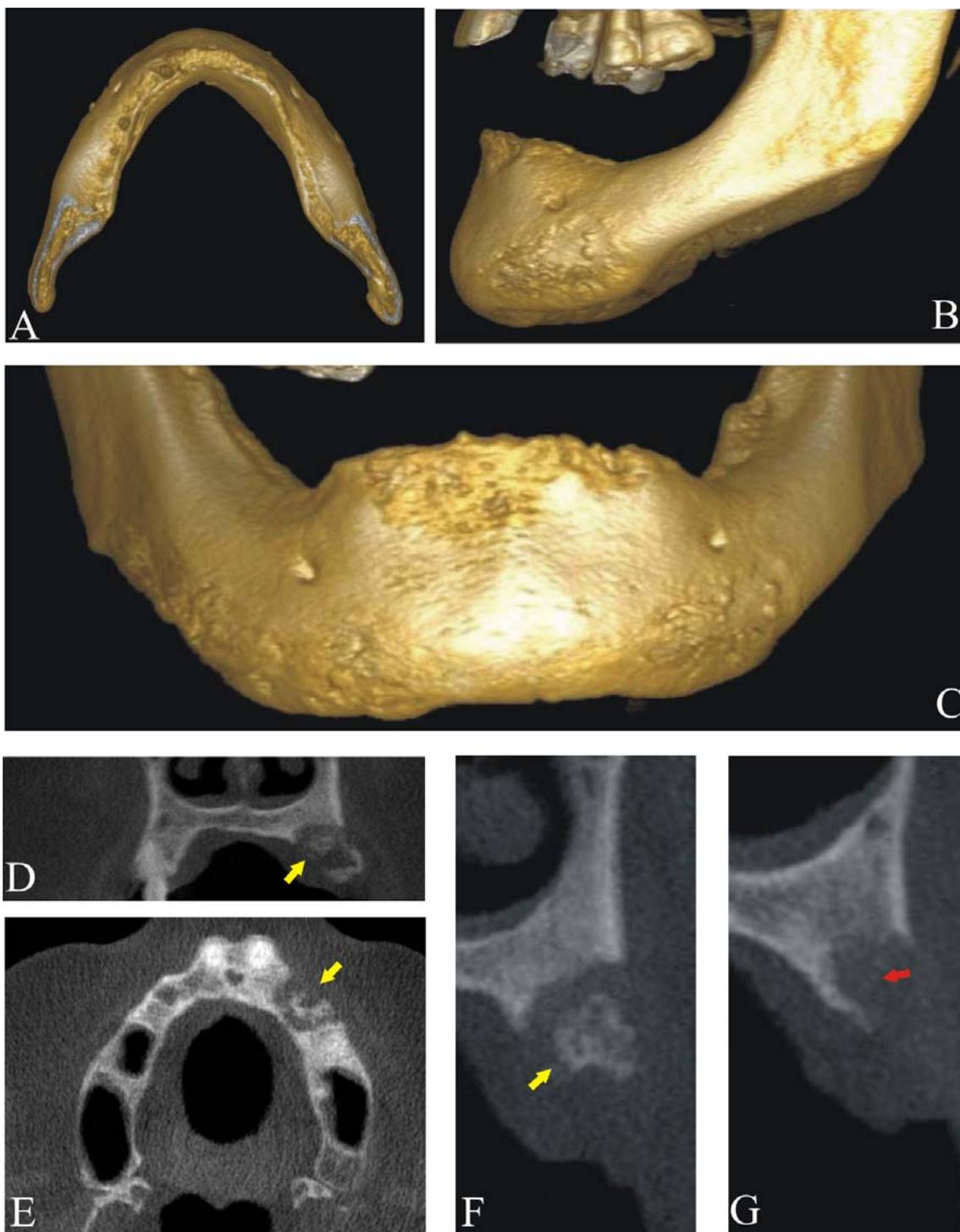


Figura 8 – Imagens tomográficas do paciente n° 05. Formação de osso periosteal ao redor da mandíbula (bi-corticalização). A, B e C – Reconstruções em 3D, vistas axiais, lateral do lado esquerdo e frontal D, E, F e G – Imagens tomográficas da maxila evidenciando área de seqüestro ósseo e osteólise (setas amarelas e vermelha, respectivamente), com destruição das corticais vestibular e palatina. D – imagem coronal. E – corte axial. F e G – imagens transaxiais.

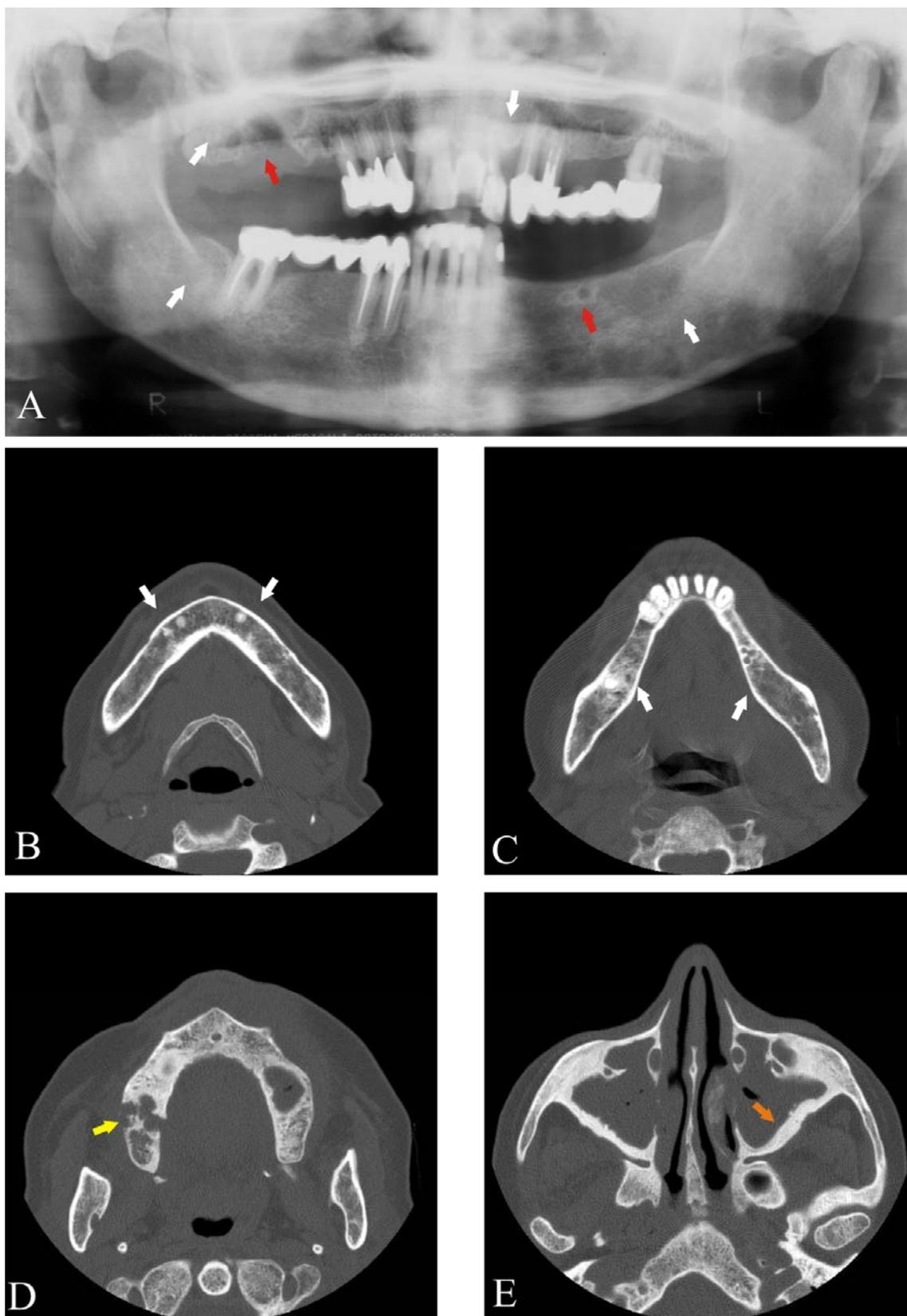


Figura 9 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente n° 8.

A – Radiografia panorâmica evidenciando áreas de esclerose óssea (setas brancas) e áreas osteolíticas (setas vermelhas) B e C – Corte tomográficos axiais, evidenciando esclerose difusa na mandíbula (setas brancas). D – Corte axial, com área osteolítica e seqüestro ósseo na maxila, lado direito (seta amarela). E- Corte tomográfico axial, com velamento dos seios maxilares direito e esquerdo e formações ósseas periostais nas membranas dos seios (seta laranja).

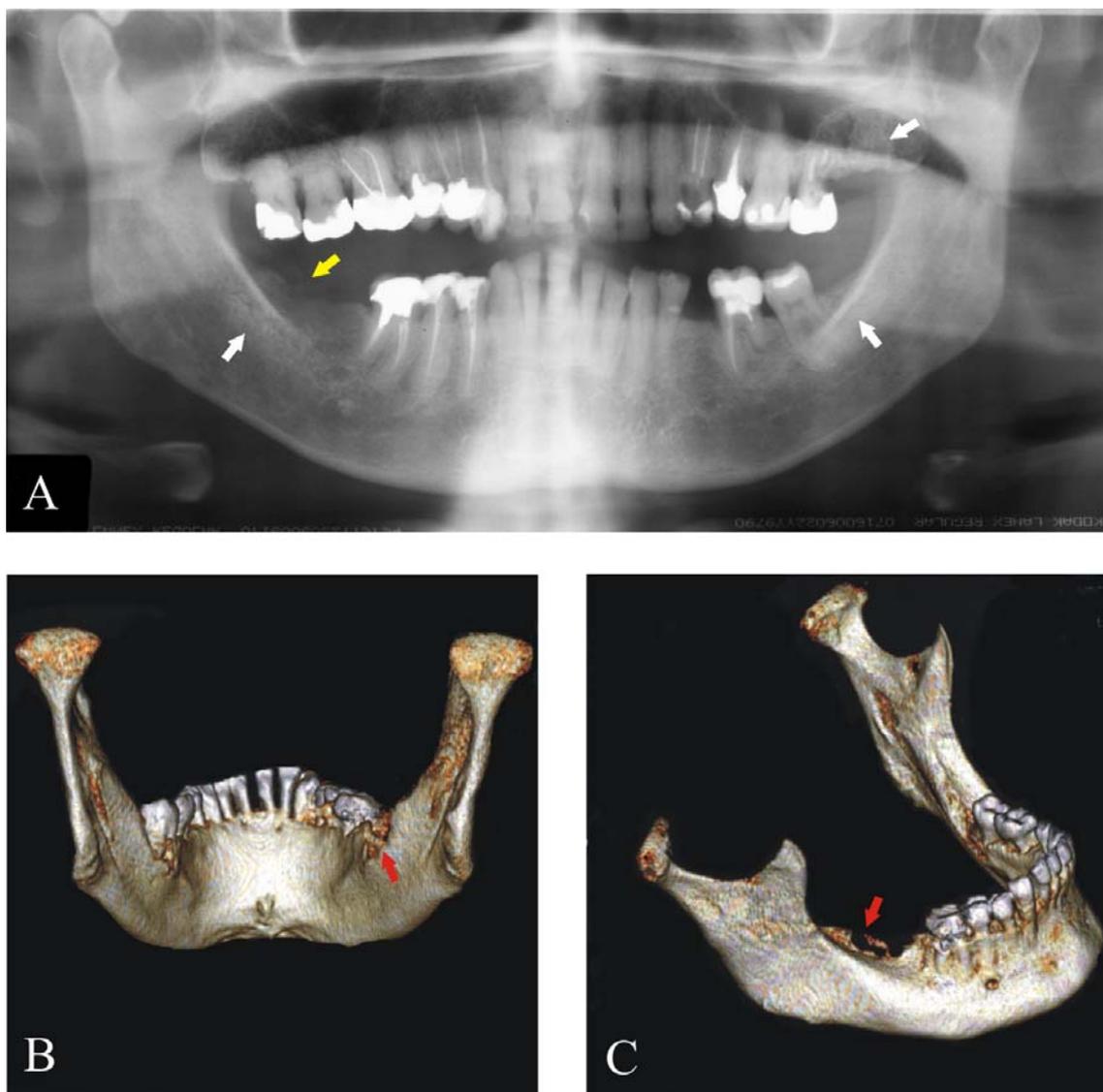


Figura 10 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente nº 3.

A – Radiografia panorâmica evidenciando áreas de esclerose óssea (setas brancas) e área osteolítica com pequeno seqüestro ósseo (seta amarela) B e C – Imagens tomográficas, reconstruções tridimensionais, visões posterior e lateral, demonstrando destruição óssea na região retromolar, com rompimento da cortical lingual.

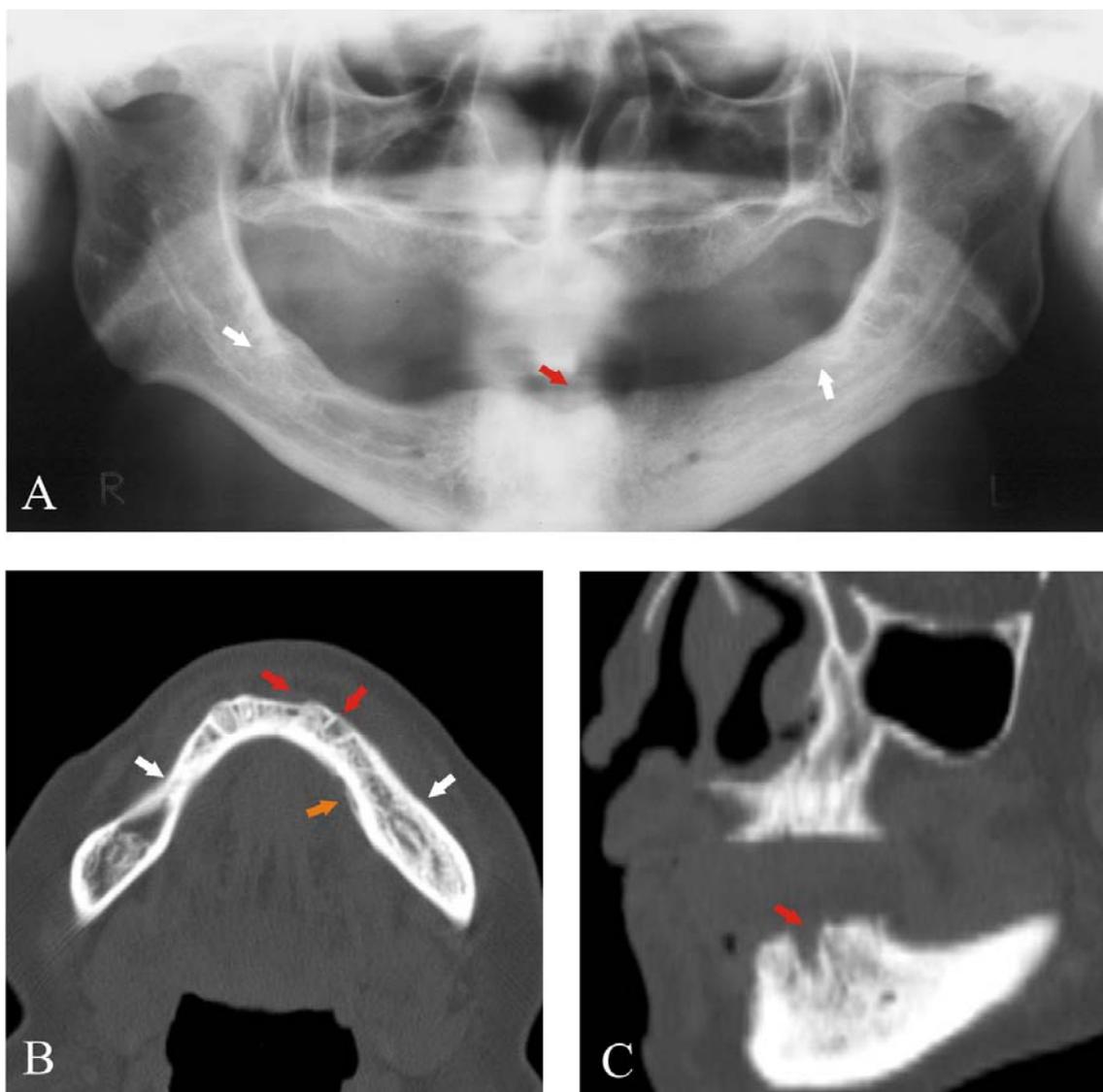


Figura 11 – Imagens radiográficas e tomográficas do paciente nº 11.

A – Radiografia panorâmica, evidenciando área osteolítica (seta vermelha) e áreas de esclerose óssea (setas brancas) na mandíbula.

B – Corte tomográfico axial, janela de tecido ósseo, evidenciando área osteolítica na mandíbula, com destruição da cortical vestibular na região anterior, com área de extração na região do dente 33 (setas vermelhas). A seta laranja indica área de formação periosteal tênue na região lingual, lado esquerdo

C – Reconstrução tomográfica sagital evidenciando área de extração na região do dente 33 (seta vermelha), com área de esclerose ao redor.

Tabela 4 - Características radiográficas e tomográficas

PACIENTE	EROSÃO NO OSSO CORTICAL		OSTEÓLISE		OSTEOESCLEROSE		SEQUESTRO ÓSSEO		FORMAÇÃO ÓSSEA PERIOSTEAL		QUADRANTES COM ALTERAÇÃO	
	RP	TC	RP	TC	RP	TC	RP	TC	RP	TC	OSTEÓLISE	OSTEOESCLEROSE
1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	3, 4
2	+	0	+	0	+	0	+	0	-	0	2, 3	2, 3
3	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	2, 3, 4	1, 2, 3, 4
4	+	0	+	0	+	0	+	0	-	0	4	1, 2
5	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	2	3, 4
6	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	2, 4	2, 3, 4
7	-	0	+	0	+	0	+	0	-	0	3	3
8	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	1	1, 2, 3, 4
9	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	2, 3, 4	3, 4
10	+	0	+	0	-	0	-	0	-	0	4	-
11	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	3	3, 4
12	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	3, 4	3, 4
13	-	0	+	0	+	0	-	0	-	0	4	4
14	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	1	1, 3, 4

- ausência de alteração, + presença de alteração, 0 não realizou o exame

Quadrantes maxilomandibulares: 1- superior direito, 2- superior esquerdo, 3- inferior esquerdo, 4- inferior direito

RP: Radiografia Panorâmica

TC: Tomografia Computadorizada

5.4. Correlações entre as variáveis

5.4.1. Extensão da exposição óssea x Tempo de uso do bisfosfonato

O coeficiente de *Gamma* (γ) confirmou a associação entre a extensão da exposição óssea e o tempo de uso do bisfosfonato. Houve moderada correlação entre as variáveis ($\gamma = 0,71$, erro padrão $0,22$), estatisticamente significativa ($p = 0,02$). A tabela 5 demonstra que as variáveis são diretamente proporcionais, ou seja, quanto maior o tempo de uso do bisfosfonato, maior tende a ser a extensão da exposição óssea.

Tabela 5 – Extensão da exposição óssea x tempo de uso do bisfosfonato

Extensão da exposição óssea	Tempo de uso do bisfosfonato			Total
	1 a 2 anos	2 a 3 anos	Mais que 3 anos	
Até 1 cm	2	0	2	4
De 1 a 2 cm	1	2	1	4
Maior que 3 cm	0	0	6	6
Total	3	2	9	14

5.4.2. Tempo de uso do bisfosfonato x resultado do tratamento da osteonecrose

Não foi encontrada correlação significativa entre o tempo de uso do bisfosfonato e o resultado do tratamento para osteonecrose ($\gamma = 0,4$, erro padrão $0,39$, com $p = 0,34$). Entretanto, a tabela 6 mostra uma tendência de que os pacientes que fizeram uso do bisfosfonato por até dois anos conseguiram estabilização ou a

remissão da osteonecrose. Também é sugestivo que quanto maior o tempo de uso do bisfosfonato, o resultado do tratamento tende a ser a piora do paciente.

Tabela 6 – Tempo de uso do bisfosfonato x resultado do tratamento da osteonecrose

Resultado do tratamento	Tempo de uso do bisfosfonato			Total
	1 a 2 anos	2 a 3 anos	Mais que 3 anos	
Remissão	1	0	1	2
Estável	2	1	5	8
Piora	0	1	3	4
Total	3	2	9	14

5.4.3. Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento da osteonecrose

Não foi encontrada correlação significativa entre a extensão da exposição óssea e o resultado do tratamento ($\gamma = 0,6$, erro padrão 0,28, com $p = 0,07$). Entretanto, a tabela 7 mostra uma tendência de que quanto maior a extensão da lesão, pior tende a ser o resultado do tratamento.

Tabela 7 – Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento da osteonecrose.

Extensão da exposição óssea	Resultado do tratamento			Total
	Remissão	Estável	Piora	
Até 1 cm	2	2	0	4
De 1 a 2 cm	0	2	2	4
Maior que 3 cm	0	4	2	6
Total	2	8	4	14

5.4.4. Resultado do tratamento da osteonecrose x tipo de bisfosfonato usado

Pelo teste de verossimilhança foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis ($p = 0,04$). A tabela 8 demonstra uma tendência de que quando os dois bisfosfonatos foram utilizados houve piora dos pacientes. Todos os pacientes que utilizaram o pamidronato apresentaram resultado do tratamento estável.

Tabela 8 - Resultado do tratamento da osteonecrose x tipo de bisfosfonato usado

Resultado do tratamento	Bisfosfonato usado			Total
	Ácido zoledrônico	Pamidronato	Ambos	
Remissão	2	0	0	2
Estável	4	4	0	8
Piora	2	0	2	4
Total	8	4	2	14

5.4.5. Tipo de bisfosfonato usado x extensão da exposição óssea

Não foi encontrada associação significativa entre o tipo de bisfosfonato usado e a extensão da exposição óssea pelo teste de verossimilhança ($p = 0,21$). A tabela 9 mostra que 75% dos pacientes que usaram o pamidronato tiveram lesão maior do que 3 cm, enquanto que apenas 25% dos pacientes que usaram ácido zoledrônico tiveram lesão maior que 3 cm.

Tabela 9 – Tipo de bisfosfonato x extensão da exposição óssea

Extensão da exposição óssea	Bisfosfonato usado			Total
	Ácido zolendrônico	Pamidronato	Ambos	
Até 1 cm	3	1	0	4
De 1 a 2 cm	3	0	1	4
Maior que 3 cm	2	3	1	6
Total	8	4	2	14

5.4.6. Tratamento realizado x resultado do tratamento da osteonecrose

A associação entre o tratamento escolhido e o resultado deste tratamento não foi estatisticamente significativa pelo teste de verossimilhança ($p = 0,47$). A tabela 10 apresenta a distribuição dos pacientes em relação ao tratamento realizado e o resultado deste tratamento.

Tabela 10 – Tipo de tratamento x resultado do tratamento

Tratamento	Resultado do tratamento			Total
	Remissão	Estável	Piora	
ATB, cirurgia, enxágüe, irrigação	2	3	3	8
ATB, enxágüe, irrigação	0	2	0	2
ATB, drenagem e curetagem superficial, enxágüe, irrigação	0	2	1	3
ATB, tratamento periodontal	0	1	0	1
Total	2	8	4	14

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. *Considerações gerais*

A osteonecrose maxilomandibular pelo uso de bisfosfonatos é um tema relativamente novo na literatura e muitos profissionais da área da saúde ainda desconhecem suas principais implicações e como lidar com pacientes tratados com esta medicação. Esta constatação foi realizada durante a anamnese dos quatorze pacientes, antes avaliados por outros profissionais que não conseguiram definir o diagnóstico e a melhor forma de tratamento para a osteonecrose.

A nova geração dos bisfosfonatos é relativamente segura, eficiente e bem tolerada para uso a longo termo. Adota-se o protocolo de tratamento com infusão endovenosa para o mieloma múltiplo e metástase óssea de doenças malignas. Seus efeitos adversos são raros, observáveis tanto através da administração por via oral como endovenosa. Dentre eles relacionam-se estado febril, perda parcial ou total da função renal, hipocalcemia e osteonecrose (CONTE E GUARNERI, 2004). Inicialmente a osteonecrose foi associada ao uso do ácido zoledrônico, porém as publicações científicas indicaram sua ocorrência com outros bisfosfonatos (BAMIAS et al, 2007).

A “US Food and Drugs Administration” alertou os profissionais de saúde sobre a necessidade de evitar procedimentos odontológicos invasivos nos pacientes de risco. A literatura também enfatiza a necessidade de esclarecimento sobre os fatores locais predisponentes e manejo destes pacientes, com assinatura de consentimento livre e esclarecido, principalmente nos casos em que a intervenção cirúrgica for indicada (WOOLTORTON, 2005).

O bisfosfonato suprime a atividade de remodelação óssea favorecendo a formação de áreas escleróticas. O complexo maxilomandibular recebe o estresse das forças mastigatórias e é submetido a tratamentos curativos, além de ser comum o uso de próteses nos pacientes usuários, devido à idade média de ocorrência. Estes fatores predisõem a exposição do osso favorecendo a contaminação pela rica microbiota da cavidade bucal. Atualmente, alguns pesquisadores (DANNEMAN et al, 2006; HEWITT e FARAH, 2007) teorizam sobre a possibilidade de o biofilme bacteriano desempenhar um papel desencadeador no processo de necrose pela contaminação do osso esclerótico sem capacidade de reação inflamatória, em contrapartida aos que atribuem o fenômeno a uma infecção do osso já necrótico (MARX, 2003; RUGGIERO et al, 2004).

6.2. Características dos pacientes obtidas na anamnese

Os pacientes avaliados neste estudo eram portadores de neoplasias malignas. A incidência de osteonecrose nesses pacientes é maior que em outros usuários de bisfosfonatos. Provavelmente a necessidade de quimioterapias e o uso de esteróides concomitantes representem mais um fator predisponente, considerando a imunossupressão dos pacientes. Além disso, os protocolos de tratamento adotam a via endovenosa com os aminobisfosfonatos. Marx *et al* (2005) mostraram que, em 119 casos de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, a média de tempo da exposição óssea e aparecimento dos sintomas nos pacientes que recebiam aledronato por via oral foi de 36 meses, enquanto que para os usuários de pamidronato ficou estabelecida uma média de 14, 3 meses, e para os usuários de ácido zoledrônico de 9, 4 meses.

A idade média encontrada para os pacientes avaliados foi próxima à encontrada no estudo de Mehrotra e Ruggiero (2006), 68 anos. Dos pacientes avaliados neste estudo, 10 eram do gênero feminino. A maior prevalência em mulheres é vista na maioria dos relatos de osteonecrose e pode esta relacionada à maior prevalência, em mulheres, de doenças que indicam o uso de bisfosfonatos. O câncer de mama desenvolve metástase óssea em cerca de 30 a 85% dos pacientes e é mais prevalente em mulheres, o câncer na mama masculina responde por aproximadamente um em cada cem casos de câncer da mama feminina (QUATTROCCHI et al, 2007). Nas mulheres é maior a incidência de osteoporose (SAMBROOK e COOPER, 2006). Apesar de haver aproximadamente 90% de metástase óssea nos portadores de câncer de próstata (VESSELLA, COREY, 2006), os relatos de associação com uso de bisfosfonatos são em menor quantidade provavelmente devido a mortalidade destes pacientes estar em torno de 10 a 12 meses após do diagnóstico da metástase (CHOUEIRI et al, 2006). No caso do mieloma múltiplo, a incidência no Brasil é semelhante entre os gêneros: 49,7% em mulheres e 50,3% em homens (HUNGRIA E MAIOLINO, 2007). Dos quatorze pacientes avaliados neste estudo, a osteonecrose esteve relacionada principalmente ao uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer de mama (8 casos) e mieloma múltiplo (4 casos).

Todos os pacientes com mieloma múltiplo têm tempo menor ou igual a cinco anos da doença primária e mesmo tempo de uso do bisfosfonato. Explica-se o fato pela medicação ser administrada logo que há o diagnóstico da doença, enquanto que nos outros pacientes o bisfosfonatos foram administrados pelo aparecimento de metástase óssea.

6.3. Características clínicas da osteonecrose

As lesões diagnosticadas, nos pacientes avaliados, estavam todas no estágio II segundo Mehrotra e Ruggiero(2006), exposição óssea, associação com dor e edema; infecção moderada do osso e dos tecidos moles.

A localização das lesões de osteonecrose se deu de forma equiparada na maxila e na mandíbula a despeito dos dados epidemiológicos da AAOMS que mostram o dobro de incidência na mandíbula, mas em concordância com dados encontrados por Ruggiero et al (2004). Apesar da maior vascularização na maxila, os efeitos que inibem a atividade osteoclástica na remodelação óssea são o fator etiológico preponderante na osteonecrose, contrastando com os casos de osteorradionecrose, onde a patogenia é determinada pelos danos na vascularização local (HANSEM et al 2006), o que explica a similaridade dos achados nesta amostra.

Como no trabalho de Yaron et al (2007), nenhuma ocorrência de exposição óssea espontânea foi encontrada. Todos os pacientes, neste estudo, tiveram história de trauma ou de intervenção odontológica antes de desenvolver a osteonecrose. Porém há uma terceira teoria de patogênese da osteonecrose, abordada por Reszka et al (2001), mostrando o efeito inibitório no ciclo celular dos queratinócitos, os autores relatam que este efeito pode determinar a ruptura da mucosa, justificando trabalhos que não identificaram fator de trauma local como desencadeador para a exposição óssea.

Os achados microbiológicos obtidos indicaram a presença de diferentes microorganismos, comuns na microbiota bucal. Mais frequentemente foram encontradas colônias de Actinomicetos, Hansen et al (2006) demonstraram a

presença de Actinomicetos em todos os casos de osteonecrose associada à bisfosfonatos que avaliaram, concluindo que os Actinomicetos estão envolvidos em processos crônicos, característicos na osteonecrose. Sua presença provavelmente está relacionada a uma infecção secundária do tecido ósseo necrosado e não diretamente como fator etiológico. Não obstante, dois resultados de piora estão relacionados à cultura bacteriana de *Enterococcus faecalis*, bactéria capaz de sobreviver em condições adversas, resistente a antibioticoterapia e ao sistema de defesa do hospedeiro (Kayaoglu e Ørstavik, 2004).

A indicação de biópsia na osteonecrose ocorre apenas em caso de dúvida quanto à possível presença de metástase óssea na região afetada. Os exames histopatológicos realizados neste estudo avaliaram os fragmentos das sequestrectomias realizadas, confirmando a presença de tecido ósseo necrótico, semelhantes a achados histológicos em casos de osteomielite.

6.4. Características imaginológicas

A osteonecrose pode permanecer assintomática por muitas semanas ou meses e apenas ser diagnosticada após a exposição óssea. A radiografia panorâmica convencional tem sido usada como primeiro exame de rotina para os pacientes com osteonecrose. Em todos os pacientes avaliados ela foi capaz de determinar áreas de alteração do trabeculado ósseo, osteolíticas ou de osteoesclerose. Mesmo em casos em que não havia exposição óssea, a radiografia evidenciou lise óssea nas áreas correspondente à região clínica envolvida, como visto na figura 9.

A tomografia computadorizada permitiu a visualização de alterações de densidade na maxila e mandíbula decorrentes da osteonecrose, além de uma melhor delimitação das áreas envolvidas e identificação do seqüestro ósseo. Neste estudo a tomografia computadorizada foi realizada em nove pacientes. Em um caso somente a tomografia detectou maior aumento de densidade no trabeculado ósseo. A detecção de formações periostais, uma nas paredes do seio maxilar e outra na mandíbula de dois pacientes, também foi somente obtida por meio da tomografia computadorizada (figuras 9E e 11B). O caso de maior discrepância nas informações obtidas foi apresentado na figura 6, a radiografia panorâmica deste paciente revelou apenas radiopacidades difusas nos quatro quadrantes. No entanto, a tomografia computadorizada demonstrou área osteolítica e osteoesclerose no lado direito da maxila, além de alterações de densidade nas vértebras, presença de seqüestro ósseo e comunicação bucosinusal com velamento do seio maxilar.

A tomografia parece, então, ter maior sensibilidade e especificidade para delimitar as áreas envolvidas no processo de osteonecrose. Mais estudos são necessários para verificar se a tomografia pode ser considerada o padrão-ouro na avaliação de pacientes com osteonecrose, permitindo em vários pacientes a identificação de seqüestro ósseo e áreas de esclerose não observadas na radiografia panorâmica.

As diferenças entre a qualidade das informações oferecidas entre a radiografia panorâmica e a tomografia computadorizada são mencionadas por Bianchi et al (2007), que demonstraram superioridade do exame tomográfico em relação à radiografia panorâmica. Chiandussi et al (2006) também relatam maior fidelidade da tomografia na delimitação das lesões e no diagnóstico diferencial da osteonecrose de outras lesões líticas.

Neste estudo foram visualizadas formações periostais em três pacientes (uma no seio maxilar e duas na mandíbula, conforme visualizado nas figuras 7, 9 e 11) e este pode ser considerado um critério importante a ser avaliado nos exames por imagens de pacientes com osteonecrose. Sanna et al (2006), ao avaliarem 76 pacientes que faziam uso de bisfosfonatos, identificaram três casos de alterações radiográficas, confirmadas pela tomografia computadorizada em pacientes assintomáticos. Um destes pacientes apresentou reação periosteal na mandíbula. Esta reação provavelmente ocorra devido à alteração na atividade osteoclástica inibindo a reabsorção óssea, levando ao Acúmulo de osteócitos mortos e trincas na matriz óssea (MARX, 2003). Fenômeno que comparado a osteomielite pode levar ao descolamento do periósteo subjacente, estimulando os osteoblastos localizados na lâmina periosteal a produzir uma nova camada de osso (SUEI et al, 1997).

6.5. Correlações entre as variáveis

6.5.1. Extensão da exposição óssea x Tempo de uso do bisfosfonato

Foi verificada correlação significativa entre a extensão da exposição óssea e o tempo de uso do bisfosfonato, diferentemente do encontrado por Montebugnoli et al (2007). Ambos os estudos foram feitos com pequenas amostras, sendo que Montebugnoli et al (2007) utilizaram o teste T de Student para análise das diferenças, não indicado para a amostra estudada.

Bamias et al(2007) demonstraram que o tempo de exposição à droga e o numero de infusões é o fator mais significante para o desenvolvimento da

osteonecrose. Os autores verificaram que os pacientes que tiveram menos de 12 infusões não desenvolveram osteonecrose. O presente estudo conta com amostra de pacientes que já chegaram com a osteonecrose instalada. Todos usaram bisfosfonatos por mais de um ano, mas há evidência estatística de que as lesões mais graves e extensas estão diretamente ligadas ao tempo de exposição à medicação. Quanto maior o tempo de uso do bisfosfonato, maior tende a ser a extensão da exposição óssea. Mais estudos prospectivos são necessários para verificar a relação entre o tempo de uso do bisfosfonato (antes do início do tratamento) até o desenvolvimento da necrose óssea.

6.5.2. Tempo de uso do bisfosfonato x resultado do tratamento da osteonecrose

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o tempo de uso do bisfosfonato e o resultado do tratamento da osteonecrose, embora exista tendência de que quanto maior o tempo de uso dos bisfosfonatos, pior é o resultado do tratamento. Alguns autores mencionam que os diferentes regimes de administração dos bisfosfonatos, tempos de uso, variadas posologias, podem explicar os motivos pelos quais pacientes em uso de bisfosfonatos por metástases ósseas possuem maior prevalência de osteonecrose do que pacientes em uso de bisfosfonatos por outras razões, como a osteoporose (MARX et al, 2005; YARON et al, 2007). Portanto, existem evidências apontando relações entre o tempo de uso e a posologia e o surgimento da osteonecrose.

6.5.3. Extensão da exposição óssea x resultado do tratamento da osteonecrose

O tratamento oferecido aos pacientes deste estudo visou, em primeiro lugar, controlar a sintomatologia e o processo infeccioso instalado. Não foi encontrada correlação significativa entre a extensão da exposição e o resultado do tratamento.

Porém verificou-se uma tendência de que quanto maior a extensão pior o resultado do tratamento. A escassez de pesquisas clínicas com estas correlações torna difícil a comparação com estudos anteriores e demonstra a importância da busca de novas explicações para esta tendência encontrada.

Nos dois casos de remissão da lesão em resposta ao tratamento, a osteonecrose foi diagnosticada precocemente, os pacientes tinham pequena exposição clínica e apenas um quadrante apresentava alteração à radiografia panorâmica. A intervenção odontológica nas duas pacientes foi precedida por profilaxia antibiótica, associada à antibioticoterapia por longo período (21 e 30 dias respectivamente). Os pacientes foram conscientizados e colaboraram efetivamente no controle da placa bacteriana.

6.5.4. Tipo de bisfosfonato usado x resultado do tratamento e tipo de bisfosfonato usado x extensão da doença

Os resultados obtidos inferem que os pacientes que usaram apenas o pamidronato responderam ao tratamento com uma estabilização na extensão da osteonecrose, enquanto que os casos de piora do quadro clínico se deram nos

pacientes que usaram o ácido zoledrônico. Dois testes estatísticos foram aplicados para verificar a correlação entre o bisfosfonato usado e o resultado do tratamento à osteonecrose, dando significância quando usado o teste de Verossimilhança, adequado à amostra, mostrando que o bisfosfonato utilizado influencia no resultado do tratamento. Porém, não houve correlação estatística significativa que indicasse a influência do tipo de bisfosfonato usado na extensão da exposição óssea encontrada.

O ácido zoledrônico tem demonstrado maior aplicabilidade clínica nos casos de metástase óssea (CONTE E GUARNERI, 2004), destacando maior ocorrência de osteonecrose entre os bisfosfonatos. Uma possível explicação é o efeito inibidor da remodelação óssea ser mais potente, além da atividade anti-angiogênica a ele atribuída, alterando o suprimento sanguíneo na região afetada (SANTINE et al 2003).

Nos pacientes que receberam prescrição de ácido zoledrônico, seqüencialmente, como substituto do pamidronato, obteve-se piora como resultado do tratamento da osteonecrose. Badros et al (2006) mostraram, estatisticamente, resultados compatíveis, afirmando em suas conclusões que o uso seqüencial dos medicamentos representou o risco mais significativo no seu estudo que o tempo de administração de um bisfosfonato isolado.

Observou-se tendência de que quanto maior a extensão da lesão pior tende a ser o resultado do tratamento. Porém esta associação não foi estatisticamente significativa, possivelmente em virtude do tamanho da amostra. Deve-se ressaltar o caso da paciente nº 12, com maior tamanho de exposição óssea e cujo tratamento foi o mais complicado. Este paciente foi o que usou por mais tempo bisfosfonato.

Precisando ser acompanhada pelo infectologista e submetendo-se a várias cirurgias e terapêuticas antibióticas.

Notou-se que em três casos onde houve aumento da extensão da osteonecrose, por vezes associada à reincidência de quadro infeccioso (piora). A saúde geral do paciente também se mostrava comprometida. Logo a variável não controlada, determinada pela resposta individual de cada paciente ao tratamento influenciou a variabilidade das respostas apresentadas pela estatística. Dois destes pacientes vieram a óbito durante a pesquisa.

A eficiência da clorexidina para diminuir a colonização superficial de bactérias é bem fundamentada. Foi usada para bochecho diário e irrigação local no intuito de limitar a propagação da infecção e estabilizar a extensão da exposição óssea como preconizado pela AAOMS. Provavelmente esta terapia tópica tenha sido o fator decisivo nos casos em que o resultado do tratamento foi estável ou remissão (tabela 3), pois a antibioticoterapia ocorre por tempo limitado. Porém, a clorexidina não deve ser indicada indiscriminadamente como profilaxia para os pacientes de risco sem manifestação clínica de osteonecrose, por ter efeitos adversos (Ferreti et al, 1990).

Durante a pesquisa nenhum dos pacientes teve interrupção do tratamento com bisfosfonatos, visto que os benefícios da medicação são inegáveis para estabilizar a patologia óssea, prevenir fraturas e aumentar a sobrevida dos portadores de neoplasias malignas. A interrupção da medicação não ajuda a reverter significativamente o processo de osteonecrose, nem mesmo aliviando os sintomas. Badros et al (2006) relatam que as condições da osteonecrose agravaram-se e houve recorrências em vários pacientes meses após a interrupção da terapia, além de dois pacientes terem desenvolvido osteonecrose 9 e 12 meses após

interromperem o uso de bisfosfonatos devido a uma insuficiência renal. Quanto à interrupção preventiva para intervenções odontológicas invasivas, maiores investigações devem ser realizadas. Alguns autores alertam que benefícios podem ser obtidos na recuperação da vascularização local. A AAOMS recomenda contato com oncologista para avaliação dos riscos e benefícios para o paciente.

6.5.5. Tratamento realizado x resultado do tratamento da osteonecrose

Não foi verificada correlação entre o tipo de tratamento realizado e o resultado do tratamento. Muitas etapas do tratamento foram semelhantes em diversos pacientes e este pode ser um fator que explique a falta de associação. Ainda não existem dados para comparação na literatura e também não há consenso sobre a melhor forma de tratamento dos pacientes com osteonecrose maxilomandibular por bisfosfonatos.

6.6. Desafios e Estratégias

Recente editorial de Khosla et al (2007) convocou uma força multidisciplinar composta de várias especialidades, contando com um comitê perito em osteonecrose do complexo maxilomandibular, dentre eles os pesquisadores que mais publicaram a respeito nos últimos anos, para responder as principais questões e priorizar condutas clínicas.

As projeções das ocorrências levam a dados de que mais de 1% de pacientes usuários de bisfosfonatos correm risco de desenvolver osteonecrose dentro de 12 meses, possibilidade que aumenta para 11% em 4 anos. Para os usuários de ácido zoledrônico a prospecção é de 1% para o primeiro ano de uso, mas aumenta para 21% após três anos (BAMIAS et al, 2005).

O presente estudo pode contribuir propondo condutas a respeito do tema abordado. Entre elas:

a. Necessidade de conscientizar as classes médica e odontológica sobre a ocorrência da osteonecrose e seus fatores de riscos relacionados.

b. Adotar um protocolo preventivo para os pacientes portadores de neoplasias malignas que forem iniciar terapia com bisfosfonatos, incluindo:

- Orientação de higiene bucal.
- Tratamento periodontal.
- Controle da cárie dental.
- Extração dos dentes com prognóstico reservado antes da terapia.
- Eliminação de possíveis traumas locais.
- Instituição de controle odontológico periódico.

c. Aos pacientes usuários de bisfosfonatos, sem presença de osteonecrose, que necessitam de intervenção odontológica:

- Realizar anamnese, exame local e imaginológicos buscando informações sobre possíveis alterações na estrutura do trabeculado ósseo.
- Preferir tratamentos conservadores como tratamentos endodônticos e sepultamento de raízes não restauráveis a tratamentos radicais como exodontias.
- A indicação de cirurgias eletivas, como implantes dentários, é contra-indicada por estabelecer comunicação entre o osso e a microbiota bucal.
- Quando inevitável algum procedimento cirúrgico, entrar em contato com o médico assistente, fazer exames pré-operatórios para avaliação clínica do paciente, minimizar o trauma durante a intervenção, instituir uma profilaxia antibiótica e manter antibioticoterapia por longos períodos, conscientizando os paciente dos riscos.
- Eliminar fatores locais, como próteses removíveis ou totais mal adaptadas.

d. Paciente com osteonecrose instalada:

- Controle da sintomatologia com analgésicos e antibioticoterapia.
- Instituição de bochecho com solução antimicrobiana, diariamente.
- Adotar procedimentos conservadores, como debridamento e remoção de seqüestros ósseos, curetagens superficiais e irrigação.

- Não são recomendadas cirurgias para remoção das áreas necróticas, sob risco das margens da ressecção não terem capacidade de cicatrização, aumentando a extensão de osso comprometido.
- Remoção de fatores de trauma local, como próteses que possam aumentar a exposição ou manter área contaminada.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- O estudo revelou maior incidência no sexo feminino, a idade média dos pacientes foi de 66,4 anos, as lesões se distribuíram de forma equivalente na mandíbula e maxila, todos os pacientes tiveram um fator local desencadeador para a osteonecrose.
- O tratamento dispensado aos pacientes foi efetivo proporcionando a estabilização do processo de osteonecrose em oito pacientes e a remissão em dois casos
- Os exames radiográficos revelaram imagens capazes de identificar alterações ósseas comuns na osteonecrose.
- As principais alterações visualizadas nas radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas foram: erosões na cortical, alterações osteolíticas e osteoescleróticas no trabeculado, seqüestros ósseos e formações de osso periosteal no seio maxilar e na mandíbula.
- A tomografia computadorizada dispõe de recursos mais aplicáveis para o correto diagnóstico e permite melhor delimitação da osteonecrose.
- Foi verificada correlação significativa entre o tempo de uso do bisfosfonato e a extensão da exposição óssea, bem como entre o tipo de bisfosfonato e o resultado do tratamento.
- Não foi verificada correlação entre o tempo de uso de bisfosfonato, a extensão da exposição óssea e o resultado do tratamento. Porém existe uma tendência de que quanto maior o tempo de uso ou maior a exposição óssea pior o resultado do tratamento.

- Não houve correlação entre o tipo de bisfosfonato usado e a extensão da exposição óssea.
- Não houve correlação entre o tratamento realizado para osteonecrose e o seu resultado.
- Os bisfosfonatos são indicados no tratamento de várias doenças. Todavia, há necessidade de medidas apropriadas para reduzir o risco e controlar com eficiência a possibilidade de osteonecrose no complexo maxilomandibular.
- Torna-se necessário o conhecimento da ocorrência e dos fatores de riscos da osteonecrose por parte dos profissionais da área médica e cirurgiões dentistas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ADORNATO, M.C.; MORCOS, I; ROZANSKI, J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. **J Am Dent Assoc.** v.138, n. 7, p.971-7, 2007.

Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg.** v.65, n.3, p.369-76, 2007.

BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. Clinical features and risk factors. **J Clin Oncol.** v.24, n.6, p.945-52, 2006.

BAGAN, J.V.; THONGPRASOM, K.; SCULLY, C. Adverse oral reactions associated with the COX-2 inhibitor rofecoxib. **Oral Dis.** v.6, p. 401-3, 2004

BAMIAS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol.** v.23, n. 34, p. 8580-7, 2005.

BRIANCHI, S.D et al. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.104, n.3, p.249-58, 2007.

CHIANDUSSI, S. et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofac Radiol.** v.35, n.4, p.236-43, 2006.

CHOI, J-Y, et al. Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.103, n.3, p.321-8, 2007.

CHOUEIRI, M. B. et al. The central role of osteoblasts in the metastasis of prostate cancer. **Cancer Metastasis Rev.** v. 25, n. 4, p.601-9, 2006.

CLARKE, B. M. et al. Biphosphonates and jaw osteonecrosis. The UAMS experience. **Otolaryngol Head Neck Surg.** v. 136, p. 396-400, 2007.

CONTE, P.; GUARNERI, V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. **Oncologist.** v. 9, n. 4, p. 28-37, 2004.

CURI, M.M. et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. **J Oral Maxillofac. Surg.** v.65, n.2, p.349-55, 2007

DANNEMANN, C.; GRATZ, K.W., ZWAHLEN, R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. **Swiss Med Wkly.** v.136, n.31-32, p. 504-9, 2006.

DANNEMANN, C. et al. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy. A severe secondary disorder. **Bone,** v.40, p.828-34, 2007.

DJULBEGOVIĆ, B. et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. **Cochrane Database Syst Rev.** v.3, 2002.

FERRETTI, G.A. et al. Oral antimicrobial agents—chlorhexidine. **NCI Monogr.** n.9, p.51-5, 1990

GREENBERG, M.S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 98, n.3, p259-60, 2004.

GRIDELLI, C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients. **The Oncologist,** v.12, p.62-71, 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, n.2, p.186-193, 2007.

HANSEN, T. et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. **J Oral Pathol Med.** v.35, n. 3, p. 155-60, 2006.

HARPER, R.P.; FUNG E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. **J Oral Maxillofac Surg.** v.65, n. 3, p. 573-80, 2007.

HEWITT C, FARAH C.S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **J Oral Pathol Med.** v.36, n.6, p. 319-28, 2007.

HUNGRIA, V.T.M.; MAIOLINO, A. Multiple Myeloma: progress and challenges. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v.29, n.1, p. 1-2 editorials, 2007.

KAYAOGU, G.; ØRSTAVIK, D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. **Crit Rev Oral Biol Med.** v.15, n. 5, p.308-20, 2004.

KHAMAISSI, M. et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. **J Clin Endocrinol Metab.** v.92, n.3, p.1172-5, 2007.

KHOSLA, S. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res.** v. 22, n. 10, p. 1479-91, 2007.

LEITE, A.F. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.102, n.1, p.14-21, 2006.

LENZ J.H. et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? **J Craniomaxillofac Surg.** v.33 n. 6, p.395-403, 2005.

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

MARX, R.E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis / osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.** V. 63, n. 11, p. 1567-75, 2005.

MEHROTRA, B.; RUGGIERO, S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.** p. 356-60, 515, 2006.

MELO, M. D.; OBEID, G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. **J Am Dent Assoc.** v.136, n.12, p.1675-81, 2005

MERIGO, E. et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. **J Oral Pathol Med.** Nov.10, p.613-7, 2005.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc.** v.136, n.12, p.1658-68, 2005.

MONTEBUGNOLI, L. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 104, n. 4, p. 473-7, 2007.

MURAKAMI, H. et al. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: Tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. **Bone.** v.17, n.2, p: 137-44, 1995.

PATERSON, A. H. G. The role of bisphosphonates in early breast cancer. **The Oncologist.** v.11, s.1, p.13-19, 2006.

PAVLAKIS, N.; STOCKLER, M. Bisphosphonates for breast cancer [Cochrane review]. **Cochrane Database Syst Rev.** v.1, 2002.

QUATTROCCHI C.C. et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. **Radiol Med (Torino).** v.112, n.7, p.1049-59, 2007.

RESZKA, A. A. et al. Nitrogen-bisphosphonate block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthesis pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. **Mol Pharmacol.** n. 59, p. 193-202, 2001

ROBINSON, N.A.; YEO, J.F. Bisphosphonates-a word of caution. **Ann Acad Med Singapore.** v.33, n. 4, p.48-9, 2004.

RODAN, G.A.; FLEISCH, H.A. Bisphosphonates. Mechanisms of action. **J Clin Invest.** v.97, n. 12, p. 2692-96, 1996.

RUGGIERO, S.L. et al. Osteonecrosis of the jaws associate with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg.** v.62, p.527-34, 2004.

RUGGIERO, S.L. et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. **JOP.** <http://www.jopasco.org>. p. 7-14, 2006.

SAMBROOK, P.; COOPER, C. Osteoporosis. **Lancet.** v. 367, n. 9527, p. 2010-18, 2006.

SANNA, G. et al. Biphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. **Ann Oncol.** v.17, n.10, p.1512-6., 2006.

SANTINE, D. et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res.** v. 9, n. 8, p. 2893-7, 2003.

SCHWARTZ, H.C. Osteonecrosis of the jaws: A complication of cancer chemotherapy. **Head Neck Surg.** v.4, p.251, 1982.

SUEI, Y. et al. Radiographic evaluation of possible etiology of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.84, n.5, p. 571-7, 1997.

VESSELLA, R.L.; COREY, E. Targeting Factors Involved in Bone Remodeling as Treatment Strategies in Prostate Cancer Bone Metastasis. **Clin Cancer Res.** v.12, n.15, p.6285-90, 2006.

VIEILLARD, MH et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. **Joint Bone Spine.** p.1-7, 2007.

WALTER, C. et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. **Support Care Cancer.** v.15, n.2, p.197-202, 2007.

WOO, S. B.; HELSTEIN, J.W.; KALMAR J.R. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Ann Intern Med.** v.144, n.10, p.753-61, 2006.

WOOLTORTON, E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. **CMAJ.** v172, n. 13, p. 1684, 2005.

WYNGAERT, T. V. D.;HUIZING, M.T. ; VERMORKEN, J.B. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? **Ann Oncol.** v.17, n.8, p.1197-204., 2006.

YAROM, N. et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. **Osteoporos Int.** v.18, n.10, p. 1363-70, 2007.

ANEXOS

**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Hospital Universitário de Brasília**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada: **Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer.** Com o objetivo de estudar a ocorrência de necrose em maxila e mandíbula, nos pacientes, que como você, faz ou fizeram uso dos quimioterápicos de bisfosfonatos. Serão avaliados os aspectos clínicos, radiográficos e vamos elaborar um protocolo de atendimento odontológico para prevenir complicações e com as informações colhidas diminuir as conseqüências das intervenções odontológicas nestes pacientes.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa proposta. Autoriza a utilização das informações colhidas em exame, fotos e radiografias em publicações científicas respeitando o direito de ter resguardada sua identidade.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica)

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Brasília, _____ de _____ de _____ .

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Autor

Pesquisador Responsável: Adriana Marques de Almeida Luz

Endereço: QE20 conjunto P casa 94 Guará 1 , 8406 8382

Anexo 2



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa –CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 105/2007

Título do Projeto: “Avaliação das manifestações bucais em pacientes usuários de bisfosfonatos”.

Pesquisadora Responsável: Adriana Marques de Almeida Luz

Data de Entrada: 06/09/2007.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu APROVAR o projeto 105/2007 com o título: “Avaliação das manifestações bucais em pacientes usuários de bisfosfonatos”. Analisado na 9ª Reunião, realizada no dia 09 de outubro de 2007.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 09 de outubro de 2007.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900

