

ANDREA PAOLA ZEA LOAIZA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
BISFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA**

CAMPINAS

2023

ANDREA PAOLA ZEA LOAIZA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
BISFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA**

Monografia apresentada a Faculdade São Leopoldo Mandic, como requisito para obtenção do título de Especialista em Implantodontia

Orientador(a): Prof. Dra. Regiane Arraes Amado.

CAMPINAS

2023

Apresentação da Monografia em 26/09/2023 ao curso de Especialização em Implantodontia.

Coordenador: Prof. Dr. Henrique Smanio Neto.

Orientador: Prof. Dra. Regiane Arraes Amado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso criador.

A minha família, obrigada pelo apoio, paciência e por acreditarem em mim.
Vocês são o pilar da minha vida.

Aos professores Maurício Passarinho e Regiane Arraes Amado por tudo o apoio e suporte ao longo da pós-graduação, tenho muita admiração e respeito. Muito obrigada por tudo.

A minha orientadora Prof. Regiane Arraes Amado pelos ensinamentos e a ajuda constante

E a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização desse trabalho, muito grata.

Epígrafe

*O futuro pertence àqueles que acreditam
na beleza de seus sonhos.*

Eleanor Roosevelt, 2005.

RESUMO

As drogas antirreabsortivas, como bisfosfonatos e denosumabe, são uma importante classe de drogas utilizadas no tratamento de uma grande variedade de doenças, desde osteoporose até mieloma múltiplo. Infelizmente, eles também estão associados a um efeito colateral raro, mas devastador: osteonecrose dos maxilares relacionada a drogas (MRONJ). Espera-se que a MRONJ se torne um problema clínico crescente devido ao envelhecimento da população e ao número crescente de pacientes que necessitam de agentes antirreabsortivos. O conhecimento da ONM e a eliminação dos fatores de risco orais e odontológicos antes do início da terapia antirreabsortiva (RA) são fundamentais para reduzir a incidência de ONM.

Palavras-chave: Osteonecrose, Bisfosfonatos, Osteonecrose dos maxilares, Antiangiogênicos

ABSTRACT

Antiresorptive drugs, such as bisphosphonates and denosumab, are an important class of drugs used in the treatment of a wide variety of diseases, from osteoporosis to multiple myeloma. Unfortunately, they are also associated with a rare but devastating side effect: drug-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). MRONJ is expected to become a growing clinical problem due to the aging population and increasing number of patients requiring antiresorptive agents. Knowledge of ONJ and elimination of oral and dental risk factors prior to initiation of antiresorptive therapy (AR) are critical to reduce the incidence of ONJ.

Keywords: Osteonecrosis, Bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaws, Antiangiogenic.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BP	- BISPHOSPHONATES
AON	- AVASCULAR NECROSIS
MRONJ	- MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW
BRONJ	- BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW
AAOMS	-THE AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL MAXILLOFACIAL SURGEONS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	11
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 OSSEOINTEGRAÇÃO	12
3.2 OSTEONECROSE	13
3.3 BISFOSFONATOS	15
3.4 FATORES DE RISCO.....	18
3.5 TRATAMENTO	19
3.5.1 TRATAMENTO CONSERVADORA	20
3.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO	22
3.6 CONSIDERAÇÕES E PREVENÇÕES	23
4 DISCUSSÃO	26
5 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A Osseointegração é definida como uma conexão entre o osso vivo e a superfície do implante de forma estável e funcional. Isso envolve a ancoragem do implante formando tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante (Javesh et al., 2015).

Os bisfosfonatos são moléculas semelhantes aos pirofosfatos que tem sido usada desde a década de 1960 na prevenção e tratamento de osteoporose. Os novos e mais eficazes BP amino são usados principalmente para tratar doença de Paget, mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcemia maligna associada. O uso dessas drogas tem aumentado progressivamente, o que explica a maior incidência de complicações associadas. Os primeiros efeitos colaterais dos bisfosfonatos foram descritos em 1996 por de Groen (Groen et al., 1996).

A osteonecrose, também conhecida como necrose avascular óssea (AON) é uma condição degenerativa causada pela perda do suprimento sanguíneo, devido à toxicidade direta nos tecidos ósseos causada pela quimioterapia, radioterapia, dano térmico, tabagismo e na última década com o aparecimento de drogas como bisfosfonatos (BP), denosumab e drogas antiangiogênicas (Singar et al., 2020).

Estudos concordam que a administração tanto de BP quanto de denosumabe está associada à ocorrência de MRONJ. Casos de MRONJ também foram relatados após a administração de agentes antiangiogênicos ou quimioterápicos, sem necessariamente administração simultânea de agentes antirreabsortivos (Eleutherakis – Papaiakovou et al., 2017).

2 PROPOSIÇÃO

Esse estudo tem como objetivo esclarecer o que é osteonecrose dos maxilares e como o uso de bisfosfonatos pode afetar os implantes dentários.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Osseointegração

A Osseointegração é definida como uma conexão entre o osso vivo e a superfície do implante de forma estável e funcional. Isso envolve a ancoragem do implante formando tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante (Javesh et al., 2015).

Esse contato direto entre a superfície do implante e o osso é decisivo para o sucesso do implante, pois diminui o risco de falha, melhora a estabilidade e favorece a longevidade do implante. Para melhorar a Osseointegração, é possível alterar a rugosidade da superfície do implante (Albrektsson et al., 2019).

Ao longo dos anos, estudos têm sido realizados para encontrar o material mais adequado para a composição dos implantes e o conseqüente sucesso ou fracasso de sua Osseointegração. Os implantes de titânio mais estudados cientificamente e, mais recentemente, surgiram pesquisas e comparações com o material de zircônio. De acordo com (Hanawa 2020) o titânio tem demonstrado excelente biocompatibilidade, resistência à corrosão e alta tenacidade à fratura com base em alta resistência e alongamento. Em comparação com o titânio, a zircônia relatou redução significativa na formação de biofilme bacteriano e aumento da microcirculação nos tecidos moles peri-implantares. Quanto aos tecidos moles peri-implantares, ambos os materiais têm propriedades de integração semelhantes. No entanto, o titânio parece ter um processo de Osseointegração inicial mais rápido em

comparação com a zircônia. Taxas de sobrevida de mais de 96% foram relatadas para implantes de titânio com superfícies microrrugosas após 10 anos de seguimento (Fernandez et al., 2022).

3.2 Osteonecrose

A osteonecrose, também conhecida como necrose avascular óssea (AON) é uma condição degenerativa causada pela perda do suprimento sanguíneo, devido à toxicidade direta nos tecidos ósseos causada pela quimioterapia, radioterapia, dano térmico, tabagismo e na última década com o aparecimento de drogas como bisfosfonatos (BF), denosumab e drogas antiangiogênicas (Singar et al., 2020).

Osteonecrose refere-se a várias condições que levam ao dano ósseo e sua ruptura. As causas da osteonecrose podem ser diferentes e ocorrer em diferentes ossos do corpo. A osteonecrose avascular está associada à perda parcial ou completa do suprimento sanguíneo e ocorre mais frequentemente no fêmur (Pavelka et al., 2000).

Um novo tipo de osteonecrose foi descrito em 2003, e refere-se à necrose do osso maxilar associada ao uso de drogas bisfosfonadas. Outros tipos de drogas também podem causar osteonecrose, além dos bisfosfonatos (Reid et al., 2009).

A osteonecrose da mandíbula relacionada a drogas (MRONJ) é uma condição potencialmente grave que pode afetar drasticamente a função mastigatória, a fala e a deglutição, afetando negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal do paciente. A MRONJ é caracterizada por osso mandibular necrótico que não cicatriza em pacientes em terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica atual ou prévia sem radioterapia prévia na região da cabeça ou pescoço (Ruggiero et al., 2014).

A osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos tem sido relatada desde a década de 2000 e demonstrou afetar negativamente a qualidade de vida, causando morbidade significativa nos pacientes afetados. Após o denosumab foi aprovado para o tratamento da osteoporose e doença nos casos de osso metastático, casos de osteonecrose da mandíbula foram identificados e definidos como osteonecrose da mandíbula relacionada ao denosumab. Outra droga associada à osteonecrose é o sunitinibe, um inibidor de tirosina quinase multialvo com potente efeito antitumoral que é usado em quimioterapia de segunda e primeira linha em carcinoma de células renais (Lima et al., 2019) (Owosho et al., 2016).

A MRONJ ocorre exclusivamente em mandíbula e maxila, e teorias tentam explicar este fato baseados na remodelação óssea alterada ou supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade dos bisfosfonatos nos tecidos moles e inflamação ou infecção (Ruggiero et al., 2014).

3.3 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos, sintetizados pela primeira vez na Alemanha em 1865 e utilizados para fins industriais como agentes anti-incrustantes, são hoje um importante medicamento prescrito por oncologistas, geriatras, reumatologistas e hematologistas.

Os bisfosfonatos são moléculas semelhantes aos pirofosfatos que tem sido usada desde a década de 1960 na prevenção e tratamento de osteoporose. Os novos e mais eficazes BP amino são usados principalmente para tratar doença de Paget, mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcemia maligna associada. O uso dessas drogas tem aumentado progressivamente, o que explica a maior incidência de complicações associadas.

Os primeiros efeitos colaterais dos bisfosfonatos foram descritos em 1996 por de Groen (Groen et al., 1966).

Embora tenha sido observado em 2001 que houve um aumento nos encaminhamentos para dor mandibular e úlceras que não cicatrizavam, foi somente em 2003 que Marx relatou os primeiros casos de osteonecrose relacionada ao bisfosfonatos. Identificaram 36 pacientes com exposição óssea dolorosa na mandíbula ou maxila; Todos os pacientes estavam recebendo uma forma de medicação com bisfosfonatos. Vários relatos de casos adicionais rapidamente se seguiram, e a osteonecrose da mandíbula tornou-se um efeito colateral reconhecido do tratamento com bisfosfonatos: osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonatos (BRONJ). (Ruggiero et al., 2004) (Migliorati et al., 2003).

O efeito colateral mais comum dessas novas drogas é a osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ), que afeta mais frequentemente a mandíbula, presumivelmente favorecida pela vascularização particular desse segmento ósseo. O BRONJ foi descrito pela primeira vez por Marx. (Marx et al., 2003).

Em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) substituiu o termo "osteonecrose associada a bisfosfonatos" (BRONJ) por "osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos" (MRONJ) para incluir casos de pacientes tratados com denosumab e aqueles surgidos após a administração de drogas antiangiogênicas e terapias-alvo. (Fusco et al., 2016).

A classificação das drogas envolvidas na etiopatogenia da MRONJ pertencem a duas categorias principais: antirreabsortivas e antiangiogênicas. Os medicamentos antirreabsortivos incluem bisfosfonatos (BP) e denosumabe; e entre as drogas antiangiogênicas estão: bevacizumabe, sunitinibe, everolimo, talidomida, aflibercepte.² (Di Fede et al., 2018).

Os critérios para definição de uma osteonecrose dos maxilares foram descritos em 2009 pela AAOMS, sendo necessário o paciente estar em uso ou ter utilizado agentes antireabsortivos ou antiangiogênicos. Outra condição é estar com osso exposto ou fistula intra oral ou extra oral na região maxilofacial, por um período maior a 8 semanas. A última condição é não ter histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço ou metastase nas regiões de maxila e mandíbula.

Embora alguns relatos mostrem que a MRONJ pode se desenvolver espontaneamente sem uma causa inicial clara, muitos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de MRONJ, como a administração intravenosa de

bisfosfonatos, a frequência de administração, doses mais altas por administração e a duração da administração do medicamento (Mc Growan et al., 2018).

Os critérios diagnósticos são importantes, pois a osteonecrose pode ser diferencialmente confundida com outras condições, como osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, lesões periapicais e disfunções da articulação temporomandibular (Ruggiero et al., 2014).

Os bisfosfonatos por via oral, possuem indicação para casos de pacientes com osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, doença óssea metastática e mieloma múltiplo, entre outros. A absorção intestinal é baixa, com biodisponibilidade baixa de 1% da dose que for administrada, variando de 30 minutos a 2 horas; No entanto, uma vez incorporados ao tecido ósseo, podem persistir por mais de 10 anos. Essa característica constitui uma variável determinante para seu poder residual. A osteonecrose é um efeito colateral grave do uso dos BP (Fusco et al., 2016).

Os Bisfosfonatos administrados por via intravenosa tem sua utilização para os casos de câncer, hipercalcemia maligna, metástases ósseas, manejo do mieloma múltiplo, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer de próstata (Ruggiero et al., 2014).

Uma das complicações de uso dos bisfosfonatos orais e intravenosos é a osteonecrose dos maxilares que possa ser notada pela radiografia periapical, panorâmica ou tomografia, e torna-se mais perceptível com o desenvolver da MRONJ (Fantasia et al., 2009).

Uma publicação de 2011 descreve um caso de BRONJ em um paciente tratado com sunitinibe sem BF. A combinação de sunitinibe com BF intravenosa aumenta o risco de desenvolvimento de BRONJ, em comparação com o uso de qualquer uma das drogas isoladamente, com uma incidência de 0,9-2,4% (Ramirez et al., 2015).

3.4 Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ podem ser sistêmicos ou locais. Os fatores de risco sistêmicos incluem uso concomitante de corticosteroides e/ou agentes antiangiogênicos, quimioterapia, alto consumo de álcool, tabagismo, anemia e diabetes. Fatores de risco locais, cirurgia de implante dentário, extração dentária, infecção bucal e uso de próteses removíveis. A ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de MRONJ tem sido demonstrada. (Di Fede et al.,2018).

São considerados portadores de MRONJ aos pacientes que tiver presente as seguintes características:

- Tratamento atual ou anterior com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos
- Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intraoral ou extraoral na região maxilofacial persistente por mais de 8 semanas

- Não ter histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares.

(Ruggiero et al., 2014).

Um aumento na duração do uso de bisfosfonatos está relacionado a o aumento do risco de MRONJ, particularmente quando é tomado por mais de 4 anos. O uso simultâneo de esteroides também aumenta o risco de MRONJ, provavelmente devido à diminuição da imunidade e retardo na cicatrização de feridas. A MRONJ também foi associada à idade avançada, particularmente acima de 65 anos, e ao diagnóstico concomitante de diabetes mellitus.

O atual sistema de estadiamento clínico em uso foi desenvolvido por Ruggiero e adotado pela AAOMS. A AAOMS descreve quatro estágios da MRONJ (0–3), que são usados para orientar o manejo clínico. Entretanto, a American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) também identificou um sistema de estadiamento com apenas três estágios (1 a 3) (Cartsos VM et al., 2008).

3.5 Tratamento

A AAOMS afirma que os objetivos do tratamento são eliminar a dor, controlar a infecção de tecidos moles e duros e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea. Entre as alternativas, existem dois tipos de conduta: conservadora e cirúrgica, dependendo do estágio da MRONJ.

3.5.1 Tratamento conservadora

As terapias conservadoras atualmente em uso incluem antimicrobianos tópicos, antibióticos orais e intravenosos, outros medicamentos e oxigênio hiperbárico.

- Antimicrobianos tópicos: gluconato de cloro-hexidina a 0,12%. É recomendado para o tratamento da doença em estágio 0 e 1 como uma terapia singular. Para estágios mais avançados, é associada a outras terapias conservadoras e cirúrgicas.

- Antibióticos orais: microrganismos co-lonizadores de lesões de MRONJ são comumente suscetíveis à penicilina; portanto, este continua sendo a primeira escolha de antibióticos. Outras alternativas são clinda-micina, fluoroquinolonas e/ou metronidazol. Há consenso em recomendar 2 semanas de tratamento para pacientes com doença persistente em estágio 1 e 4 a 6 semanas para casos mais graves.

- Antibióticos intravenosos: quando todos os antimicrobianos orais disponíveis estiverem esgotados e não houver opção menos invasiva, alguns autores sugerem seu uso em longo prazo (6 semanas), por via intravenosa. (Bradford et al., 2015).

As diferentes abordagens terapêuticas dependem do estágio da lesão. A Tabela 1 descreve os diferentes estágios da osteonecrose dos maxilares de acordo com a AAOMS.

Tabela 1. Estágios da osteonecrose dos maxilares de acordo com a AAOMS.

Em risco	Sem evidencia clinica de osso necrótico, ausência de achados radiográficos, em pacientes que foram tratados com bisfosfonatos intravenosos (IV) ou terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica oral.
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, com presença de sintomas inespecíficos ou com alguns achados clínicos e radiográficos.
Estágio 1	Osso exposto e necrótico ou uma fístula que vem do osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Osso exposto e necrótico ou uma fístula que vem do osso, com sintomas e evidências de infecção.
Estágio 3	Osso necrótico exposto ou fistula, dor, infecção ou outros acontecimentos: fratura patológica, extensão da ON ate borda inferior da mandíbula ou seio maxilar, fístula extraoral. Comunicação bucosinusal.

(Ruggiero et al., 2014).

Outras alternativas de tratamento conservador são:

- Teriparatida: é uma droga que estimula os osteoclastos induzindo a formação de osso novo, provoca a progressão da separação do sequestro seguida da cobertura da mucosa normal do osso exposto, e pode apresentar grande efeito quando associada ao desbridamento cirúrgico. Uma desvantagem é que essa droga é contraindicada em pacientes com câncer metastático devido ao seu envolvimento na promoção de metástases. Tratamento de MRONJ com esta droga está sendo investigada. (Kagami et al., 2018).

- Oxigenoterapia hiperbárica: essa terapia fornece mais oxigênio aos tecidos com vascularização prejudicada, reverte a função dos leucócitos e também fornece oxigênio e nitrogênio. Geralmente não é usado como um tratamento único, mas como um adjuvante cirúrgico. (Bradford et al., 2015).

3.5.2 Tratamento cirúrgico

Pacientes com os estágios 0 e 1 geralmente não justificam intervenção cirúrgica, pois se beneficiam do tratamento conservador. O tratamento cirúrgico é oferecido quando a doença progride a ponto de os sintomas não serem controlados com terapia conservadora. Independentemente do estágio da doença, qualquer sequestro ósseo necrótico móvel deve ser sempre eliminado. (Bradford et al., 2015).

A decisão sobre a intervenção cirúrgica depende do estado clínico do paciente, comorbidades, nível de dor, objetivos do tratamento e extensão da doença. O desbridamento e a ressecção marginal referem-se à remoção de osso

necrótico, principalmente no alvéolo, com o objetivo de manter intacta a borda inferior da mandíbula. A ressecção segmentar refere-se à remoção em bloco do osso afetado, incluindo a borda inferior da mandíbula, com conseqüente defeito de continuidade. Taxas de sucesso mais altas foram encontradas quando o desbridamento foi combinado com o fechamento primário de partes moles multicamadas, e a incapacidade de alcançar o fechamento adequado dos tecidos moles foi considerada como produzindo resultados cirúrgicos adversos. O sucesso do desbridamento ou ressecção marginal pode ser limitado pela dificuldade de diferenciar osso saudável do doente. A remoção inadequada do osso afetado aumenta a recorrência de MRONJ. Todos os tecidos duros e moles ressecados devem ser enviados para exame histopatológico, assim para o cultivo e sensibilidades, para poder indicar um tratamento antibiótico adequado. Tratamentos complementares, incluindo plasma rico em plaquetas autólogo e laserterapia de baixa intensidade, têm sido usados em conjunto com desbridamento cirúrgico para melhorar a cicatrização pós-operatória. (Bradford et al., 2015).

3.6 Considerações e Prevenções

Estudos concordam que a administração tanto de BP quanto de denosumabe está associada à ocorrência de MRONJ. Casos de MRONJ também foram relatados após a administração de agentes antiangiogênicos ou quimioterápicos, sem necessariamente administração simultânea de agentes antirreabsortivos. (Eleutherakis – Papaiakovou et al., 2017).

Portanto, a exposição a esses medicamentos é o principal fator de risco para MRONJ, que aumenta com administração frequente, doses mais elevadas e maior tempo de tratamento. (Otto S et al., 2018)

O grupo de trabalho internacional do MRONJ recomenda manter uma boa higiene bucal, fazendo visitas ao dentista a cada 6 meses, fazendo serviços odontológicos rotineiros (limpezas, canais radiculares, restaurações, etc.) e cessação do tabagismo. Se possível, antes de iniciar a administração de BP em pacientes com câncer ou osteoporose, fazer exames detalhados com tomada radiográfica, como a realização de qualquer cirurgia odontológica antes do início das doses. (Khan et al., 2017).

As extrações dentárias em pacientes que recebem tratamento com BP, especialmente em pacientes com câncer, devem ser realizadas sob profilaxia antibiótica (por exemplo, amoxicilina associada a ácido clavulânico. (Otto S et al., 2018)

A doença periodontal deve ser tratada antes de iniciar doses oncológicas de BP. A prevenção é um aspecto importante de qualquer plano de tratamento, e há evidências de que a prevenção pode alcançar uma redução de até três vezes na incidência de BRONJ. (Khan A et al., 2017)

O primeiro passo deve ser garantir a prescrição adequada de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos. No caso de esses medicamentos serem indicados, há fortes evidências para apoiar a inclusão precoce de um profissional de odontologia para garantir que o paciente esteja em boas condições odontológicas antes de iniciar o tratamento.

A avaliação deve incluir exame dos dentes, tecidos duros e moles para evidência de doença e também quaisquer próteses. Todas as raízes retidas, dentes que não podem ser restaurados e dentes com prognóstico limitado que provavelmente não serão preservados a longo prazo devem ser extraídos ou considerados para extração antes do início da terapia.

Implantes dentários realizados durante ou após o tratamento da BP são um potencial fator de risco para MRONJ. Implantes não são recomendados em pacientes com câncer recebendo tratamento antirreabsortivo, nesses casos devem ser tomadas medidas odontológicas alternativas. Por outro lado, em pacientes com osteoporose, os implantes dentários podem ser realizados nos casos em que médicos e dentistas os consideram essenciais para a melhoria da saúde sistêmica e bucal. (Yoneda T et al., 2017).

Os BP têm meia-vida longa (10-12 anos); o denosumab, por outro lado, tem meia-vida de aproximadamente 28-32 dias, de modo que seu efeito é revertido mais rapidamente quando o tratamento é descontinuado. No caso deste último, foi relatado que a cessação da atividade osteoclástica ocorre dentro de 6 horas após a injeção subcutânea e retorna à função normal, aproximadamente aos 6 meses. (Brown JP et al., 2017) (Carvalho de Oliveira C et al., 2016)

4 DISCUSSÃO

A Osteonecrose conhecida também como necrose avascular, é uma condição degenerativa causada pela perda do suprimento sanguíneo, devido a toxicidade direta nos tecidos ósseos causada por diferentes fatores como a quimioterapia, radioterapia, dano térmico, tabagismo e na última década com o aparecimento de drogas como os bisfosfonatos, denosumab e drogas antiangiogênicas (Singar et al., 2020)

A classificação das drogas envolvida na etiopatogenia da MRONJ pertence a duas categorias principais: antirreabsortivas e antiangiogênicas. Nos medicamentos antirreabsortivos incluem bisfosfonatos BP e denosumab; e nas drogas antiangiogênicas estão: Bevacizumabe, Sunitinibe, Everolimo, Talidomida, Aflibercepte (Di Fede et al., 2018)

Os critérios diagnósticos são importantes, já que a osteonecrose por ser diferencialmente confundida com outras condições como: Osteíte alveolar, sinusite, gengivite, periodontite, lesões periapicais e disfunções da articulação temporomandibular (Ruggiero et al., 2014)

Os bisfosfonatos são moléculas semelhantes aos pirofosfatos que tem sido usado para o tratamento de osteoporose, na atualidade os Bisfosfonatos são usados para tratar as doenças de Paget, mieloma múltiplo, metástase ósseas e hipercalcemia maligna. A absorção intestinal é baixa, com biodisponibilidade de 1% da dose que for administrada, variando de 30 minutos a 2 horas, uma vez incorporado ao tecido ósseo, pode persistir por mais de 10 anos, sendo uma característica que constitui uma variável determinante para seu poder residual (Fusco et al., 2016)

Os bisfosfonatos administrados por via intravenosa, tem sido utilizado nos casos de câncer, hipercalcemia maligna, metástase óssea, manejo de mieloma múltiplo, câncer de pulmão, câncer de mama e de próstata (Ruggiero et al., 2014)

Como fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ temos os sistêmicos e os locais. Os fatores de risco sistêmico incluem uso concomitante de corticosteroides, agentes antiangiogênicos, quimioterapia, consumo de álcool, tabagismo, anemia e diabetes. Como fatores de risco locais temos a cirurgia de implante dentário, extração dentária, infecção bucal e uso de prótese removíveis. A ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de MRONJ tem sido demonstrada (Di Fede et al., 2018)

O aumento na duração do uso de bisfosfonatos está relacionado a o aumento do risco de MRONJ, particularmente quando é tomado por mais de 4 anos. O uso simultâneo de esteroides também aumenta o risco de MRONJ, devido a diminuição da imunidade. Além a idade avançada, por cima dos 65 anos também foi associada a MRONJ.

Sendo assim e recomendável que antes de iniciar um tratamento antirreabsortivo ou antiangiogênico em pacientes com câncer ou osteoporose, temos que fazer uma avaliação odontológica, incluído exames detalhados com tomada radiográfica, como a realização de qualquer cirurgia odontológica antes do início das doses. A comunicação e planejamento entre o médico e o odontólogo é de muita importância antes de implementar tratamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos pode levar a um tratamento com menor morbidade ao paciente. A prevenção é um aspecto importante de qualquer plano de tratamento, e há evidências que a prevenção pode alcançar uma redução de até três vezes na incidência de BRONJ.

A AAOMS afirma que os objetivos do tratamento são eliminar a dor, controlar a infecção de tecidos moles e duros e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea. Entre as alternativas existem dois tipos de conduta: a conservadora e cirúrgica, dependendo do estágio de MRONJ (Bradford et al., 2015).

A terapia conservadora inclui atualmente o uso de antimicrobianos tópicos, antibióticos orais, intravenosos e oxigênio hiperbárico (Bradford et al., 2015)

Na terapia cirúrgica é oferecida quando a doença progride ao ponto que os sintomas não são controlados com terapia conservadora, independentemente do estágio da doença, qualquer sequestro ósseo necrótico móvel deve ser eliminado. A remoção inadequada do osso afetado aumenta a recorrência de MRONJ, todos os tecidos duros e moles devem ser enviados para exame histopatológicos, para poder indicar um tratamento antibiótico adequado (Bradford et al., 2015).

Os implantes dentários realizados durante ou após o tratamento dos bisfosfonatos são um potencial fator de risco para MRONJ, os implantes não são recomendados em pacientes com câncer recebendo tratamento antirreabsortivo, nesse caso devem ser tomadas medidas odontológicas alternas. No caso dos pacientes com osteoporose, os implantes dentários podem ser realizados no caso que o médico e o dentista o considerem essenciais para a melhoria da saúde bucal (Yoneda T et al., 2017).

Os Bisfosfonatos têm meia-vida longa (10-12 anos); o denosumab por outro lado tem meia-vida de aproximadamente 28-32 dias, de modo que seu efeito é revertido mais rapidamente quando o tratamento é descontinuado (Di Fede et al., 2018) (Brown JP et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

A partir de da revisão de literatura abordada, pode-se concluir: A combinação de bisfosfonatos e antiangiogênicos aumenta o risco de osteonecrose. Os Implantes dentários não são recomendados em pacientes com câncer recebendo tratamento antirreabsortivo ou antiangiogênico; em pacientes com osteoporose e tratamento com bisfosfonatos, os implantes dentários podem ser realizados se é considerado essencial para a melhoria da saúde bucal e sistêmica, tendo em conta a frequência, doses e a duração da administração do medicamento.

REFERÊNCIAS

Albrektsson, T.; Wennerberg. A. Sobre la osteointegración en relación con las superficies de los implantes. *clin. Abolladura de implante. Relativo Res.* 2019, 21, 4–7.

Bradford W, O’Ryan F. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am* 2015; 27:517-25.

Brown JP, Antiresorptives. Safety concerns-clinical perspective. *Toxicol Pathol* 2017; 45:859-63.

Carvalho de Oliveira C, Cavalcante Brizeno L, Bitu de Sousa F, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab). Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:431-9

Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. El uso de bisfosfonatos y el riesgo de resultados adversos en la mandíbula: un estudio de reclamos médicos de 714,217 personas. *J Am Dent Asociación.* 2008; 139 :23

Castiglioni A, Singerman L, Brance M. Osteonecrosis no traumática de cabeza femoral: Patogénesis, Diagnóstico y Tratamientos actuales. 2015, 11(1): 55-70.

Coleman, RE; Croucher, IP; Padhani, AR; Clezardin, P.; Chow, E.; Fallón, M.; Guisa, T.; Colangeli, S.; Capanna, R.; Costa, L. Metástasis óseas. *Nat. Dis. rev. Manuales* 2020, 6, 83.

Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. New paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int* 2018;2684924.

Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26:12787.

Fantasia JE. Bisphosphonates-What the dentist Needs to Know. *J Oral Maxillofac Surg.*2009 May;67 (5 Suppl): 53-60

Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bonetar- geted) agents. New horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15:925-35.

Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esofagitis asociada al uso de alendronato. *N Engl J Med.* 1996; 335:1016–1021.

Jayesh, RS; Dhinakarsamy, V. Osteointegración. *J. Pharm. Ciencia bioaliada.* 2015, 7, 226–229.

Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2018; 24:52-6.

Khan A, Morrison A, Kendler D, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20:8-24

Lima, M.V.D.S.; Rizzato, J.; Marques, D.V.G.; Kitakawa, D.; Peralta, F.D.S.; Scherma, A.P.; Carvalho, L.F.C.S. Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw: A Case Report. *J. Oral Maxillofac. Res.* 2019, 9, e1.

Marx RE. El pamidronato (Aredia) y el zoledronato (Zometa) indujeron necrosis avascular de los maxilares: una epidemia creciente. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:1115–1117

McGowan, K.; McGowan, T.; Ivanovski, S. Factores de riesgo para la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos: una revisión sistemática. *Enfermedades orales* 2018, 24, 527–536.

Migliorati CA. Bisfosfanatos y necrosis ósea avascular de la cavidad bucal. *J Clin Oncol.* 2003; 21 :4253–4.

Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.

Owosho, A.; Blanchard, A.; Levi, L.; Kadempour, A.; Rosenberg, H.; Yom, S.; Farooki, A.; Fornier, M.; Hurn, J.M.; Estilo, C.L. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016, 44, 265–270.

Pavelka, K. Osteonecrosis. *Best Pract de Baillieres. Res. clin. Reumatol.* 2000, 14, 399–414.

Ramírez L, López-Pintor R, Casañas E. New non-bisphosphonate drugs that produce osteonecrosis of the jaws. *Oral Health Dent* 2015;13:385-93.

Reid, IR; Cundy, T. Osteonecrosis de la mandíbula. *Radiol esquelético.* 2009, 38, 5–9.

Ruggiero, S.L.; Dodson, T.B.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O’Ryan, F.; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014, 72, 1938–1956.

Singar, S.; Parihar, A. P.; Reddy, P.; Maurya, A. & Bamaniya, V. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review about etiology, risk factors, pathophysiology, and treatment. *J. Indian Acad. Oral Med. Radiol.*, 32(1):50-4, 2020.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. Position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6-19.



Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade São Leopoldo Mandic

Comunicado de Dispensa de Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa

Campinas, 11 de agosto de 2023

Prezado (a) aluno (a) Andrea Paola Zea Loaiza

Considerando os documentos encaminhados para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade São Leopoldo Mandic, o projeto abaixo descrito foi dispensado da submissão ao CEP por tratar-se de pesquisa que, individual ou coletivamente, não possui como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos.

Número do Protocolo: 2023/0895

Data da entrega do Projeto: 08/07/2023

Orientado pelo (a): Regiane Arraes Amado

Projeto: OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE BISFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA

Cordialmente,

Profa. Dra. Icléia Siqueira Barreto
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa