



**FACULDADES DE ENFERMAGEM E MEDICINA NOVA ESPERANÇA**

**CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**JAMYLLLE KELLY FARIAS DOS SANTOS**

**IMPLICAÇÕES ORAIS DO USO DE MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS  
EM PACIENTES ODONTOLÓGICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**JOÃO PESSOA  
2022**

**JAMYLLLE KELLY FARIAS DOS SANTOS**

**IMPLICAÇÕES ORAIS DO USO DE MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS  
EM PACIENTES ODONTOLÓGICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Enfermagem  
Nova Esperança como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Cirurgiã-  
Dentista.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Isabella Jardelino Dias**

**JOÃO PESSOA  
2022**

S235i

Santos, Janylle Kelly Farias dos

Implicações orais do uso de medicamentos antirreabsortivos em pacientes odontológicos: uma revisão integrativa / Janylle Kelly Farias dos Santos. – João Pessoa, 2022.

22f.; il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Isabella Jardelino Dias.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. 2. Antirreabsortivos. 3. Farmacologia. I. Título.

CDU: 616.314

**JAMYLLLE KELLY FARIAS DOS SANTOS**

**IMPLICAÇÕES ORAIS DO USO DE MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS  
EM PACIENTES ODONTOLÓGICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Relatório final, apresentado à Faculdade Nova  
Esperança, como parte dos requisitos para  
obtenção do título de Cirurgiã–Dentista.

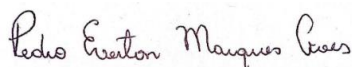
João Pessoa, 31 de maio de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**



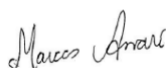
---

Prof<sup>a</sup> Dra. Isabella Jardelino Dias  
Faculdades de Enfermagem e Medicina Nova Esperança



---

Prof<sup>o</sup> Me. Pedro Everton Marques Goes  
Faculdades de Enfermagem e Medicina Nova Esperança



---

Prof<sup>a</sup> Me. Marcos André Azevedo da Silva  
Faculdades de Enfermagem e Medicina Nova Esperança

Dedico este trabalho a Deus, sem Ele eu não teria conseguido capacidade para concluí-lo. Também dedico a minha mãe, pois é graças ao seu esforço que hoje posso concluir o meu curso. E dedico a minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra. Isabella Jardelino, por toda ajuda, confiança e ensinamentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me mantido na trilha certa, durante este projeto de pesquisa, com saúde e forças para chegar até o final.

A minha mãe devo a minha eterna gratidão, não só pela força, nos momentos difíceis, mas por toda a ajuda na realização dos meus sonhos. Sem o apoio dela eu não teria conseguido completar essa jornada, ela foi a minha força ao longo do caminho.

A Prof<sup>a</sup>. Dra. Isabella Jardelino Dias, minha orientadora, que segurou na minha mão e me guiou durante todo o percurso. Gratidão pela sua disponibilidade em ensinar e transmitir tanto conhecimento. Você é incrível e minha admiração só aumenta a cada dia. Obrigada por me ajudar, confiar e incentivar!

Agradeço a minha banca avaliadora composta pelo Prof<sup>o</sup> Pedro Ewerton e pelo Prof<sup>o</sup> Marcos André pela disponibilidade em avaliar o meu trabalho, e pelos ensinamentos diários.

A coordenação do curso de Odontologia e demais professores da Faculdade Nova Esperança por todo empenho em nos transformar em profissionais qualificados.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

(José de Alencar)

## RESUMO

Os antirreabsortivos são utilizados no tratamento de neoplasias malignas ósseas, doença de Paget e osteoporose, devido à sua utilização em promover uma performance eficaz no processo de reabsorção óssea. A osteonecrose constitui um dos principais efeitos colaterais causados pelo uso desses medicamentos. Mesmo ocorrendo com acompanhamento odontológico adequado, afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão integrativa acerca dos achados de trabalhos em relação às implicações orais do uso de medicamentos antirreabsortivos em pacientes odontológicos, a fim de traduzir o conhecimento atual sobre este agravo bucal. Para esse fim, a metodologia aplicada foi a obtenção de informações, a partir de pesquisas originais e revisões sistemáticas nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, entre os anos de 2018 a 2022. Sete estudos foram selecionados após os critérios de elegibilidade, os quais compuseram o desenvolvimento do trabalho. Os estudos relataram que o desenvolvimento da osteonecrose, em pacientes que fazem uso de Denosumabe, foi mais frequente em comparação aos pacientes tratados com bisfosfonatos endovenoso, e que o efeito da interrupção da droga não foi relevante na redução da incidência do problema, o que denota a importância de investigações aprofundadas sobre esta ocorrência. O conhecimento técnico adequado e a avaliação odontológica prévia são essenciais para detectar alterações imediatas e estabelecer conduta, justificando, assim, a necessidade de um cirurgião-dentista para atuar em conjunto com a equipe médica. Dessa forma, conclui-se que o atendimento imediato correto, a continuidade no tratamento e o acompanhamento futuro são fatores primordiais para um bom prognóstico e, conseqüentemente, diminuição de sequelas físicas de uma lesão necrótica.

**Palavras-chave:** Osteonecrose da arcada osseodentária associada a Difosfonatos; antirreabsortivos; Farmacologia.



## ABSTRACT

The antiresorptives are used in the treatment of malignant bone neoplasms, paget's disease and osteoporosis for the reason its use to promote a better performance effective in the bone resorption process. Osteonecrosis is one of the mainside effects caused by the use of these drugs. Although it occurs with adequate dental follow-up, it directly affects the quality of life of affected patients. So, the objective of this work was perform a integrative review of research findings in relation to the implications of the use of antiresorptive drugs in dental patients, for the purpose of translating current knowledge about this oral disease. Thereunto, the methodology applied was to obtain information from originals searches an systemics revisions in PUBMED, SCIELO and LILACS databases, between 2018 and 2022. Seven studies were selected after the eligibility criterion and composed the work development. Studies have reported that the development of osteonecrosis in patients using denosumab was more frequent incompared to patients treated with intravenous bisphosphonates, and that the effect of drug discontinuation was not relevant in reducing the incidence of the problem, which denotes the importance of in-depth investigations into this occurrence. The adequate technical knowledge and correct dental evaluation are essential to detect immediate changes and establish conduct, justifying the need for a dental surgeon working together with the medical team. Thus, it is concluded tha the correct immediate care, the continuity in the treatment and future follow-up are key factors for a good prognosis and, consequently, reduction of physical sequelae of a lesion necrotic.

**Keywords:** Osteonecrosis; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Pharmacology.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>10</b>
<b>3.RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os agentes antirreabsortivos são fármacos utilizados com a função de reduzir a reabsorção óssea excessiva, ao promoverem a diminuição da atividade ou do número de osteoclastos.<sup>1</sup> Esses fármacos são amplamente administrados no tratamento de distúrbios ósseos como hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, câncer de mama e de próstata com metástase óssea, doença de Paget e osteoporose. Dentre esses medicamentos estão o denosumabe, os inibidores de Rank-L, antiangiogênicos e os bisfosfonatos.<sup>2</sup>

Os bisfosfonatos, uma das principais classes de medicamentos anti-reabsortivos, atuam em áreas de grande formação e reabsorção óssea e apresentam meia vida que varia de meses a anos.<sup>3</sup> Os bisfosfonatos têm se mostrado eficazes na redução e progressão da dor associada a doenças metastáticas, na incidência de novas metástases e na compressão da medula. Alguns estudos demonstraram que o uso em pacientes portadores de mieloma múltiplo diminuem o índice de fraturas vertebrais.<sup>4</sup>

Em alguns casos, o denosumabe, que atua inibindo a diferenciação, ativação e a sobrevivência dos osteoclastos, pode ser uma terapia alternativa aos bisfosfonatos devido ao seu efeito de reversibilidade após o uso e por não causar acúmulo nos ossos.<sup>5</sup> Ao contrário dos bisfosfonatos, sua meia vida na circulação é de 26 dias e não apresenta risco renal para os pacientes, pois sua eliminação é feita por outra via.<sup>6,7</sup>

Embora a administração de medicamentos antirreabsortivos tenha sido, cada vez mais, recorrente no tratamento de doenças ósseas e oncológicas devido ao seu uso ser capaz de gerar benefícios consideráveis para o paciente doente, efeitos adversos da sua utilização, como úlceras e erosão esofágica, mialgia e falência renal, têm sido observados com frequência nos últimos anos.<sup>8</sup>

No campo odontológico, algumas manifestações são relatadas, evidenciando a ocorrência de osteonecrose do complexo maxilo-mandibular. Clinicamente, a osteonecrose é semelhante a osteorradionecrose, ocasionada pelo tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, comprometendo o fluxo sanguíneo e acarretando baixa oxigenação no tecido ósseo, devido às propriedades anti-angiogênicas. Essa ocorrência manifesta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a repercussões inflamatórias como dor, além de acarretar

disfagia e dificuldade na ingestão dos alimentos.<sup>8</sup> Estudos comparativos comprovam que, normalmente, a necrose aparece em regiões que sofreram algum trauma local invasivo, como exodontia ou trauma crônico, comum em pacientes desdentados induzidos pelo uso de prótese total mal adaptada.<sup>9</sup>

O manejo de pacientes portadores de osteonecrose induzida por medicamentos antirreabsortivos tem sido amplamente discutido. As terapias empregadas para o tratamento dessa patologia abrangem inúmeros protocolos conservadores ou radicais, sendo a escolha dependente do estágio em que se encontra o paciente acometido.<sup>10</sup>

Dito isto, esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa acerca das implicações orais causados por medicamentos antirreabsortivos em pacientes odontológicos. Almeja-se que esse trabalho possa contribuir para o conhecimento atual sobre este importante agravo bucal, frequente em pacientes que fazem uso desses fármacos.

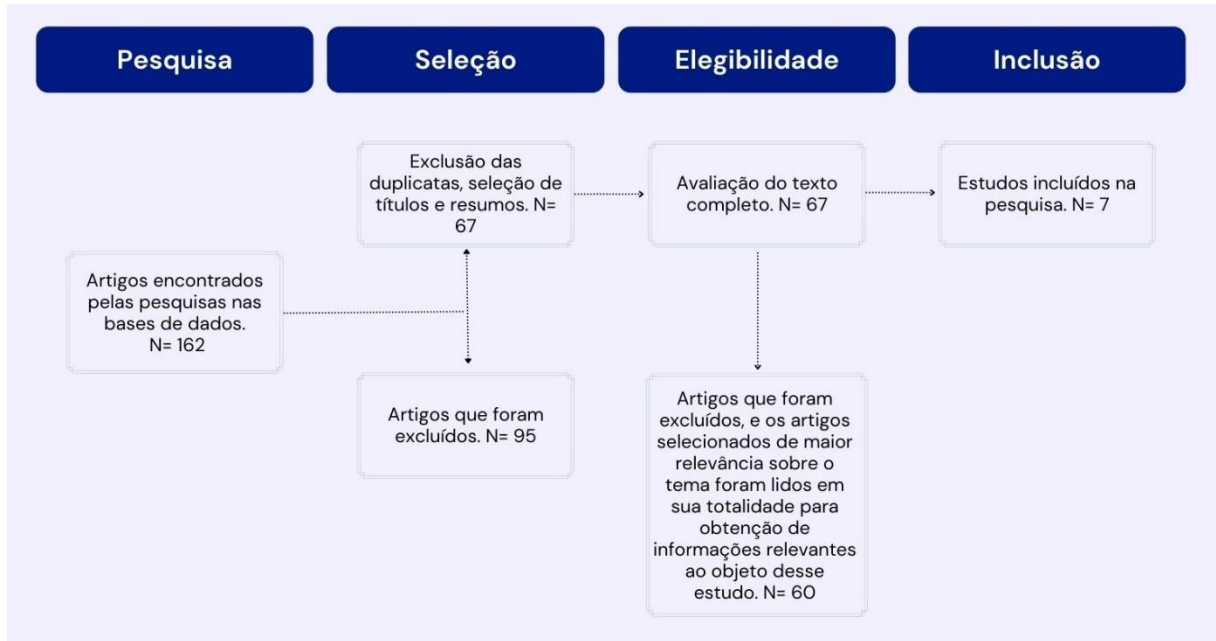
## 2 METODOLOGIA

Este trabalho caracterizou-se como uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio da análise descritiva dos dados provenientes dos estudos incluídos sobre Implicações Oraís do Uso de Medicamentos Antirreabsortivos, em Pacientes Odontológicos.

Para esse fim, como critérios de inclusão, foram analisados artigos de Revisão Sistemática e Pesquisa, publicados entre os anos de 2018 a 2022. As bases de dados consultadas foram PUBMED, SCIELO e LILACS. As chaves de buscas utilizadas, foram palavras-chave, obtidas de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH): “osteoradionecrosis”, “diphosphonates”, “bone diseases” com o operador booleano “AND”. Como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos divergentes do tema, além de relatos e série de casos, carta ao editor, anais de eventos científicos, trabalhos de conclusão de curso, Dissertações e Teses. Além de trabalhos publicados em idioma diferente do português ou inglês, duplicatas e manuscritos que não estiverem disponíveis na íntegra.

A estratégia de busca elaborada, nessa revisão integrativa, resultou num total de 162 estudos encontrados sobre o tema, após aplicação de filtros nas bases de

dados avaliadas. Após a triagem dos títulos e resumos, 67 estudos foram considerados relevantes e, após leitura completa, 7 artigos preencheram todos os critérios de inclusão, sendo assim, selecionados para esta revisão. O fluxograma a seguir mostra o processo de seleção dos artigos para o desenvolvimento do estudo (Figura 1).



**FIGURA 1:** Forma esquemática de seleção dos artigos utilizados no estudo.

### 3 RESULTADOS

Após a leitura dos estudos, foram selecionados sete artigos para elaboração dos resultados e discussão, descritos no Quadro 1.

**Quadro 1:** Implicações orais do uso de medicamentos antirreabsortivos em pacientes odontológicos.

<b>TÍTULO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>ANO</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicação: uma atualização sobre a experiência do centro de câncer Memorial Sloan Kettering e o papel da avaliação odontológica pré-medicação na prevenção</b>	Owosho, A. Liang, V. Sax, A. Wu, K. Yom, S. Huryn, J. Estilo, C.	2018	Revisão Sistemática	Investigar a relação entre o tipo de medicação antirreabsortiva e o início da osteonecrose, e o papel da avaliação odontológica pré-medicação no desenvolvimento da necrose.	O Denosumabe foi associado a uma ocorrência mais precoce de osteonecrose em comparação com outros antirreabsortivos. O papel da avaliação odontológica pré-medicação pode ser uma estratégia eficaz na redução da incidência do problema.
<b>Prevalência e fatores de risco de doenças relacionadas a medicamentos: Osteonecrose da mandíbula em pacientes com osteoporose e câncer de mama.</b>	Soares, A.L. Simon, S. Gebrim, L.H. Afonso, C. Lazaretti, M.	2019	Estudo transversal	O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de osteonecrose da mandíbula relacionada ao uso de medicamentos, em mulheres em uso de bisfosfonatos para osteoporose e câncer de mama e correlacioná-las com fatores de risco	Os fatores de risco positivos para osteonecrose foram número de doses de medicamentos antirreabsortivos e número de visitas ao dentista relacionado a extrações dentárias. A prevalência de osteonecrose foi de 3% em mulheres com câncer de mama metastático recebendo bisfosfonatos. Nenhum caso foi identificado em mulheres que receberam bisfosfonatos oral cronicamente para osteoporose.
<b>Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) em pacientes com câncer tratados com denosumabe VS. ácido zoledrônico</b>	Limones, A. Sáez-Alcaide, L.M. Díaz-Parreño, S.A Helm, A. Bornstein, M. Moliner, P.	2020	Revisão sistemática e Meta-análise	Analisar a incidência, razão de risco e prognóstico de dois tipos de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos: osteonecrose dos maxilares relacionada ao Denosumabe e osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos.	A incidência de osteonecrose em pacientes com câncer em tratamento com Denosumabe variou de 0,5 a 2,1% após 1 ano, e 0,4 a 1,6% em pacientes tratados com Bisfosfonatos. Foram encontradas diferenças significativas entre Denosumabe e bisfosfonato no risco de desenvolver osteonecrose após 1, 2 e 3 anos de exposição. No entanto, não houve diferenças significativas em termos de prognóstico do paciente

<b>Incidência e risco de osteonecrose da mandíbula relacionada a agentes antirreabsortivos (ARONJ) após extração dentária em pacientes com doença autoimune</b>	Fujieda, Y. Doi, M. Asaka, T. Ota, M. Hisada, R. Ohnishi, N. Kono, M.	2020	Estudo transversal	Avaliar a incidência e fatores de risco da utilização de agentes antirreabsortivos em pacientes com doenças autoimunes.	Dos 232 pacientes, 10 desenvolveram osteonecrose dentro de 1 ano após a extração dentária. Entre os pacientes com doença autoimune, os pacientes que utilizaram antirreabsortivos tiveram uma incidência surpreendentemente alta de osteonecrose. A descontinuação da medicação não contribuiria significativamente para reduzir a incidência de osteonecrose nesses pacientes.
<b>Eficácia de uma interrupção temporária do antirreabsortivo de alta dose para reduzir o risco de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ)</b>	Ottesen, C. Schiodt, M. Gotfredsen, K.	2020	Revisão sistemática	Analisar se a suspensão do medicamento antirreabsortivo em altas doses, no momento da extração dentária ou cirurgia dentoalveolar, é necessária para prevenir o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes com câncer	Foram analisados estudos de revisões sistemáticas, meta-análise e ensaios controlados randomizados. Em 2 estudos, os pacientes estavam sendo tratados com denosumabe, mas nenhum deles mostrou que a suspensão do medicamento foi eficaz. 12 avaliaram o tratamento com bisfosfonatos e 2 desses estudos não encontraram razão para a suspensão do medicamento antes da cirurgia.
<b>Falta de evidência de redução do risco de MRONJ após extração de dentes com antibióticos sistêmicos</b>	Cabras, M. Gambino, A. Broccoletti, R. Sciascia, S. Arduino, P.	2021	Revisão sistemática	Identificar se a administração periprocedimento de antibióticos sistêmicos poderia diminuir o risco de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) em pacientes sob uso de agentes antirreabsortivos e/ou biológicos para extração de dentes	Dados empíricos adquiridos de séries de casos, estudos prospectivos e retrospectivos com risco moderado/alto de viés sugerem que 2-3 g de amoxicilina diariamente, isoladamente ou em combinação com CP, por 6-7 dias é o tratamento antibiótico comumente implantado para minimizar o risco de osteonecrose em pacientes sob bisfosfonatos orais e intravenosos com necessidade de extração dentária, com técnicas de fechamento de tecidos moles potencialmente proporcionando redução adicional do risco de necrose.

<b>Tratamento de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos</b>	Goker, F. Grecchi, E. Grecchi, F. Francetti, L. Del Fabbro, M.	2021	Revisão sistemática	Avaliar as opções de tratamento para osteonecrose relacionada a medicamentos antirreabsortivos.	118 artigos foram selecionados. Os artigos avaliados relataram melhorias positivas na cicatrização e/ou estadiamentos dos sítios de necrose. Foram discutidos tratamentos com concentrados de plaquetas, laserterapia, oxigênio hiperbárico, aplicações de ozônio, protocolos conservadores e intervenções cirúrgicas.
---	--	------	---------------------	---	--



## 4 DISCUSSÃO

A osteonecrose relacionada a medicamentos é uma complicação inabitual, no entanto, grave. Geralmente, a necrose está associada a pacientes que fazem uso dos antirreabsortivos nitrogenados por via endovenosa que, segundo Limones e colaboradores, observa-se uma diferença significativa entre o uso de Denosumabe e Ácido Zoledrônico no desenvolvimento da necrose após 1 ano do início da terapia antirreabsortiva.<sup>11</sup>

De acordo com os autores avaliados<sup>11</sup>, os estudos relatam que a incidência de osteonecrose por uso de Denosumabe subcutâneo, em pacientes com câncer, variou de 0,5% a 2,1% após 1 ano, 1,1% a 3,0% após 2 anos e 1,3% a 3,2% após 3 anos de exposição. Em comparação, a ocorrência em pacientes que fazem a terapia com Ácido Zoledrônico intravenosa, em doses de 4mg a cada 4 semanas, variou de 0,4% a 1,6% após 1 ano, 0,8% a 2,1% após 2 anos e 1,0% a 2,3% após 3 anos de exposição.

Diante disso, espera-se que o risco de desenvolvimento aumente de acordo com o tempo de tratamento com os fármacos antirreabsortivos. Conforme os resultados desta análise, o uso de Denosumabe apresenta um risco, consideravelmente, maior no desenvolvimento de necrose, quando comparado ao Ácido Zoledrônico, a partir de 1 ano de exposição ao medicamento.<sup>11</sup> A tendência da osteonecrose se desenvolver mais cedo em terapias com Denosumabe em comparação com os bisfosfonatos intravenosos, também foi observado em outros relatos e estudos.<sup>12</sup>

Em uma revisão no banco de dados de um hospital, Owoshoo e seus colaboradores<sup>12</sup> relataram 273 pacientes com câncer que desenvolveram osteonecrose decorrente de agentes antirreabsortivos. 157 pacientes (58%) relataram histórico de trauma dentoalveolar como fator desencadeante da necrose. Os medicamentos mais frequentes relacionados à osteonecrose foram: Ácido Zoledrônico (105), Denosumabe (28) e Pamidronato (19). Porém, com o Denosumabe foi necessário um menor número de doses antes do surgimento das áreas necróticas.

De acordo com os autores avaliados dispostos no Quadro 1, a utilização concomitante de outros medicamentos como corticosteroides e quimioterápicos, problemas sistêmicos como imunossupressão, que é uma condição normal do paciente em tratamento neoplásico, o uso de próteses removíveis e procedimentos

odontológicos invasivos como exodontias, instalação de implantes osseointegrados e colocação de enxertos ósseos, são fatores que podem desencadear a manifestação da necrose.<sup>11,13</sup>

Segundo o estudo de Soares et al., 287 pacientes foram acompanhados e submetidos a avaliação odontológica. A ocorrência foi de 3% em mulheres com câncer de mama em estágio de metástase recebendo 90mg de pamidronato e 4mg de zoledronato mensalmente e todas as pacientes fizeram uso de corticoides durante o tratamento. Mulheres que utilizavam a medicação para tratamento da osteoporose, também incluídas no estudo, não foram acometidas com a osteonecrose.<sup>14</sup>

A ausência de acometimento, em pacientes com osteoporose, pode ser explicada pela forma de administração e dosagem do medicamento. Normalmente, a necrose associada à medicação está relacionada a pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos por via endovenosa, e pacientes com osteoporose geralmente são tratados com bisfosfonatos não nitrogenados por via oral, que possuem um potencial de ação reduzido.<sup>14</sup>

Tendo a imunossupressão como fator predisponente que pode influenciar na manifestação bucal do problema, Fujieda et al., investigaram se pacientes com doença autoimune apresentam maior risco de osteonecrose quando comparados a pacientes sem doenças sistêmicas. Um total de 232 pacientes tratados com agentes antirreabsortivos foram avaliados, destes 125 tinham doença autoimune. No total foram diagnosticados 9 casos de osteonecrose decorrente dos antirreabsortivos em 125 pacientes (7,2%), e apenas 1 caso em 107 pacientes sem doenças (0,9%), todos após 1 ano de alguma extração dentária.<sup>13</sup>

No estudo descrito, também foi avaliada a descontinuação dos agentes antirreabsortivos durante os procedimentos odontológicos. Durante o período de observação do estudo, ocorreu fratura óssea em 10 pacientes, 7 no grupo em que o medicamento foi interrompido (4,6%), e 3 no grupo em que não houve interrupção (3,7%). Em pacientes com alguma doença autoimune, a ocorrência no grupo de descontinuação do medicamento foi de 12,3%.<sup>13</sup>

O efeito da interrupção da droga antirreabsortiva não foi relevante na redução da incidência da osteonecrose decorrente da medicação.<sup>15</sup> Porém, a AAOMS definiu que, em casos de alto risco de desenvolvimento de zonas necróticas, e que o tratamento odontológico invasivo seja necessário, pode ser feita uma pausa do

medicamento 2 meses antes do procedimento, no entanto, a recomendação é apenas para os casos que possuem baixo risco de fratura óssea.<sup>13</sup>

Há fortes evidências de que o uso dos antirreabsortivos minimizam o risco de fraturas osteoporóticas e dor óssea, além de proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, os efeitos da interrupção entre bisfosfonatos e denosumabe podem ser diferentes e outros autores que participaram do estudo rejeitaram a hipótese de descontinuação da droga, tendo em vista o elevado risco de fraturas e a meia vida dos medicamentos, que variam de meses a anos.<sup>15</sup>

Os bisfosfonatos têm meia vida de aproximadamente 12 anos, e continuam atuando no osso por um longo período, o que torna a suspensão temporária ineficaz. Já o denosumabe possui meia vida de aproximadamente 26 dias, e é eliminado em sua totalidade através do retículo endotelial após 6 meses, mas, a suspensão do medicamento também pode aumentar o risco de fratura e possível progressão de metástases.<sup>11,15</sup>

Ottesen et al. avaliaram 14 estudos prospectivos, dentre eles 4 estudos não recomendaram a pausa temporária dos antirreabsortivos. Em uma análise, foram avaliadas a ligação entre a descontinuação do denosumabe e a cura da osteonecrose em 63 pacientes. Destes, 49 foram tratados com altas doses da terapia e houve surgimento de áreas necróticas em 28 pacientes após a extração dentária. Os outros 10 estudos restantes recomendaram a suspensão temporária da droga, porém avaliando cada caso em sua totalidade, de acordo com a análise clínica e levando em consideração a saúde integrativa do paciente antes da tomada de decisão.<sup>15</sup>

Há uma forte discussão sobre a eficácia da utilização de antibióticos sistêmicos antes e depois da extração de dentes em pacientes que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos. Segundo Cabras e seus colaboradores, a terapia profilática com antibióticos minimiza o risco de osteonecrose em pacientes que estão fazendo uso de bisfosfonatos orais ou intravenoso e necessitam de procedimentos odontológicos invasivos. Os protocolos empíricos, descritos na literatura, apontam o uso da amoxicilina como padrão ouro da terapia profilática, sendo indicados em 76,4% dos 17 estudos avaliados.<sup>16</sup>

Em um estudo avaliado na revisão sistemática de Cabras et. al, 24 pacientes foram analisados individualmente. No total, 10 pacientes fizeram uso da terapia antibiótica antes da extração dentária, destes nenhum foi acometido por áreas de

necrose (0%). Em contrapartida, 14 pacientes não realizaram a cobertura antibiótica antes do procedimento, e 8 pacientes apresentaram osteonecrose em decorrência medicamentosa (57%).<sup>16</sup>

Em outro estudo presente no trabalho, 176 pacientes foram avaliados, destes 153 fizeram uso de amoxicilina isolada ou combinada com clavulanato de potássio. Porém, em 23 pacientes foram utilizadas dosagens de metronidazol. Ambos administrados por via oral e com duração média entre 7 e 17 dias de tratamento. Em dois estudos citados por Cabras, a levofloxacina 500mg ao dia e a clindamicina 700mg ao dia, foram sugeridos em casos de alergia a penicilina.<sup>16</sup>

Dados adquiridos de uma série de estudos prospectivos e retrospectivos, recomendam 2 a 3 gramas de amoxicilina isolada ou com clavulanato de potássio durante 7 dias, iniciando 2 dias antes do procedimento e finalizando 5 dias após a extração, para pacientes sob uso de bisfosfonatos.<sup>16</sup> Não há embasamento e dados suficientes para definir se o protocolo de terapia profilática antibiótica tem eficiência se aplicado em pacientes tratados com denosumabe.<sup>12,16</sup>

Todos os estudos descritos na revisão de Cabras concordam com a necessidade de reduzir ao máximo a carga bacteriana durante os procedimentos odontológicos, para isso foram relatados: bochechos pré e pós-operatórios com clorexidina 0,12%, sessões de higienização oral no consultório, como raspagens, e orientação sobre uma rigorosa higienização bucal principalmente nos dias que antecedem a cirurgia.<sup>16</sup>

O tratamento da osteonecrose relacionada ao uso de antirreabsortivos ainda é um problema que traz consigo desafios eminentes, a terapia é focada na diminuição da sintomatologia dolorosa e no quadro de infecção, evitando o desenvolvimento de novas zonas de necrose, e conseqüente melhora da qualidade de vida do paciente.<sup>11</sup> A AAOMS recomenda sempre medidas conservadoras e evitar cirurgias eletivas. Entretanto, alguns estudos propõem que o tratamento cirúrgico é mais eficiente que o tratamento não cirúrgico da doença.<sup>17</sup>

De acordo com o estudo realizado por Goker et al., a cirurgia guiada por fluorescência, para determinar a extensão do desbridamento, e a piezocirurgia, apresentaram resultados satisfatórios quando avaliadas para a ressecção de osso necrótico. Além disso, o oxigênio hiperbárico, tocoferol, aplicações de terapia a laser

de baixa intensidade, que apresenta propriedades bioestimulatórias favorecendo o processo de reparação tecidual, também obtiveram respostas positivas.<sup>17</sup>

Quase todos os estudos envolvidos na pesquisa de Goker et al. evidenciaram efeitos benéficos dos protocolos cirúrgicos descritos. Houve apenas 1 resultado negativo para terapia não cirúrgica em estágio I com baixa taxa de cicatrização, os autores apontaram que intervenções cirúrgicas devem ser realizadas em todos os estágios da doença para evitar a progressão.<sup>17</sup>

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com agentes antirreabsortivos. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem diminuir a necessidade de procedimentos invasivos.<sup>17</sup> Segundo Owoshoo et al., o papel da avaliação odontológica pré-medicação é primordial no desenvolvimento da osteonecrose. Em seu estudo, foi observado que pacientes que receberam avaliação pré-medicação tiveram uma diminuição da osteonecrose de quase 12 vezes quando comparados aos pacientes que não receberam avaliação. Uma análise com 128 pacientes mostrou que a incidência em pacientes que não receberam avaliação odontológica foi de 28%, contra 7% em pacientes que receberam avaliação.<sup>12</sup>

É importante que o cirurgião-dentista trabalhe em colaboração com a equipe médica do paciente, a fim de identificar o risco de osteonecrose e, atuando diretamente, com a educação do paciente, com uma avaliação oral abrangente e a conclusão de todo o tratamento odontológico antes do início da primeira medicação, para evitar o surgimento de áreas de necrose.<sup>12</sup>

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os antirreabsortivos são fármacos, amplamente, administrados no tratamento de distúrbios ósseos, porém seu uso pode acarretar em algumas complicações graves, e a osteonecrose é uma reação possível em pacientes que fazem uso desses medicamentos, podendo causar exposição óssea, além de dor e desconforto para o paciente acometido. Atitudes voltadas para a prevenção da necrose, como consultas odontológicas regulares e terapias profiláticas para reduzir a carga bacteriana, podem reduzir sua incidência e impacto. A eficácia de uma descontinuação do medicamento para diminuir a chance da necrose durante a realização de procedimentos

odontológicos permanece incerta, e o método de prevenção depende da identificação dos fatores de risco e da adoção de medidas para evitar esses fatores.

Dessa forma, compreende-se que o atendimento preventivo correto, a continuidade no tratamento e o acompanhamento futuro são fatores primordiais para um bom prognóstico e, conseqüentemente, diminuição dos agravos relacionados ao uso constante de antirreabsortivos.

## REFERÊNCIAS

1. Suzuki K, Takeyama S, Sakai Y, Yamada S, Shinoda H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *Journal of pharmacological sciences*, 2006; v. 100, n. 3, p. 189-194.
2. Kimmel DB. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. *Journal Of Dental Research*, 2007; v. 86, n. 11, p.1022-1033.
3. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (4):668-677.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 65(3):369-76
5. Shibahara, T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine, Miyagi*. 2009; v. 247, ed. 2, p. 75-86.
6. Henry, DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom P, Spencer A, Vadhan-Raj S, Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced câncer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011; v.29, n.9, p.32- 1125.
7. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging*. 2012; v.7, p.8-331.

8. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008; 30(6):501-4.
9. Salvatore L, Thomas B, Fantasia J, Aghaloo T, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1938-56
10. Moraes SLC, Afonso AMP, Santos RG, Mattos RP, Duarte BG, Oliveira MTF, Barbosa DZ. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Odonto,* 2013; 70(2):9-114.
11. Limones, A., Sáez-Alcaide, L. M., Díaz-Parreño, S. A., Helm, A., Bornstein, M. M., & Molinero-Mourelle, P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2020; 25(3), e326–e336. <https://doi.org/10.4317/medoral.23324>
12. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Huryn JM, Estilo CL. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2018; vol. 125,5: 440-445. doi:10.1016/j.oooo.2018.02.003
13. Fujieda Y, Doi M, Asaka T, Ota M, Hisada R, Ohnishi N, Kono M, Kameda H, Nakazawa D, Kato M, Amengual O, Takahata M, Yasuda S, Kitagawa Y, Atsumi T. Incidence and risk of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) after tooth extraction in patients with autoimmune disease. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(4):581-588. doi:10.1007/s00774-020-01089-y.
14. Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazário ACP, Lazaretti-Castro M. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2020; 28(5):2265-227. doi:10.1007/s00520-019-05044-0.
15. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon.* 2020; vol.6,4 e03795 doi:10.1016/j.heliyon.2020.e0379

16. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Arduino PG. Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics. *J Oral Sci.* 2021; 63(3):217-226. doi:10.2334/josnusd.21-0016. PMID: 34193777.
17. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(6):2662-2673. doi:10.26355/eurrev\_202103\_25430. PMID: 33829453.