



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba




CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que a aluna **Isadora Prata Soldi Konkowski RA 102684** esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Osteonecrose dos maxilares associada à terapia com Bevacizumabe” no ano de 2013.

Concordo com a submissão do trabalho apresentado à Comissão de Graduação pelo aluno, como requisito para aprovação na disciplina DS833 – Trabalho de Conclusão de Curso.

Piracicaba, 12 de agosto de 2013



(nome e assinatura do orientador)
Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



Osteonecrose dos maxilares associada à terapia com Bevacizumabe: uma revisão da literatura

Isadora Prata Soldi Konkowski

2013

Piracicaba

Isadora Prata Soldi Konkowski

**Título: Osteonecrose dos maxilares associada à terapia
com Bevacizumabe: uma revisão da literatura.**

Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Piracicaba – 2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARILENE GIRELLO – CRB8/6159 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

Konkowski, Isadora Prata Soldi, 1992-

K836o Osteonecrose dos maxilares associada à
terapia com bevacizumabe: uma revisão da
literatura / Isadora Prata Soldi Konkowski. --
Piracicaba, SP: [s.n.], 2013.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) –
Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Odontologia de Piracicaba.

1. Câncer. 2. Inibidores da angiogênese. I.
Santos-Silva, Alan Roger, 1981- II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia
de Piracicaba. III. Título.

Dedicatória

Dedico esse trabalho com todo meu amor aos meus pais e meu irmão, Luis, Regina e Thiago.

E aos pacientes que dedicaram seu tempo, esforços e sua saúde para o meu aprendizado, todo meu respeito e profundo agradecimento.

Agradecimentos

Há 4 anos atrás a minha vida de estudante de colegial deu um grande salto. Achei que seria muito simples fazer uma faculdade de odontologia, há 260 km da minha cidade natal, eu, uma menina que nunca havia colocado os pés pra fora de casa. Mal sabia eu que a saudades da minha família pesaria todos os dias no meu coração, que enfrentaria solidão, noites mal dormidas, dificuldades, lágrimas, desânimo. Primeiramente agradeço aos meus pais, Luis e Regina, por seu amor, confiança, apoio incondicional e por todo o esforço que fizeram junto comigo nessa jornada, sempre me colocando pra cima, sempre me recebendo com todo carinho em todos os fins de semana que fiz questão de enfrentar longas horas de viagem para ter seus beijos e abraços. Papai, obrigada por ser esse homem honesto, humilde e protetor que me ensinou valores que faltam pra tanta gente. Mamãe, obrigada por ser esse exemplo de mulher forte, independente, sempre com as melhores soluções e sempre um porto seguro. Agradeço ao meu irmão Thiago, por ser esse exemplo de homem íntegro, inteligente, pelo seu excelente humor, carinho e cuidado, um verdadeiro espelho pra mim. Minha cunhada mala, Suelen (brincadeira querida), também sempre tão amável e tão esforçada, Deus me deu mais uma irmã! Vocês são maravilhosos!

Em segundo, agradeço ao nosso querido paraninfo e meu orientador, o Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva, pela dedicação e amor pela docência, porque quando um professor gosta do que faz, os alunos retribuem com ainda mais dedicação e amor para absorver seus ensinamentos. Continue sempre assim, tão prestativo e tão amável! Aprendi muito mais do que a semiologia, mas sim a pensar, refletir, a ter responsabilidade como profissional da saúde. Saber avaliar um paciente como um ser humano integralmente e não apenas como 32 dentes ambulantes. Lição pra vida toda.

Gostaria de agradecer do fundo do meu coração a todos os meus amigos que fizeram dos meus dias na FOP-UNICAMP os melhores. Minhas lindas amigas Patrícia Zeferino e Ana Cláudia Justini (A Maísa!) que me apoiaram, secaram minhas lágrimas, riram comigo, me deram força, coragem e certamente me tornaram um ser humano melhor, O eterno pessoal do fundão, Thamara Beline, Monique

Jimenez, Rafaela Chapola, Patrícia Martins, Jocemara Nogueira, com vocês os dias sempre foram mais engraçados e criativos! Jamais percam esse jeito todo especial de vocês, de levar a vida sempre com tanto bom-humor.

Aos meus amados veteranos que foram minha inspiração, meus queridos e que tanto me ensinaram sobre a vida e a profissão nesse tempo que convivemos: Igor Ferrante, Isabela Souza, Marcela Vieira, Ana Carolina Grego, Cynthia Lopes, Karina Domingues, Angelina Bergamin, muito obrigada por terem feito parte da minha vida, por todas as risadas e todo o apoio.

Minhas japonesas queridas, Karen Watanave e Cynthia Rangui, muito obrigada por terem me deixado entrar na sua casa, no mundo de vocês, terem me ensinado tanto e compartilhado um pouquinho de suas vidas comigo, certamente nunca esquecerei nossos bons momentos e todo o carinho de vocês. Meu querido Marcelo Shimabukuro, agradeço a sua paciência, seu apoio, seu carinho e suas bobagens que me fazem rir tanto e certamente fazem qualquer dia, um ótimo dia. ありがとうね、愛する、

As meninas no pensionato que me acompanharam nessa jornada, estudaram e passaram noites em claro comigo, Fernanda Mazoni, Rafaela Costa e Maria Clara Reginato, muito obrigada! Minhas queridas bixetes, Amanda Heffner e Mindy Tseng, obrigada pela confiança e desejo todo o sucesso profissional pra vida de vocês. Ao pessoal do sextante, sempre me emprestando aquele materialzinho faltando, ouvindo meus lamentos, rindo junto comigo, muito obrigada queridos: Isabela Bonato, Jade Zanatto, Isabela Granghelli, Jéssica Santos e Henrique Kors Quiles.

A todos que fizeram parte de mais etapa da minha vida, meu muito obrigada!

“Não se acostume com o que não o faz feliz, revolte-se quando julgar necessário.
Alague seu coração de esperanças, mas não deixe que ele se afogue nelas.
Se achar que precisa voltar, volte!
Se perceber que precisa seguir, siga!
Se estiver tudo errado, comece novamente.
Se estiver tudo certo, continue.
Se sentir saudades, mate-a.
Se perder um amor, não se perca!
Se o achar, segure-o!”

Fernando Pessoa

Resumo

Bevacizumabe é um moderno medicamento da classe conhecida como “terapia alvo” que possui potente atividade inibidora da angiogênese. Se trata de um anticorpo monoclonal criado para se ligar seletivamente e inibir a atividade do fator de crescimento endotelial vascular humano, fator-A (VGEF-A), sendo um medicamento bastante útil no tratamento de câncer em estágios avançados. Entretanto, apesar de ser uma droga promissora no tratamento do câncer, o bevacizumabe possui uma série de efeitos adversos já relatados. Dentre eles, recentemente foram publicados diversos casos de osteonecrose em maxila, em mandíbula e em outros ossos em decorrência do tratamento com este medicamento. Aparentemente, a osteonecrose associada ao bevacizumabe é uma nova complicação do tratamento oncológico contemporâneo que apesar de não ter sido totalmente esclarecida, deve ser considerada um alerta aos profissionais de saúde, aos pacientes em tratamento oncológicos e sobretudo aos cirurgiões-dentistas.

Palavras-chave: Bevacizumabe; Osteonecrose; Maxilares; Câncer

Abstract

Bevacizumab is a modern drug known as one of the drugs used in “target therapy”, which presents a potent angiogenesis inhibitor activity. This is a monoclonal antibody designed to selectively bind and inhibit the activity of human vascular endothelial growth factor, factor-A (VEGF-A), being an useful drug in the treatment of late-stage cancer. However, despite being a promising drug for the treatment of cancer, a number of adverse effects were reported in association with bevacizumab treatment. Recently, some cases have been published associating its therapeutic use with osteonecrosis of the jaws and other human bones. Apparently, bevacizumab-associated osteonecrosis is a new complication that despite not having been fully clarified should be considered a warning to health professionals, patients undergoing cancer treatment and most importantly dentists.

Keywords: Bevacizumab; Osteonecrosis; Jaw; Cancer

Sumário

<i>Dedicatória</i>	V
<i>Agradecimentos</i>	VI
Resumo	IX
Abstract	X
Introdução	1
O bevacizumabe	2
A Osteonecrose dos Maxilares	4
<i>Características das lesões</i>	7
A Osteonecrose em outros locais	9
Conclusão	10
Referências	10

Introdução

Atualmente novas terapias para o tratamento do câncer têm sido largamente estudadas com o intuito de torná-las cada vez mais específicas e eficazes. Neste contexto, o bevacizumabe é um medicamento inibidor da angiogênese, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado criado para se ligar seletivamente e inibir a atividade do fator de crescimento endotelial vascular humano, fator-A (VGEF-A), sendo um medicamento bastante útil no tratamento de câncer em estágios avançados, como câncer metastático de cólon, rim e pulmão. O bevacizumabe também é utilizado fora do cenário oncológico, sendo frequentemente prescrito para inibir a proliferação vascular da retina nos casos de degeneração macular [1].

Diversos efeitos adversos do tratamento com o bevacizumabe já foram relatados na literatura, como hipertensão, epistaxe, hemorragia e perfuração gastrointestinal, diarreia, episódios de sangramento, proteinúria, leucopenia, astenia, tromboembolia, atrasos na cicatrização e perfuração do septo nasal, entre outros. [1]

A osteonecrose dos maxilares é uma complicação contemporânea do tratamento oncológico descrita principalmente em pacientes que fazem tratamento com bisfosfonatos, outro grupo de drogas amplamente utilizado como adjuvante no tratamento de tumores malignos metastáticos. Interessantemente, o bevacizumabe foi recentemente associado como um novo fator de risco para a osteonecrose dos maxilares, entretanto, esta associação ainda não completamente esclarecida. Portanto, este trabalho de conclusão de curso tem por objetivo realizar uma revisão da literatura em busca de uma melhor compreensão a respeito da relação entre o bevacizumabe e a osteonecrose. Espera-se que a revisão dos casos desta natureza já descritos na literatura contribuam para a elucidação do seu potencial como droga causadora da osteonecrose em maxilares, fornecendo maiores informações aos profissionais de saúde e aos pacientes com relação aos efeitos adversos em boca dos novos protocolos de tratamento do câncer.

O bevacizumabe

A formação de novos vasos sanguíneos denomina-se angiogênese, um processo criticamente importante para o crescimento, invasão e formação de tumores malignos e suas metástases. O fator de crescimento endotelial vascular humano (VGEF-A) possui um papel importante na angiogênese de tumores, tendo sua expressão aumentada na presença de diversos tipos de câncer e possivelmente pode ser associado à progressão do tumor [2].

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado criado para se ligar seletivamente e inibir a atividade do VGEF-A, restringindo o crescimento tumoral ao limitar o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos. Em 2004, foi o primeiro medicamento da classe da “terapia alvo” aprovado pela *U. S. Food and Drug Administration* para o tratamento de câncer colorretal. Atualmente, suas indicações são para o tratamento de:

- Câncer colorretal metastático,
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente,
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente,
- Câncer de células renais metastático e/ou avançado,
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário,
- Alguns casos de degeneração macular. [1][11][13]

Em combinação com outros medicamentos de uso quimioterápico, o bevacizumabe tem demonstrado eficácia no tratamento do câncer em estágio avançado, aumentando em média o tempo de sobrevida de 25 a 39 meses nos casos de câncer metastático de mama e de 12 a 18 meses para o câncer de pulmão de células não pequenas. [14]

Entretanto, seu uso terapêutico apresenta uma série de efeitos colaterais e toxicidades, incluindo algumas complicações potencialmente fatais. [11] **(Tabela 1)**

Tabela 1: Efeitos adversos do bevacizumabe [11]

Classe de sistema orgânico	Incomum (≤ 10%)	Comum (≥ 1% – <10%)	Muito comum (≥ 10%)
Infecções e infestações		Sepse, Abscesso, Infecção	
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia	Anemia	
Distúrbios no metabolismo e na nutrição		Desidratação	Anorexia
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica		Disgeusia Cefaleia Disartria
Distúrbios oculares			Distúrbios oculares Lacrimejamento aumentado
Distúrbios cardíacos		Insuficiência cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Tromboembolismo (arterial), Trombose venosa profunda, Hemorragia	Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino.		Embolia pulmonar, Dispneia, Hipóxia, Epistaxe	Dispneia Epistaxe
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia Náusea Vômito	Perfuração intestinal, Obstrução íleo intestinal, Dores abdominais, Distúrbios gastrintestinais, Estomatite	Obstipação Estomatite Hemorragia retal Diarreia
Distúrbios endócrinos			Insuficiência ovariana
Distúrbios de pele e tecido cutâneo		Síndrome de eritrodiseústesia palmoplantar	Dermatite esfoliativa Pele seca
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesquelético		Fraqueza muscular Mialgia, Artralgia	Artralgia
Distúrbios urinários e renais		Proteinúria Infecção do trato urinário	Proteinúria
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Astenia Fadiga	Dor Letargia Inflamação mucosa	Febre Astenia Dor Inflamação mucosa

A Osteonecrose dos Maxilares

A osteonecrose dos maxilares é uma condição rara, entretanto debilitante, descrita como complicação de diversos tipos de tratamentos oncológicos. Trata-se de uma alteração óssea que pode afetar maxila e mandíbula, causando necrose, infecção e dor dos ossos gnáticos, geralmente resultante de uma isquemia. [1] Alguns fatores de risco para seu desenvolvimento foram relatados, como uso de corticosteroides sistêmicos por longos períodos e, sobretudo, o uso de bisfosfonatos intravenosos, que nos últimos anos tornou-se uma causa comum de osteonecrose nos pacientes em tratamento de câncer. Os bisfosfonatos possuem uma série de indicações clínicas, entre elas, as lesões ósseas metastáticas incluindo o mieloma múltiplo, o câncer de mama e o câncer de próstata. Os bisfosfonatos administrados via oral e em baixas doses é utilizado para a prevenção e o tratamento de osteoporose. Procedimentos odontológicos traumáticos como cirurgias periodontais envolvendo tecido ósseo, extrações dentárias, entre outros, são considerados fatores de risco para osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. [1][15]

Ainda que se considere bem estabelecida a associação do uso de bisfosfonatos com o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares, os mecanismos etiológicos desta grave complicação odontológica ainda não estão completamente esclarecidos. Sabe-se que os bisfosfonatos reduzem os níveis de VEGF-A, conseqüentemente, inibem a formação de novos vasos e ainda alteram a atividades dos osteoblastos e osteoclastos, inibindo a remodelação óssea. [5]

Seguindo um modelo clínico semelhante ao da osteonecrose por bisfosfonatos, recentemente, foram publicados os primeiros casos clínicos relacionando o tratamento oncológico com inibidores específicos da angiogênese (bevacizumabe) com a osteonecrose e desde 2008 já foram publicados 9 relatos de caso sobre osteonecrose dos maxilares decorrente do uso do bevacizumabe, sem nenhuma associação com bisfosfonatos. [1] (**Tabela 2**)

Além do seu papel na angiogênese, o VEGF-A possui grande importância na diferenciação osteogênica. [2] A etiologia da osteonecrose dos maxilares causada pelo bevacizumabe também não está completamente esclarecida, mas acredita-se

que ao bloquear o VEGF-A, a diferenciação celular óssea dos maxilares fica debilitada e como resultado obtém-se um tecido ósseo comprometido mecanicamente e mais susceptível a traumas fisiológicos. Além disso, supõe-se que as propriedades anti-angiogênicas do bevacizumabe podem comprometer a integridade da microvascularização dos maxilares, resultando no comprometimento das propriedades mecânicas do osso da mandíbula e maxila. Conseqüentemente, acredita-se que pequenos traumas do osso oriundos da mastigação poderiam causar micro-fraturas que resultariam em dificuldade de reparo, infecção e necrose óssea com exposição do osso necrótico para a mucosa oral ou pele. É oportuno mencionar que além desta possibilidade de osteonecrose espontânea associada ao bevacizumabe, os fatores de risco mais importantes são traumas ósseos associados ao tratamento odontológico como extração dental e manipulação óssea como tratamento periodontal [13]

Há um número grande de casos recentemente publicados descrevendo a osteonecrose dos maxilares em pacientes sob tratamento com base na combinação de agentes anti-angiogênicos (como o bevacizumabe) e os bisfosfonatos. Acredita-se que nestes casos o comprometimento do suprimento sanguíneo ósseo causado pelo bevacizumabe amplifica o impacto negativo dos bisfosfonatos à matriz óssea e aumenta a chance do desenvolvimento de osteonecrose. [1][6] [8][10]

Tabela 2: Casos publicados de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso do bevacizumabe (sem associação com bisfosfonatos) [1][9][12][13][7]

Autor	Idade	Sexo	Diagnóstico	Tratamento	Local	*FP	Tratamento da *ONM	Resultados
Estilo et al., 2008	51	F	Carcinoma de ductos mamários	Mastectomia, doxorubicin, ciclofosfamida, letrozole, suplemento de albumina, paclitaxel-nanoparticulado, radiação no peito, capecitabina and bevacizumabe	*PPMB, região de molares (lingual)	NA	Clorexidina tópica, interrupção do Bevacizumabe	Resolução em algumas semanas. Uma nova área necrótica surgiu
Estilo et al., 2008	33	F	Glioblastoma multiforme	Ressecção cirúrgica, radiação, temozolamida e bevacizumabe	PPMB, região de molares (vestibular)	NA	NA	Resolução espontânea
Greuter et al., 2008	63	F	Câncer de mama	Doxorubicin lipossomal e bevacizumabe	PPM, região de molares	Extração dentária	Tratamento cirúrgico	Resolução
Serra et al., 2009	NA (meia idade)	M	Câncer de pulmão	Pneumonectomia, excisão dos linfonodos e bevacizumabe	PPMB	Extração dentária	Amoxicilina, clavulanato e clorexidina tópica	Remissão da infecção, persistência da ONM
Guarneri et al., 2010	NA	NA	Câncer de mama	Docetaxel em combinação com bevacizumabe	Mandíbula	NA	Tratamento cirúrgico e medicação (não descrita)	NA
Guarneri et al., 2010	NA	NA	Câncer de mama	Docetaxel em combinação com bevacizumabe	NA	NA	Tratamento cirúrgico e medicação (não descrita)	NA
Disel et al., 2012	51	M	Carcinoma de cólon	Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin e bevacizumabe	PPMB, região de molares (vestibular)	NA	Curetagem do osso	NA
Hopp et al., 2012	58	M	Trombose vascular da retina	Bevacizumabe - administração intravítrea	PPMB região de molares (lingual)	NA	Curetagem do osso	Resolução em 3 semanas
Santos Silva et al., 2013	61	M	Carcinoma de células renais	Bevacizumabe e temsirolimus	PPMB, região de molares (lingual)	NA	Clorexidina tópica	Resolução
Magremanne et al., 2013	49	M	Glioblastoma multiforme	Ressecção cirúrgica, radiação, descompressão cirúrgica, corticoesteróides, temozolamida e bevacizumabe	PPMB, região de molares (vestibular)	Extração dentária	Clindamicina e clorexidina tópica, Curetagem do osso, Debridamento	Paciente foi a óbito. No último exame realizado, a lesão encontrava-se ativa.

Legenda: *FP (Fatores predisponentes); PPMB (Parte posterior de mandíbula); PPM (Parte posterior de maxila); ONM (Osteonecrose dos maxilares)

Características das lesões

A osteonecrose dos maxilares é definida pela presença e persistência de uma área de osso necrótico e exposto, com duração de 6 a 8 semanas. [7] Apesar dos poucos casos relatados, é possível perceber certo padrão entre as lesões induzidas pela terapia com o bevacizumabe já descritas, que se caracterizam por possuírem pequenas proporções (de 0,1 cm até 2 cm, aproximadamente), e localizam-se, em sua grande maioria, na parte posterior da maxila e mandíbula, na região dos molares. **(Figura 1)** [1] Alguns pacientes apresentaram um quadro de inchaço e secreção purulenta e em apenas 3 casos, houve exposição à fatores de



Figura 1: Lesão de osteonecrose em parte posterior de mandíbula, região dos molares, induzida pela terapia com bevacizumabe. [1]

risco como a extração dentária.

[5][12] Nos exames radiográficos e tomográficos, observou-se a descontinuidade da cortical óssea nas áreas necróticas e regiões de osteólise ou sequestro ósseo, típicas da osteonecrose. **(Figura 2)**

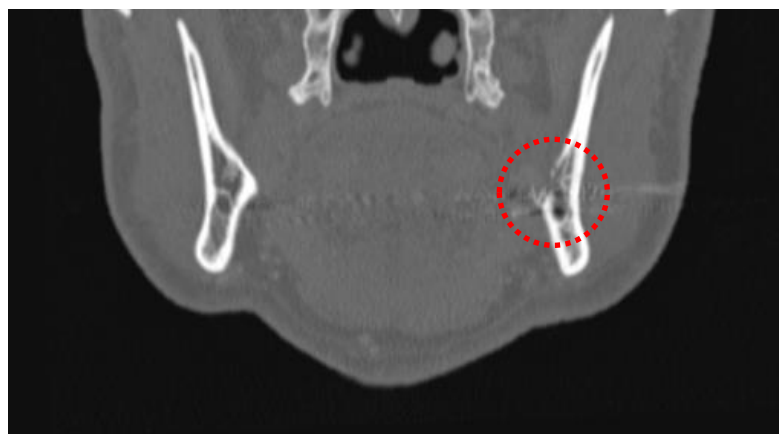
[1][5] Entre medidas tomadas para seu tratamento, foram realizadas aplicações tópicas de clorexidina, terapias antibióticas com clindamicina, amoxicilina e clavunalato e, em alguns casos,

foi realizada a curetagem cirúrgica do osso necrótico. É importante destacar que na maioria dos casos houve a resolução espontânea da lesão em algumas semanas, fato que sugere um curso pouco lento e com baixo risco de recidiva para os casos de osteonecrose associados ao bevacizumabe. [1][13][12][7].

Entretanto em um dos casos relatados, o paciente enfrentou complicações maiores e atípicas. Após uma injeção única de bevacizumabe para o tratamento de um glioblastoma, por exemplo, um paciente apresentou um quadro de dor e infecção associado a um primeiro molar inferior com mobilidade que posteriormente foi

extraído. Quatro semanas após a extração, desenvolveu um quadro de inchaço mandibular associado a um abscesso, e durante o exame intra-oral observou-se uma área de 1,5 cm de exposição óssea no local da exodontia. Após a drenagem do abscesso, houve um sangramento significativo e no dia seguinte, observou-se uma infiltração da infecção para região que se estendia da face até a clavícula e foi realizado um acesso cirúrgico expondo toda a região vestibular do lado esquerdo da mandíbula, revelando tecidos de aspecto alterado e necrose do nervo mentoniano e da artéria facial na região

acessada. Posteriormente, realizou-se um debridamento através de outro acesso cirúrgico, intra e extra oral, removendo pele, gordura e músculos necrosados e religando a artéria facial necrosada. [12] Acredita-se



que este caso se trata de uma evolução atípica de um

Figura 2: TC convencional. Corte coronal demonstrando a perda da integridade da cortical óssea lingual. [1]

abscesso associada ao tratamento com bevacizumabe, interessante, não há outros casos de necrose de tecidos moles relatados na literatura após extração dental. O paciente foi exposto a uma série de fatores de risco com a extração dentária, higiene oral precária, infecções e corticoesteróides e acredita-se que devido ao uso do bevacizumabe, sua cicatrização foi comprometida, o que explicaria a piora do quadro após as intervenções cirúrgicas. Infelizmente, o paciente foi à óbito em decorrência do tumor que tratava, entretanto, observou-se que no último exame realizado, ainda era possível notar exposição óssea de 0,3 x 0,7 cm no local, sem sinais de infecção. [12]

A Osteonecrose em outros locais

As osteonecrose em outros locais além dos maxilares, é uma complicação rara do tratamento oncológico, até mesmo para as terapias com bisfosfonatos, notoriamente causadores de osteonecroses em pacientes oncológicos. Entretanto, em janeiro de 2013 foi publicado um relato de caso descrevendo osteonecrose em ossos do punho e do joelho associada à terapia com bevacizumabe em três pacientes pediátricos. Nos três casos descritos, a osteonecrose desenvolveu-se em locais anatômicos expostos frequentemente a impacto e traumas repetitivos, reafirmando a teoria de que o bevacizumabe induz a formação de osso comprometido e com dificuldade de reparação diante de traumas fisiológicos. Foram relatados além destes 3 pacientes iniciais, outros 3 casos de osteonecrose por bevacizumabe em cabeça de fêmur e úmero, locais também susceptíveis a pequenos traumas locais. [4][2] (Tabela 3)

Tabela 3: Osteonecrose associada ao bevacizumabe em sítios anatômicos extra-maxilares [4][2]

Referência	Sexo	Idade	Diagnóstico	Local
Mir et al, 2011	M	62	Adenocarcinoma de cólon	Cabeça esquerda do fêmur
Mir et al, 2011	M	64	Adenocarcinoma de reto	Cabeça esquerda do fêmur
Koczywas and Cristea, 2011	F	43	Adenocarcinoma de pulmão	Cabeça esquerda do úmero
Fangusaro et al, 2013	F	13	Astrocitoma pilocítico	Ossos semilunares
Fangusaro et al, 2013	M	17	Ependimoma	Fêmur (ambos)
Fangusaro et al, 2013	F	10	Astrocitoma pilocítico	Fêmur (ambos, na distais) e tíbias nas proximais.

Conclusão

O paciente oncológico enfrenta uma série de obstáculos durante seu tratamento que quase sempre afetam suas atividades diárias, sua integridade física e até mesmo em muitos casos, ameaçam sua vida. Diante da fragilidade de seu estado, é importante reforçar o papel da prevenção e previsão de futuras complicações. Neste cenário, apesar de poucas publicações a respeito do risco de osteonecrose dos maxilares associada à terapia com bevacizumabe, essa possibilidade deve ser considerada como uma nova complicação em potencial para os pacientes em tratamento de câncer avançado. É importante que assim como nos casos de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, sejam realizados exames odontológicos minuciosos de pacientes em tratamento com bevacizumabe. Exame clínico bucal, radiografias panorâmicas de mandíbula e radiografias periapicais devem ser realizados sistematicamente antes, durante e depois do tratamento destes pacientes, objetivando a orientação dos pacientes quanto ao risco da osteonecrose por bevacizumabe, a eliminação de focos de infecção e finalmente prevenindo a futura realização de procedimentos traumáticos como por exemplo, exodontias. [14]

Por fim, cabe alertar equipes multidisciplinares do tratamento oncológico, sobretudo o cirurgião-dentista, que existe uma série de casos bem documentados e publicados descrevendo osteonecroses em maxila, em mandíbula e em ossos extra-maxilares de pacientes que fazem uso do bevacizumabe, portanto, é imperioso conhecer os efeitos adversos não apenas do bevacizumabe mas também de diversos outros protocolos de tratamento contemporâneo do câncer que possuem repercussões odontológicas importantes e potencialmente danosas aos pacientes.

Referências

1. Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Jun;115(6):e32-6.

2. Fangusaro J, Gururangan S, Jakacki RI, Kaste SC, Goldman S, Pollack IF, Boyett JM, Kun LE. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the wrist and knee in three pediatric patients with recurrent CNS tumors. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):e24-7.
3. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):252-7.
4. Koczywas M, Cristea MC. Osteonecrosis of the humeral head in a patient with non-small cell lung cancer receiving bevacizumab. *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1960-1.
5. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg*. 2012 Dec 16.
6. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209 Epub 2009 Feb 12.
7. Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol*. 2012 Feb;48(2):e2-3.
8. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M.J, Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *Can Dent Assoc*. 2012;78:c85. Aug; 28
9. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2091-2.
10. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(1):189-91.
11. Avastin®: Bevacizumabe F. Hoffmann-La Roche Ltd. Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ nº 4288. Disponível em:

http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/A/Avastin/avastin-profissional-20111124.pdf

12. Magremanne M, Lahon M, De Ceulaer J, Reychler H. Unusual bevacizumab-related complication of an oral infection. *J Oral Maxillofac Surg* 71:53-55, 2013 Jan;71(1):53-5. Epub 2012 Jun 15.
13. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):4037-8
14. Francini F, Pascucci A, Francini E, Miano ST, Bargagli G, Ruggiero G, Petrioli R. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc*. 2011 May;142(5):506-13.
15. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest*. 2009 Feb;27(2):221-6