ATUALIZAÇÕES SOBRE A OCORRÊNCIA DA OSTEONECROSE DE MANDIBULA NOS PACIENTES EM TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE

Documento desenvolvido pelo comitê científico da Associação Brasileira de Ortopedia e Osteometabolismo- ABOOM (2021-2023)

A prevalência de Osteonecrose de mandíbula induzida por medicamentos (MRONJ), em pacientes recebendo tratamento para osteoporose com bifosfonatos varia de 0-0,04%, com a maioria dos relatórios citando prevalências abaixo de 0,001%[1]

Um total de 1,04-69 casos de MRONJ por 100.000 pacientes tratados com bifosfonatos orais são descritos anualmente. Na pratica, ensaios clínicos demonstraram o risco de MRONJ entre os pacientes tratados com ácido zoledrônico (0,017%) e denosumabe (0,04%) sendo comparável ao risco observado em pacientes tratados com placebo o (0-0,02%)[2]

Quanto a ocorrência de MRONJ em pacientes em uso da medicação romosozumab, o estudo FRAME apresentou a ocorrência de 2 eventos no grupo em uso da droga versus nenhum do placebo, não sendo observado outras ocorrências em demais estudos[3,4]

A duração da terapia antirreabsortiva, também é considerada um fator de risco

para o desenvolvimento do MRONJ[5]. Quanto maior o tempo de uso de bifosfonatos maior o risco de desenvolver osteonecrose de mandíbula, o uso a longo prazo (> 5 anos) foi relacionado a maior risco (OR ajustado 2,31 (IC 95% (1,14 a 4,67)) do que o uso de curto prazo). Assim como, os usuários aderentes (taxa de posse de medicamentos (MPR) > 50%) apresentaram risco duas a três vezes maior de ONJ em comparação com baixa adesão (MPR < 50%)[5]

Recente estudo transversal brasileiro avaliou 153 pacientes em uso de bifosfonato oral ou intravenoso para tratamento da osteoporose e 134 indivíduos usando bifosfonatos para câncer de mama metastático. Houve uma prevalência de 3% de ocorrência de MRONJ em mulheres com câncer recebendo bifosfonatos e nenhum caso nos pacientes recebendo esses agentes para tratamento da osteoporose[6]

Vários fatores clínicos além da terapia antirreabsortiva foram associados com MRONJ, incluindo diabetes mellitus, artrite reumatóide, hipertensão, tabagismo e uso de outros medicamentos como glicocorticóides, agentes antitrombóticos, imunossupressores e inibidores da bomba de prótons[7,8]

Doença oral inflamatória, como cárie, pulpo-periapical aguda, trauma de prótese removível ou outros traumas físico e má higiene oral são considerados fatores de risco locais para MRONJ[9]

A extração dentária realizada de forma traumática e sem fechamento primário da incisão também está relacionado a maior ocorrência de MRONJ[10,11]

A técnica cirúrgica a ser realizada deve ser minimamente invasiva e deve fornecer fechamento primário do alvéolo dentário. A alveoloplastia pode facilitar fechamento do alvéolo após a extração, mas os cirurgiões tem total discrição na decisão de realizá-lo ou não[9]

Acompanhamento pós-operatório cuidadoso é necessária até que o processo de cicatrização esteja completo, o que pode demorar mais do que o habitual[12]

Não há evidências que sustentem a suspensão de terapia antirreabsortiva para osteoporose antes do tratamento odontológico como procedimentos de prevenção da MRONJ[13]. Documentos de várias sociedades profissionais e forças-tarefa não recomendam a descontinuação do tratamento para osteoporose com bifosfonatos antes dos procedimentos odontológicos invasivos [14,15,16,17,18]

Até agora, nenhum estudo baseado em evidências tem demonstrado a eficácia da suspensão dos bifosfonados para prevenção de MRONJ[19]

O denosumabe não tem efeito antirreabsortivo sustentado. Portanto, a suspensão da medicação não é recomendada, principalmente devido a preocupações recentes sobre um rápido aumento do risco de fraturas vertebrais após descontinuação do denosumabe[20]

O uso dos níveis de CTX para diagnosticar o risco de MRONJ após procedimentos odontológicos em pacientes que recebem bifosfonatos não se justifica. O ponto de corte de 150 pg/mL nos níveis séricos de CTX não é preditivo de MRONJ. Mais estudos são necessários para desenvolver outros biomarcadores confiáveis[21,22]

Recomendações para reduzir o risco de ONM incluem manutenção da boa higiene oral, uso de antibióticos antes e/ou depois do procedimento, bochechos com antimicrobianos, fechamento apropriado da ferida após a extração do dente e técnica mais atraumática possível[14]

O risco de desenvolver MRONJ é pequeno comparado com os benefícios anti-fratura dos bifosfonatos em indivíduos com risco de fratura moderado a alto usando essas drogas[23]

O risco de MRONJ após a colocação de implantes dentários é comparável ao risco de MRONJ associada à extração dentária[5]

Baseado em recomendações atuais, a colocação de implantes dentários deve ser evitada em pacientes recebendo terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica intravenosa. Considerando o tratamento com drogas antirreabsortivas orais essa não é uma contraindicação explícita para o procedimento. No entanto, recomenda-se cautela tendo em vista dados conflitantes sobre a falha do implante e o risco para o desenvolvimento de MRONJ em pacientes com osteoporose[24]

Um estudo com 235 mulheres com osteoporose recebendo bifosfonatos orais submetidos a implante dentário, colocação e aplicação concomitante de plasma rico no fator de crescimento não relataram casos de MRONJ e apresentou uma taxa de 98,7% de sobrevida do implante[25]

Em um estudo com pacientes em uso de alendronato por 3 anos, observou-se uma osteointegração do implante em torno de 98%[26]

Alguns estudos demonstraram que 80% da ocorrência de MRONJ foram relatados em pacientes oncológicos em uso de bifosfonatos, principalmente venoso.[27]

Embora o risco de MRONJ é significativamente maior em pacientes em uso de bifosfonatos venoso, esse risco também ocorre com pacientes que fazem uso da medicação oral[24,27]

O uso de técnicas minimamente invasivas e cobertura óssea tecidual, e uso de antimicrobianos têm sido descritos como fatores que reduzem consideravelmente a incidência de complicações após o tratamento com implante dentário[26,28]

Uma vez que a infecção ao redor dos implantes representa um fator de risco notável para o desenvolvimento de MRONJ, a presença do implante em si – e não apenas a cirurgia – pode desencadear MRONJ[29,30,31]

Alguns trabalhos apresentados afirmam que a osteoporose parece não ter efeito prejudicial nas taxas de falha do implante nem na porcentagem considerável de ósseo-integração, afirmação está baseada em ensaios clínicos randomizados (ECR). Segundo dados de Giro et al., (2020), verifica-se que o índice geral de falhas de implantes em pacientes com osteoporose em tratamento fica em torno de 10,9%, taxa essa verificada também em estudos precedentes realizados em indivíduos sem osteopenia/osteoporose[39]

A doença periodontal é considerada um fator de risco para MRONJ[32,33]. Bactérias anaeróbicas representativas da microbiota foram os principais achados nas amostras de osso necrótico coletadas dos casos de MRONJ, sugerindo que a infecção periodontal pode realmente iniciar o processo de MRONJ em pacientes em tratamento antirreabsortivo[34]

Biologicamente, os bifosfonatos podem impactar o tratamento ortodôntico ao impedir o movimento dentário devido à destruição de osteoclastos e diminuição da microcirculação, limitando a renovação e remodelação óssea[35]. Pacientes recebendo terapia com bifosfonatos devem estar cientes das dificuldades no fechamento dos espaços de extração e no paralelismo das raízes[36]

Assim, com base na literatura atual, o risco de desenvolver MRONJ entre os pacientes com osteoporose em uso do bifosfonatos intravenosos ou denosumabe é real, mas permanece muito baixo e quase o mesmo ou ligeiramente superior ao risco (0,001%) na população geral[15]

Todos os pacientes que iniciam terapia antirreabsortiva devem ser encaminhados ao dentista para procedimentos bucais preventivos e orientações. Uma vez que os pacientes estão recebendo terapia antirreabsortiva, intervenções cirúrgicas orais, especialmente extrações, são considerados fatores predisponentes associado ao MRONJ[37]

Em conclusão, os medicamentos antirreabsortivos são os principais fármacos utilizados para o tratamento da osteoporose. Atuam reduzindo o risco de todos os tipos de fraturas por fragilidade. Embora apenas evidências escassas liguem o desenvolvimento da MRONJ ao uso de agentes antirreabsortivos no contexto da osteoporose, esses agentes são considerados um fator de risco para MRONJ. Apesar de raros relatos de MRONJ em pacientes com osteoporose em uso drogas antirreabsortivas, a gravidade do impacto da MRONJ na qualidade de vida dos pacientes torna imperativo para diagnóstico, prevenção e tratamento adequados desta complicação. Os profissionais de saúde devem sempre trabalhar em conjunto para melhorar a segurança dos pacientes e alcançar melhores resultados

Em pacientes tratados com bifosfonatos, o tratamento dentário ou periodontal pode ser realizado sem restrições. Quando as possibilidades do cuidado conservador são ultrapassadas, a extração dentária ou cirurgia oral pode ser realizada, mas da forma menos traumática possível, com sutura das bordas para obtenção de cicatrização de primeira linha, bochechos com clorexidina duas vezes ao dia e cobertura com antibiótico[38]

Referências

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015;30(1):3-23.

Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. J Clin Densitom. 2017;20(1):8-24

estudos.(Baek KH, Chung YS, Koh JM, et al. Romosozumab in postmenopausal Korean women with osteoporosis: a randomized, double -blind, placebo -controlled efficacy and safety study. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36:60 -69.

Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, et al. Real -world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: a prospective cohort study. Bone Rep. 2021;14:101068

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. 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

Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazario ACP, Lazaretti-Castro M. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a crosssectional study. Support Care Cancer. 2020;28(5):2265-71

Borromeo GL, Brand C, Clement JG, McCullough M, Crighton L, Hepworth G, et al. A large case-control study reveals a positive association between bisphosphonate use and delayed dental healing and osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Res. 2014;29(6):1363-8.

Eiken PA, Prieto-Alhambra D, Eastell R, Abrahamsen B. Surgically treated osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw and oral cavity in patients highly adherent to alendronate treatment: a nationwide user-only cohort study including over 60,000 alendronate users. Osteoporos Int. 2017;28(10):2921-8.

Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(11):1397-403

Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2015;42(10):922-32.

Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? J Craniomaxillofac Surg. 2015;43(6):847-54

Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. Oral Oncol. 2012;48(9):817-21

Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? Osteoporos Int. 2017;28(8):2465-73

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015;30(1):3-23

. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, 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(1):6-19

Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019;25(7):1815-21

Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on LongTerm Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016;31(1):16-35

Hayashida S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, et al. Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. J Bone Miner Metab. 2020;38(1):126-34

McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013;126(1):13-20

Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas. 2017;101:23-30

Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2019;150(8):664-75.e8

. Lorenzo-Pouso AI, Perez-Sayans M, Gonzalez-Palanca S, Chamorro-Petronacci C, Bagan J, Garcia-Garcia A. Biomarkers to predict the onset of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24(1):e26-e36.

McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013;126(1):13-20

Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? J Craniofac Surg. 2016;27(3):697-701.

Mozzati M, Arata V, Giacomello M, Del Fabbro M, Gallesio G, Mortellaro C, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. J Craniofac Surg. 2015;26(3):749-55

Tallarico M, Canullo L, Xhanari E, Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. Clin Oral Implants Res. 2016;27(8):943-9

Troeltzsch M, Cagna D, Stahler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to periimplantitis? J Craniomaxillofac Surg. 2016;44(12):1945-51.

Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grotz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. Int J Implant Dent. 2016;2(1):9.

Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Rev Bras Reumatol. 2017;57(Suppl 2):452-66

Kubo R, Ariji Y, Taniguchi T, Nozawa M, Katsumata A, Ariji E. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Radiol. 2018;34(2):151-60.

Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. Oral Oncol. 2012;48(9):817-21.

Penoni DC, Torres SR, Farias ML, Fernandes TM, Luiz RR, Leao AT. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. Osteoporos Int. 2016;27(5):1887-96.

Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;127(2):117-35

Hallmer F, Bjornland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;118(2):202-8

Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007;131(3):321-6

Cavalcanti EFF, Gomes AOF, Torres SR. Osteonecrosis of the Jaws: The Awareness of the Patient at Risk. Biomed J Sci Tech Res 2017;1(4):859-60.

Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019;25(7):1815-21.

Fontenele, J. W. N. et al. (2017) Bifosfonados associados à osteonecrose dos maxilares: uma análise bibliométrica. Revista Bahiana de Odontologia.,8(4):117- 124

Giro, G. et al. (2020) Impacto da osteoporose em implantes dentários: uma revisão sistemática. BJIHS, 2(5), 39-50

ATUALIZAÇÃO AGOSTO DE 2023