



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que o (a) aluno (a) **Juliana Pucci de Moraes RA 084422** esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **Osteonecrose em mandíbula associada ao uso intravítreo de bevacizumab: relato de caso no ano de 2012.**

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, 01 de outubro de 2012.


(nome e assinatura do orientador)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



**OSTEONECROSE EM MANDÍBULA ASSOCIADA AO USO INTRAVÍTREO DE
BEVACIZUMAB**

Juliana Pucci de Moraes

2012

Piracicaba

UNICAMP



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



JULIANA PUCCI DE MORAES

**OSTEONECROSE EM MANDÍBULA ASSOCIADA AO USO INTRAVÍTREO DE
BEVACIZUMAB: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso de Graduação
em Odontologia apresentado como parte dos
requisitos finais para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista pela Faculdade de
Odontologia de Piracicaba / UNICAMP

Orientador: Professor Alan Roger dos Santos Silva

PIRACICABA

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA – CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

M791o Moraes, Juliana Pucci de, 1987-
Osteonecrose em mandíbula associada ao uso intravítreo de Bevacizumab / Juliana Pucci de Moraes. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) –
Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Injeções Intravítreas. 2. Retina. I. Silva, Alan Roger dos Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Dedico este trabalho à minha família:
Meus pais, José Cláudio (in memorian) e Julieta
E minha irmã Carolina

Agradeço:

A Deus, por tudo.

Ao professor Alan Roger que aceitou me orientar neste trabalho.

A todos os professores que transmitiram conhecimentos e colaboraram para poder crescer e desenvolver minhas habilidades e talentos, me preparando para os desafios da vida, principalmente Jacks Jorge Júnior pela oportunidade de estágio no Orocentro e Alan Roger pela atenção, paciência e conhecimento transmitido.

A Renato Nicolás Hopp, mais que um professor, um amigo que, com sua paciência em conhecimento, me mostrou oportunidades, me apoiou, me ajudou. Obrigada por tudo.

Aos meus amigos, Renato Peloso, Isabela Tardivo, Mariana Vercellino, Teresa Barbosa, Thais Takao, Verônica Canuto, Mariane Batista, Ricardo Caldas, Rodrigo Vasconcelos, Guilherme Pietrobon, Natália Funari, Janine Belloti, Maíra Souza, pela convivência e confidências, risadas e lágrimas durante esses anos.

Aos funcionários da clínica Marcos Rapetti, Mauro Dias, e principalmente à Daiane Cassiati e Janaina Leite por toda ajuda, paciência e amizade.

Aos meus familiares, Vó Heloisa, tia Ivone, tia Telma, tio Silvio, Lucas, Fernanda, Flávia, tio Sérgio, tia Meire por toda ajuda e apoio dado durante minha caminhada.

Finalmente aos meus pais, meu pai José Cláudio, que mesmo não estando presente, tenho certeza que está intercedendo por mim, minha mãe Julieta e minha irmã Carolina, pelo apoio incondicional em minhas decisões e caminhada pelo percurso da graduação e da vida. Muito obrigada por tudo!

Resumo

Bevacizumab é um anticorpo utilizado como terapia alvo molecular para o tratamento de uma variedade de doenças malignas avançadas. Devido ao seu potente efeito anti-angiogênico, ele também tem sido utilizado de forma empírica na oftalmologia para tratamento de retinopatias. Alguns efeitos adversos de sua utilização intravítrea, tanto locais como sistêmicos, foram relatados, incluindo hemorragia subconjuntival e aumento da pressão arterial. Recentemente, foram relatados alguns casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) associada com o uso intravenoso do bevacizumab durante tratamento oncológico. Entretanto, até o momento, nenhum caso de ONM associada com a administração intravítrea do bevacizumab foi descrito na literatura, de modo que nos propomos a apresentar o primeiro caso desta possível associação. Um homem de 58 anos de idade compareceu à Clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (OROCENTRO) queixando-se de uma lesão sintomática no lado esquerdo da mandíbula associada à exposição óssea e presente há cerca de 1 mês. Em sua história médica, relatou o tratamento de uma trombose vascular de retina por meio do uso de bevacizumab 2,5 mg (administração intravítrea), durante os últimos 2 anos. Como tratamento para a exposição óssea, foi realizada curetagem sob anestesia local e o material foi encaminhado para análise histológica. O exame histológico mostrou um fragmento ósseo com ausência de vitalidade e diagnóstico estabelecido com base na associação clínico-patológica foi de ONM associada com o tratamento intravítreo do bevacizumab. O tratamento cirúrgico conservador foi bem sucedido e após 6 meses de acompanhamento clínico o paciente apresentava-se bem, sem sinais de recidiva. Sabe-se que a administração intravítrea empírica do bevacizumab tem se tornado prática cada vez mais comum na oftalmologia e que este medicamento pode atingir a circulação sanguínea após uso intravítreo. Portanto, profissionais da saúde devem estar atentos para o fato de que o uso de bevacizumab, mesmo na forma intravítrea, representa um novo fator de risco para a ONM.

Palavras-chave: Necrose óssea avascular, injeção intravítrea, retina.

Abstract

Bevacizumab is an antibody used as a molecular target therapy to the treatment of a myriad of advanced malignancies. Due to its potent antiangiogenic effect, it has been used as an off-label medicine for the treatment of retina disorders. Local and systemic adverse effects after intravitreal administration have been described and consist of local ocular events such as subconjunctival hemorrhage and systemic effects such as increased blood pressure. Recently, cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) related to chemotherapy using bevacizumab have been described. However, no cases of ONJ after intravitreal administration of bevacizumab have been reported in the literature, thus, the first case of ONJ occurring after intravitreal bevacizumab therapy is presented. A 58-year-old man presented to the Oral Medicine Clinic (OROCENTRO), Piracicaba Dental School, complaining of a painful lesion in his left lingual surface of the mandible for about 1 month. The patient reported a history of retinal vascular thrombosis, treated with bevacizumab 2,5 mg (intravitreal administration) for 2 years. Bone curettage was performed under local anesthesia as treatment and the material was referred for histologic analysis. Histologic examination of the specimen showed necrotic bone and the diagnosis was established as ONJ possibly associated with bevacizumab. After 6 months of follow-up, the patient was stable and did not present signs of recurrence. Bevacizumab has been widely used off-label in ophthalmology and it is able to reach the systemic circulation even after intravitreal administration. Thus, health-related professionals should be aware of the fact that intravitreal bevacizumab represent a new risk factor for ONJ.

Keywords: Osteonecrosis, intravitreal injection, retina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
3. PROPOSIÇÃO	3
4. MATERIAIS E MÉTODOS	3
5. DESCRIÇÃO DA TÉCNICA.....	4
6. DISCUSSÃO	6
7. CONCLUSÃO	8
DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA	9
REFERÊNCIAS.....	11

1. INTRODUÇÃO

O bevacizumab (Avastin®) é um anticorpo recombinante humanizado que tem sido utilizado no tratamento de uma grande variedade de doenças malignas avançadas como parte dos protocolos de terapia alvo molecular em oncologia. Atualmente, algumas alterações da retina e doenças neurovasculares também estão sendo tratadas com este medicamento, ainda que de forma empírica (pois não foram aprovados pelas agências reguladoras de medicamentos e sua eficácia/segurança ainda não foi demonstrada por meio de estudos clínicos), devido à sua aparente segurança, seu baixo custo e sua potente ação anti-angiogênica, tornando-se um medicamento amplamente utilizado na prática da oftalmologia. A utilização anti-neoplásica (administrada por via intravenosa) do bevacizumab está associada com diversos efeitos adversos, incluindo hemorragias e dificuldades de cicatrização. Recentemente, uma série de complicações também tem sido descritas após a administração intravítrea deste medicamento, tais como eventos hemorrágicos oculares locais e efeitos sistêmicos. Existem alguns poucos e recentes relatos de que o uso de bevacizumab intravenoso está associado a casos de osteonecrose da mandíbula (ONM), entretanto, até o momento, nenhum caso de ONM decorrente da administração intravítrea do bevacizumab foi descrito. Portanto, este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo apresentar o primeiro caso clínico da possível associação do uso intravítreo do bevacizumab com a ONM, chamando atenção dos profissionais da saúde para esta nova e contemporânea fonte de osteonecrose em mandíbula e maxila.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O bevacizumab é um anticorpo recombinante humanizado a partir da imunoglobulina G1(149 kDa) que se liga e inibe a atividade biológica de todas as isoformas do fator de crescimento vascular endotelial humano (VEFG) (1). Este medicamento tem sido utilizado para o tratamento de uma variedade de doenças malignas avançadas, incluindo carcinoma de cólon metastático e carcinoma pulmonar (variantes células não pequenas). Recentemente, algumas alterações da retina e de doenças neurovasculares estão sendo tratadas com este medicamento de modo empírico, já que o uso do bevacizumab não foi testado clinicamente para o tratamento destas condições. Esta indicação empírica é realizada com base na sua segurança à curto prazo e seu baixo custo, fato que tornou o bevacizumab uma medicação amplamente utilizada na oftalmologia (2-4).

A sua utilização anti-neoplásica tem sido relacionada com uma série de efeitos adversos, tais como a hipertensão arterial sistêmica, a proteinúria; hemorragia branda a moderada, complicações na cicatrização de feridas, eventos tromboembólicos e atraso na cicatrização de feridas (5-6). Efeitos adversos depois da administração intravítrea também foram recentemente descritos e consistem em eventos oculares locais tais como hemorragia subconjutival e efeitos sistêmicos como aumento da pressão arterial (7).

O primeiro caso de ONM causada pelo tratamento utilizando bevacizumab foi relatado em 2008 (8). Existem apenas outros 4 casos publicados na literatura médica relatando ONM relacionada com o uso do bevacizumab (Tabela 1) (6,8,9). Até o presente momento, nenhum caso de ONM associado à administração intravítrea de bevacizumab foi relatado na literatura nacional ou internacional. Portanto, apresentamos aqui o primeiro caso de ONM que ocorreu após a utilização intravítrea de bevacizumab.

3. PROPOSIÇÃO

Este trabalho de conclusão de curso se propõe a descrever o primeiro caso clínico que ampara uma possível relação entre a administração intravítrea do bevacizumab e a ocorrência da osteonecrose em mandíbula.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho de conclusão de curso se concentra na problemática do caso clínico publicado por Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR e Jorge J em: “Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab”, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012 Mar; 70 (3): 632-5 (Anexo1).

O paciente em questão foi atendido na clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (OROCENTRO), Universidade Estadual de Campinas e tratado por meio de uma curetagem óssea simples, sob o uso de anestesia local. Durante o tratamento, o paciente fez uso de Clindamicina (300 mg a cada 8 horas, uso interno, via oral) em associação com bochechos de digluconato de clorexidina 0,12% (a cada 12 horas), durante 1 semana. O material obtido na curetagem foi encaminhado para análise histológica no Laboratório de Patologia Oral da mesma instituição, onde foi submetido a processamento histológico para coloração por meio da técnica da hematoxilina e eosina.

5. DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

Um homem de 58 anos de idade compareceu à Clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (OROCENTRO), Universidade de Campinas (Piracicaba, São Paulo, Brasil) se queixando de uma lesão sintomática na mandíbula do lado esquerdo presente há cerca de 1 mês. Sua história médica incluiu hipertensão arterial controlada (há aproximadamente 10 anos) e gota. O paciente também relatou uma história de trombose vascular na retina, tratada com bevacizumab 2,5 mg (administração intravítrea), durante os últimos 2 anos. Ele negou qualquer tratamento dentário recente, incluindo extrações ou qualquer outro evento traumático na região bucal, negou história de lesão oral maligna, radioterapia em cabeça e pescoço, uso de bifosfonatos ou terapia em longo prazo com corticoesteroides.

Foi realizada uma radiografia panorâmica de mandíbula que não identificou nenhuma alteração óssea significativa na região afetada. Durante o exame clínico intrabucal foi observada uma discreta área de exposição óssea com aparência necrótica de 0,5 x 0,5 cm na mucosa alveolar da face lingual posterior da mandíbula esquerda (Figura 1A). A mucosa circunjacente estava aparentemente normal e não havia sangramento nem sinais de infecção, entretanto, a lesão estava associada com dor ao toque. O teste de vitalidade pulpar foi positivo no dente adjacente localizado na região da exposição óssea. A sondagem periodontal estava dentro dos limites fisiológicos e não havia nenhum sinal de doença periodontal ou outros processos infecciosos locais. O exame radiográfico periapical mostrou ausência de lesão periapical ou periodontal e mostrou integridade das restaurações e na lâmina dura do dente associado.

O diagnóstico diferencial clínico incluiu exposição traumática, osteomielite e osteonecrose; entretanto, não houve nenhum sinal ou história de evento traumático e a primeira hipótese foi descartada. Foi realizada curetagem óssea baseada no diagnóstico clínico e o material foi encaminhado para análise histológica. Clindamicina (300mg a cada 8 horas, via oral) foi administrada juntamente com bochecho de digluconato de clorexidina 0,12% sem álcool, durante 7 dias.

O exame histológico do espécime mostrou fragmento ósseo com ausência de vitalidade e necrose óssea com um padrão de osso “roído por traça” e cercado por

colônias de bactérias (Figura 2). O diagnóstico final foi estabelecido por meio de uma associação clínico-patológica como ONM associada com o uso intravítreo de bevacizumab.

O paciente retornou 1 semana após a curetagem óssea, apresentando melhora do quadro clínico e alívio significativo da dor em mandíbula. No entanto, ainda foi relatado desconforto e o regime de antibiótico associado com colutório foi mantido por mais uma semana. No seu retorno uma semana depois, o paciente não apresentou sinais de infecção ou dor e a área de necrose óssea mostrou cicatrização avançada. Após mais uma semana, o paciente retornou com a área completamente cicatrizada (Figura 1B). Depois de 6 meses de acompanhamento clínico no OROCENTRO, o paciente apresentava-se estável e sem sinais de recidiva.

6. DISCUSSÃO

O Bevacizumab foi originalmente aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América para uso em pacientes com câncer colorretal metastático e recebeu aprovação adicional para uso em pacientes com câncer de pulmão do tipo não pequena células bem como para pacientes com câncer de mama metastático (sendo que esta última aprovação para os tumores de mama foi recentemente revogada pelo FDA, tendo em vista os efeitos colaterais do medicamento e a falta de evidência na melhora da sobrevida das pacientes avaliadas por meio de diversos ensaios clínicos) (1). No entanto, ele tem sido amplamente utilizado para o tratamento de aflições de retina humana, principalmente degeneração macular e trombose venosa da retina (10,11). Atualmente, mais de 150 estudos foram publicados a respeito da segurança das injeções intravítreas de bevacizumab e embora tenha sido utilizada desde 2005, essa administração ainda é considerada empírica (12).

Foram relatados efeitos adversos da administração intravítrea de bevacizumab tais como abrasão da córnea, lesão da lente, endoftalmite, descolamento da retina, inflamação ou uveíte, progressão de catarata, perda aguda da visão, oclusão da artéria central da retina, hemorragia subretinal, pigmentação da retina, fissuras epiteliais, elevação da pressão arterial, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e morte, a prevalência desses efeitos não foi maior que 0,21% (12). No entanto, parece que quando administrado de modo intravítreo, o bevacizumab tem uma meia-vida maior, local e sistemicamente, do que outros medicamentos (13,14). Um estudo realizado com macacos cynomolgus mostrou que o bevacizumab pode atingir a circulação sistêmica, sendo capaz de atravessar a barreira hemato-retiana pouco depois da injeção em níveis decrescentes, lentamente após sua aplicação (15). Outra pesquisa indicou que a injeção intravítrea de bevacizumab mantém as concentrações que produzem uma inibição de 50% de VEGF no humor vítreo durante um tempo de 78 dias após a administração de uma dose de 1,25 mg (16).

Devido ao fato do medicamento poder atingir a circulação sistêmica após injeções intravítreas, conjectura-se que a ONM causado por bevacizumab pode estar relacionado com este tipo de administração (6,8,9). As evidências recentes

sugerem que ainda são necessários estudos adicionais para determinar uma concentração segura para ser administrada aos pacientes de modo a minimizar os efeitos locais e sistêmicos e estabelecer um protocolo para administração intravítrea segura do bevacizumab.

Casos de ONM causada após a administração de bevacizumab têm sido relatados na literatura desde 2008 (8) e atualmente consistem em 4 casos (6,8,9) publicados em periódicos médicos de alto impacto científico. Foi publicada uma grande e recente série de casos que relatou a associação de outras drogas anti-angiogênicas – entre elas o bevacizumab e os bifosfonatos – com o risco aumentado para o desenvolvimento da ONM (17,18). Todos os casos publicados de ONM até a presente data relataram a ocorrência da ONM após a terapia intra-venosa com bevacizumab para controle de tumores malignos. Este é o primeiro relato de caso de ONM após administração intravítrea de bevacizumab. Apesar de seu uso empírico, o bevacizumab vem sendo cada vez mais utilizado em diversos países para o tratamento de doenças oculares (3) e é atualmente considerado o medicamento mais comumente prescrito e utilizado na área da oftalmologia (19), dado que valoriza a necessidade da difusão do conhecimento gerado pelo presente trabalho.

A ONM é uma doença associada a importante morbidade quando não diagnosticada precocemente e tratada de modo apropriado. Os principais fatores de risco para a ONM são a radioterapia em cabeça e pescoço, o uso de bifosfonatos e a corticoterapia sistêmica crônica. Entretanto, aparentemente, a evolução dos protocolos de tratamento oncológico tem aumentado o número de terapias que podem ocasionar ONM, entre elas o uso intravenoso do bevacizumab (20-23). Os resultados apresentados neste trabalho sugerem que o uso intravítreo do bevacizumab também deve ser incluído nesta lista de medicamentos potencialmente causadores de ONM e que os profissionais da saúde, sobretudo, os cirurgiões-dentistas precisa conhecer esta nova fonte de ONM para que estejam preparados para fornecer orientações aos pacientes, diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

7. CONCLUSÃO

O paciente em questão não tinha histórico de terapia com bisfosfonatos e não apresentou nenhum dos outros fatores de risco conhecidos para a ONM. Embora a possibilidade de osteonecrose espontânea não possa ser completamente refutada, a história médica do paciente em questão, a presença da terapia com bevacizumab e os casos semelhantes recentemente relatando ONM associada ao uso intravenoso de bevacizumab, dão subsídio para que se possa sugerir a relação causal entre esses dois eventos (uso intravítreo do bevacizumab e a ONM). A necessidade de relatos de novos casos, bem como de estudos clínicos e epidemiológicos é importante para a confirmação desta associação. Tendo em vista o fato da etiologia e da patogênese da ONM associada a medicamentos ser ainda pouco conhecida, é importante que os cirurgiões-dentistas tenham conhecimento da associação de alguns anti-angiogênicos - como o bevacizumab - com a ONM, não apenas após o tratamento antineoplásico, mas também como consequência de sua aplicação intravítrea.

DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

Figura 1 A

Área de exposição óssea do lado esquerdo na face posterior lingual da mandíbula.



Figura 1 B

Área afetada completamente cicatrizada e recoberta por mucosa normal, 1 mês após a curetagem óssea.



REFERÊNCIAS

1. Bressler SB: Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116:S1, 2009
2. Rosenfeld PJ: Intravitreal Avastin: The low cost alternative to Lucentis? *Am J Ophthalmol* 142:141, 2006
3. Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, et al: Bevacizumab for ocular neovascular diseases: A systematic review. *São Paulo Med J* 127:84, 2009
4. Marrs J, Zubal BA: Oncology nursing in a new era: Optimizing treatment with bevacizumab. *Clin J Oncol Nurs* 13:564, 2009
5. Shih T, Lindley C: Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 28:1779, 2006
6. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, et al: Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22: 1121, 2009
7. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al: Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:81, 2008
8. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, et al: Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 20:4037, 2008
9. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, et al: Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 19:2091, 2008
10. Hou J, Tao Y, Jiang YR, et al: Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: A matched study. *Chin Med J (Engl)* 122:2695, 2009
11. Lim JY, Lee SY, Kim JG, et al: Intravitreal bevacizumab alone versus in combination with photodynamic therapy for the treatment of neovascular maculopathy in patients aged 50 years or older: 1-year results of a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol*, 2010, doi: 10.1111/j 1755-3768.2009. 01841 .x

12. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The International intravitreal bevacizumab Safety Survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90:1344, 2006
13. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al: Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 27:536, 1999
14. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333:328, 2005
15. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2814, 2007
16. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al: Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 115:1750, 2008
17. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al: Combination of biphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76:209, 2009
18. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122:181, 2010
19. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, et al: Off-label use of bevacizumab on the treatment of age-related macular degeneration: What is the evidence? *Drugs Aging* 26:295, 2009
20. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C: Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support. J Palliat Care* 4:200, 2010
21. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, et al: The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma* 36:77, 1999

22. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2:7, 2006
23. Assael LA: How new knowledge sounds: Developing a contemporary understanding of osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 68:957, 2010

APÊNDICE 1

Tabela 1: Casos relatados de osteonecrose da mandíbula relacionada com Bevacizumab

Referência	Idade (anos)	Gênero	Diagnóstico	Tratamento	Local Osteonecrose	Fator Dental Predisponente
Estilo et al ⁸ (2008)	51	Feminino	Carcinoma ductal de mama (?)	Mastectomy, doxorubicin, cyclophosphamide, letrozole, albumin-bound nanoparticle paclitaxel, chest wall radiation, capecitabine, and bevacizumab	Lingual da mandíbula	Nenhum
Estilo et al ⁸ (2008)	33	Feminino	Glioblastoma multiforme (cérebro)	Surgical resection, radiation therapy, temozolomide, and bevacizumab	Buccal mandible (?)	Nenhum
Greuter et al ⁹ (2008)	63	Feminino	Câncer de mama	Liposomal doxorubicin and bevacizumab	Maxila	Extração dentária
Serra et al ⁶ (2009)	NA (middle-aged)	Masculino	Câncer de pulmão	Pneumonectomy, lymph node ablation, and bevacizumab	Mandíbula	Extração dentária

ANEXO 1



Faculdade de Odontologia de Piracicaba
UNICAMP

OF. CEP/FOP N.º 014/2012

lcfpr/JJJ

Piracicaba, 08 de outubro de 2012.

Ao Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas
DD Coordenador de Graduação
FOP/UNICAMP

Prezado Professor,

Informo que o protocolo **“Osteonecrose em mandíbula associada ao uso intravítreo de Bevacizumab”**, realizado como TCC pela aluna **Juliana Pucci de Moraes** e orientado pelo Prof. Dr. **Allan Roger dos Santos Silva**, está em análise neste comitê e deverá ser votado na próxima reunião ordinária. Considerando o estado do protocolo e a característica do mesmo, por ser relato de caso, há grandes chances de aprovação. Colocamo-nos a disposição para qualquer informação adicional que julgar necessária.

Cordialmente,

Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior

Coordenador

Osteonecrosis After Administration of Intravitreal Bevacizumab

Renato Nicolás Hopp, DDS, MSc,* Juliana Pucci,†

Alan Roger Santos-Silva, DDS, MSc, PhD,‡ and

Jacks Jorge, DDS, MSc, PhD§

Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal immunoglobulin G1 antibody (149 kDa) that binds to and inhibits the biologic activity of all isoforms of human vascular endothelial growth factor.¹ It has been used for the treatment of a myriad of malignancies, including metastatic colon and nonsmall cell lung cancers. Retinal afflictions and neovascular diseases are currently being treated with this medication, a therapy performed as an off-label use based on its short-term safety and low cost, turning bevacizumab into a widely used medication in ophthalmology.²⁻⁴

Its antineoplastic use has been related to a series of adverse effects such as hypertension, proteinuria; mild to moderate hemorrhage, wound-healing complications, thromboembolic events, and impaired wound healing.^{3,6} Adverse effects after intravitreal administration have also been described and consist of local ocular events such as subconjunctival hemorrhage and systemic effects such as increased blood pressure.⁷

Cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) related to chemotherapy using bevacizumab were first described in 2008.⁸ To the best of the present investigators' knowledge, there are only 4 reports published in the medical literature reporting jaw bone osteonecrosis related to bevacizumab (Table 1).^{6,8,9} No cases of ONJ after intravitreal administration of bevacizumab for treatment of ocular ailments have been reported in the literature. A case of ONJ occurring after intravitreal bevacizumab therapy is presented.

Report of a Case

A 58-year-old man presented to the Oral Medicine Clinic, Piracicaba Dental School, Campinas State University (Piracicaba, São Paulo, Brazil) complaining of a painful lesion on the left lingual surface of the mandible for about 1 month. His medical history included controlled arterial hypertension and gout. The patient reported a history of retinal vascular thrombosis, treated with bevacizumab 2.5 mg (intravitreal administration) for the previous 2 years. He denied any recent dental treatment, including tooth extractions or other traumatic events, history of oral malignant lesions, use of bisphosphonates, or long-term steroid therapy.

At clinical examination, a 0.5- × 0.5-cm area of bone exposure with necrotic appearance was observed (Fig 1A). Circumjacent mucosa appeared normal and there was neither bleeding nor evidence of infection. Pulp vitality test was positive for teeth in the area and for adjacent teeth. Periodontal probing was within normal physiologic limits and there was no sign of periodontal disease or other infectious processes. Radiographic examination presented an absence of periapical or periodontal afflictions and showed integrity of restorations and lamina dura.

The differential diagnosis included traumatic exposure, osteomyelitis, and osteonecrosis; however, there were no signs or history of traumatic events and the first hypothesis was discarded. Bone curettage was performed based on clinical diagnosis and the material was referred for histologic analysis. Clindamycin (300 mg every 8 hours) was administered in addition to 0.12% chlorhexidine mouthwash for 7 days.

Histologic examination of the specimen showed necrotic bone with a "moth-eaten" pattern, surrounded by bacterial colonies (Fig 2). Diagnosis was established as ONJ possibly associated to bevacizumab.

The patient returned 1 week after the first visit presenting overall improvement with decreased pain. Nevertheless, discomfort was still reported, and the antibiotic regimen associated with the mouthwashes was sustained for another week. At his return 1 week later, patient showed no signs of infection or pain, and the area was almost completely healed. Another week later the patient returned with the affected area completely healed (Fig 1B). After 6 months of follow-up, the patient was stable and did not present signs of recurrence.

Discussion

Bevacizumab was originally approved by the US Food and Drug Administration for use in patients with metastatic colorectal cancer and has received additional approval for use in patients with nonsmall cell

Received from the Department of Oral Diagnosis, Piracicaba Dental School, Campinas State University, Piracicaba, São Paulo, Brazil.

*PhD Student.

†Undergraduate Dental Student.

‡Assistant Professor.

§Associate Professor.

Address correspondence and reprint requests to Dr Hopp: Avenida Lindeira, 901, Osasco, Piracicaba, SP, Brazil 13414-903; e-mail: renhopp@gmail.com

© 2011 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

0278-2291/11/\$30.00/0

doi:10.1016/j.joms.2011.02.104

Table 1. PREVIOUSLY REPORTED CASES OF JAW BONE OSTEO NECROSIS RELATED TO BEVACIZUMAB

Reference	Age (yr)	Gender	Diagnosis	Treatment	Osteonecrosis Site	Dental Predisposing Factor
Bello et al ⁸ (2008)	51	Female	Breast ductal carcinoma	Mastectomy, doxorubicin, cyclophosphamide, letrazole, albumin-bound lipoparticle paclitaxel, chest wall radiation, caprectabine, and bevacizumab	Lingual mandible	None
Bello et al ⁸ (2008)	33	Female	Glioblastoma multiforme (brain)	Surgical resection, radiation therapy, temozolomide, and bevacizumab	Buccal mandible	None
Genster et al ⁹ (2008)	63	Female	Breast cancer	Liposomal doxorubicin and bevacizumab	Maxilla	Tooth extraction
Serra et al ⁶ (2009)	NA (middle-aged)	Male	Lung cancer	Pneumonectomy, lymph node ablation, and bevacizumab	Mandible	Tooth extraction

Abbreviation: NA, not available.

Hopp et al. Osteonecrosis After Intravitreal Bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2011.

FIGURE 1. A, Area of bone exposure in left posterior lingual mandible. B, Affected area completely healed and covered by normal overlying mucosa 1 month after bone curettage.

Hopp et al. Osteonecrosis After Intravitreal Bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2011.

lung cancer and those with metastatic breast cancer.¹ However, it has been widely used to treat human retinal afflictions, especially macular degeneration and retinal vein thrombosis.^{10,11} Currently, more than 150 studies regarding the safety of intravitreal bevacizumab injections have been published, and although it has been performed since 2005, this administration is still considered off-label.¹²

Adverse effects of intravitreal administration of bevacizumab have been reported, such as corneal abrasion, lens injury, endophthalmitis, retinal detachment, inflammation or uveitis, cataract progression, acute vision loss, central retinal artery occlusion, subretinal hemorrhage, retinal pigment epithelium tears, blood pressure elevation, transient ischemic attack, cerebrovascular accident, and death, with none of these effects a prevalence higher than 0.21%.¹² However, it seems that when administered intravitreally, bevacizumab has a longer half-life than other medica-

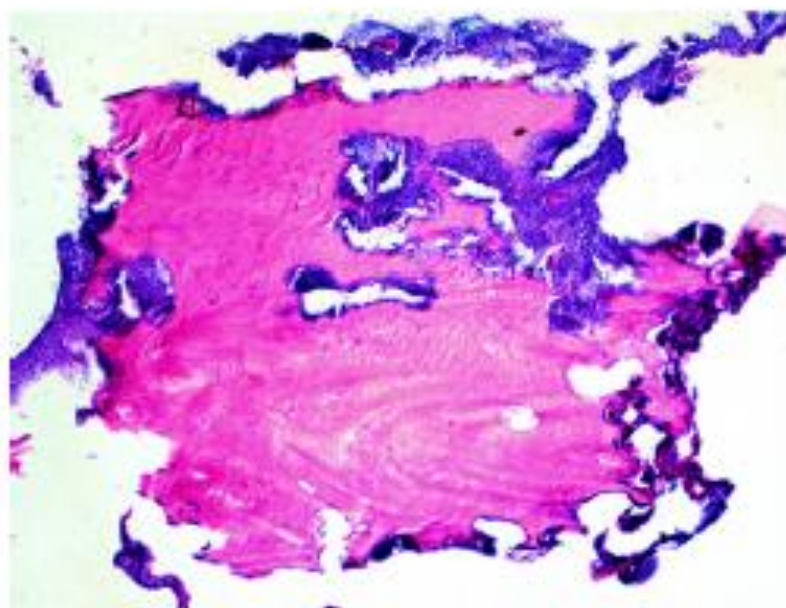


FIGURE 2. Low-power view exhibiting devitalized necrotic bone displaying a "moth-eaten" pattern and surrounded by bacterial colonies (hematoxylin and eosin stain; magnification, $\times 25$).

Hopp et al. Osteonecrosis After Intravitreal Bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011.

tions locally and systemically.^{13,14} A study in cynomolgus monkeys reported that bevacizumab can reach the systemic circulation, being able to cross the blood-retinal barrier shortly after injection with levels decreasing slowly thereafter.¹⁵ Other research has stated that intravitreal injections of bevacizumab maintain concentrations that produce 50% inhibition of vascular endothelial growth factor in human vitreous humor for as long as 78 days after administration of a 1.25-mg dose.¹⁶ Because the medication can reach the systemic circulation after intravitreal injections, the known effect of ONJ caused by bevacizumab may be related to this type of administration.^{6,8,9} Studies are necessary to determine the concentration that would be safe to administer to patients to minimize local and systemic events and establish a protocol for intravitreal administrations of this medication.

Cases of osteonecrosis after administration of bevacizumab have been reported in the literature since 2008⁸ and currently consist of 4 cases.^{6,8,9} Large series have been published on the association of antiangiogenic agents—such as bevacizumab—and bisphosphonates.^{17,18} However, all cases published to the present date have reported ONJ after bevacizumab therapy for malignant lesions. To the best of the present investigators' knowledge, this is the first case report to address ONJ occurring after intravitreal administration of bevacizumab. Despite its off-label use, bevacizumab has been used for the treatment of oc-

ular ailments in several countries,⁷ and it is currently among the most commonly used medications in ophthalmology.¹⁹

Well-established causes of ONJ in the literature include bisphosphonate use, long-term corticosteroid therapy, chemotherapy, radiotherapy, trauma, infection, cancer, and spontaneous osteonecrosis.²⁰⁻²² The present patient had no history of bisphosphonate therapy or steroid treatments. Although the possibility of spontaneous osteonecrosis cannot be ruled out, based on the patient's history of bevacizumab therapy and previously reported cases of bevacizumab-related ONJ, a possible relation between these 2 events gains strength.

The need for further case reports and larger epidemiologic and etiologic studies is endorsed because 1 case is not enough to confirm such a relation. As the complex etiology and pathogenesis of ONJ continue to build,²³ it is important to note that ONJ can occur not only after antineoplastic but also after intravitreal application of antiangiogenic agents such as bevacizumab. Thus, further studies are needed to confirm intravitreal bevacizumab therapy as an etiologic factor for ONJ.

References

1. Brucker SJ. Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116:51, 2009

2. Rosenfeld PJ: Intravitreal Avastin: The low cost alternative to Lucentis? *Am J Ophthalmol* 142:141, 2006
3. Andreola RL, Puga ML, Delfort Junior R, et al: Bevacizumab for ocular neovascular diseases: A systematic review. *Sao Paulo Med J* 127:84, 2009
4. Marrs J, Zuhd RA: Oncology nursing in a new era: Optimizing treatment with bevacizumab. *Clin J Oncol Nurs* 13:564, 2009
5. Shih T, Lindley C: Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 28:1779, 2006
6. Serra F, Paolantonio M, Spoto G, et al: Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22:1121, 2009
7. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al: Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Gratias Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:81, 2008
8. Bello CL, Fornier M, Farooki A, et al: Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 26:4037, 2008
9. Grouer S, Schmid F, Rahstaller T, et al: Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 19:2091, 2008
10. Hou J, Tao Y, Jiang YR, et al: Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: A matched study. *Chin Med J (Engl)* 122:2698, 2009
11. Lim JY, Lee SY, Kim JG, et al: Intravitreal bevacizumab alone versus in combination with photodynamic therapy for the treatment of neovascular maculopathy in patients aged 50 years or older: 1-year results of a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol*, 2010, doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01841.x
12. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The International Intravitreal bevacizumab Safety Survey: Using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90:1344, 2006
13. Mordenti J, Cathbertson RA, Ferrara N, et al: Comparisons of the intramuscular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 27:536, 1999
14. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333:828, 2005
15. Heikhuschik P, Fleitz H, Holmeister S, et al: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2814, 2007
16. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al: Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factorA in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 115:1750, 2008
17. Christodoulou C, Perera A, Klorian G, et al: Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76:209, 2009
18. Guarnieri V, Miles D, Robert N, et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122:181, 2010
19. Ziemssen F, Grehn U, Baris-Schmidt KU, et al: Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: What is the evidence? *Drugs Aging* 26:299, 2009
20. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C: Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support J Palliat Care* 4:200, 2010
21. Miral R, Chang C, Grossman A, et al: The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma* 36:77, 1999
22. Ruggiero S, Grolow J, Marx RJ, et al: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 27, 2006
23. Assou LA: How new knowledge sounds: Developing a contemporary understanding of osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 68:957, 2010