

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA  
A MEDICAMENTOS EM PACIENTES  
REABILITADOS COM IMPLANTES**

**RAPHAEL DE LIMA CHAPARIN**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação da Fundação Antônio Prudente para  
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**

**São Paulo**

**2022**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Chaparin, Raphael .**

**Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos em pacientes reabilitados com implantes. / Raphael Chaparin. São Paulo, 2022.**

**49f.**

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Fábio de Abreu Alves.**

**1. Osteonecrose, 2. Implantes dentários, 3. conservadores de densidade óssea**

**CDU 616**

# FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome:** Raphael de Lima Chaparin

**Título:** Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos em pacientes reabilitados com Implantes

**Aprovado em:** 21/12/2022

## Banca Examinadora

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Luana de Campo

Instituição: UNISA

Membro da banca: Maria Cristina Zindel Deboni

Instituição: USP

Membro da banca: Graziella Chagas Jaguar

Instituição: Fundação Antônio Prudente

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota no mar.  
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

Madre Teresa de Calcuta

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus**, por me fazer de instrumento do seu amor pelo próximo. Obrigado por ser fonte de toda minha fé e por ter colocado tantas pessoas maravilhosas no meu caminho em um dos momentos de mais aprendizados na minha vida.

Aos meus pais, **Sandra (in memoria) e Aparecido**, o agradecimento eterno pelo apoio e amor incondicional. À minha mãe, obrigada por toda renúncia que fez em prol do meu bem e futuro. Você sempre foi e será minha guia de conduta e fonte de todas as minhas virtudes. Ao meu pai, obrigado por todo entusiasmo e energia que sempre me forneceu como combustível para seguir sempre a frente dos problemas. Você é meu refúgio e meu melhor amigo confidente. Amo vocês!

A minha companheira de vida e incentivadora, **Isabella**, o meu agradecimento por ser calma nos dias mais conturbados e tão parceira ao longo da nossa caminhada junto. Você é minha luz e foi essencial para que eu chegasse até aqui. O que temos hoje é fruto de muito amor, carinho, respeito e paciência mútuos.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fábio Alves**, o meu agradecimento por estar me transmitindo todo o seu conhecimento valioso com muita paciência e carinho. Muito obrigado pelos ensinamentos. Como seu aluno pude me tornar extremamente mais profissional, mais ético e cada mais vez mais persistente. Graças a você o meu horizonte profissional se ampliou tornando possível enxergar a simplicidade da vida quando se ama o que faz. Obrigado por tudo!

## RESUMO

Chaparin, RL. **Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos em pacientes reabilitados com implantes**. São Paulo; 2020. [Dissertação de mestrado - Fundação Antônio Prudente]

A osteonecrose associada a medicamentos (OAM) é um dos principais efeitos colaterais a ser considerado no uso de medicações antirreabsorvíveis pois, em muitos casos, pode agravar significativamente a qualidade de vida do paciente, necessitando da realização de tratamentos radicais ou mesmo não existindo soluções para manejo desta condição. Na prática clínica temos observado um grande número de necroses desenvolvendo ao redor de implantes osteointegrados (IOI), até mesmo, em implantes realizados antes do início da terapia antirreabsorvível. Foram estimados 149 pacientes divididos em dois grupos: Grupo A (osteonecrose sem envolvimento de IOIs) e Grupo B (osteonecrose associada a IOIs) avaliando clínica e radiograficamente, durante um período de 16 anos, a Osteonecrose associada a medicamentos (OAM) em pacientes reabilitados com IOI, além de estabelecer uma relação entre o tempo e número de aplicações dos medicamentos com o tempo de colocação dos IOI e o desenvolvimento da OAM. Foram analisados exames de imagem, além de serem coletadas informações clínicas dos prontuários eletrônicos, de pacientes que fizeram e/ou fazem uso de Bisfosfonatos ou Denosumabe tanto para o tratamento de osteoporose como para o tratamento de metástases ósseas, os quais foram reabilitados com IOI e apresentaram OAM. O tempo de uso da medicação foi superior em pacientes do Grupo B sendo 3,3 anos com variação de 3 a 9 anos. Dentre os pacientes do Grupo B, o Zometa foi a medicação mais utilizada (40%), com diferença estatística encontrada ( $p < 0,02$ ). Observou-se que um total de 121 pacientes (82,3%) não receberam avaliação odontológica prévia ao início da medicação e que para 117 pacientes (79,6%) a cirurgia de debridamento ósseo foi o tratamento de escolha. Em relação a quantidade de aplicações, foi observado uma média de 34 aplicações para os pacientes do Grupo B. Os resultados corroboram com a literatura, onde o medicamento, a quantidade de aplicações e o momento em que foi realizada a cirurgia de colocação dos IOIs influenciam no prognóstico do caso.

**Palavras-chaves:** Osteonecrose; Implantes dentários; conservadores da Densidade Óssea.

## ABSTRACT

Chaparin, RL. **Drug-associated osteonecrosis of the jaw in patients rehabilitated with implants.** São Paulo; 2020. [Dissertação de mestrado - Fundação Antônio Prudente]

Drug-associated osteonecrosis (OAM) is one of the main drug-related effects considered to be anti-resorptive because, in many cases, it can significantly worsen the patient's life, requiring quality of radical treatments or even lacking solutions for the management of this condition. In clinical practice, we have many antiresorptive necrosis implants around osteogenic implants (IOI), even performed before the start of therapy. We estimated 149 patients during the two groups: Group A osteonecrosis without involvement of IOIs) and Group B (osteonecrosis associated with IOIs) evaluating clinically and radiographically, a period of 16 years, a prevalence of osteonecrosis associated with medication (MOA) in rehabilitated patients. with IOI, in addition to establishing a relationship between the time and number of drug applications with the time of placement of the IOI and the development of OAM. Imaging exams will be examined, in addition to collecting clinical information from electronic medical records, who made and/or use Bisphosphonates or Denosumab both for the treatment of osteoporosis and the treatment of bone metastases, which were reassessed with IOI and presented OAM. The duration of medication use was higher in patients in Group B 3.3 years with a duration of 3 to 9 years. Among the patients in Group B, Zometa was the most used medication (40%), a statistical difference was found ( $p < 0.02$ ). Note that a total of 21 patients (82.3%) did not receive dental surgery prior to the beginning of the choice of 19 patients and that 117 patients (7.6%) underwent bone treatment. Regarding the number of applications, observed from an average of patients in Group B. The results corroborate, where the drug, which was performed in a surgery of number of applications in IOI placement, was used for a surgery of non-prognostic number of applications of the case.

**Keywords:** Osteonecrosis; Dental Implants; Bone Density Conservation Agents

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Aspecto dos IOIs após sofrerem exfoliações espontâneas. ....	7
<b>Figura 2</b>	Radiografia Panôramica evidenciando fratura patológica devido OAM.....	15
<b>Figura 3</b>	OAM associada a IOIs em região posterior de mandíbula.....	17
<b>Figura 4</b>	Radiografia Panôramica evidenciando área osteolítica em região de mandíbula posterior.....	20
<b>Figura 5</b>	Aspecto da OAM prévio ao debridamento (a) e após a cirurgia de debridamento e osteoplastia (b). ....	21
<b>Figura 6</b>	Relato de caso MJC.....	21

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características clínica gerais dos 149 pacientes.	13
<b>Tabela 2</b>	Características clínica da OAM dos 149 pacientes.	15
<b>Tabela 3</b>	Características gerais relacionada aos IOIs.	17
<b>Tabela 4</b>	Análise descritiva relacionando OAM em região de IOIs com as características gerais dos pacientes	18
<b>Tabela 5</b>	Análise descritiva relacionando OAM em região de IOIs com as características clínica da OAM	22
<b>Tabela 6</b>	Estatísticas descritivas para o tempo de uso da medicação (em anos)	24
<b>Tabela 7.</b>	Estatísticas descritivas para a quantidade de aplicações	24

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**IOI**      Implantes Osseointegrados

**OAM**      Osteonecrose asociada a medicamentos

**AAOMS** American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons

**ATB**      Antibiótico

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
2.1	Bisfotonatos e Denosumabe .....	3
2.2	Osteoporose e Metástases Ósseas.....	4
2.3	Efeitos Adversos das Drogas Antirreabsortivas (Osteonecrose Associada a Medicamentos) .....	4
2.4	Relação entre Osteonecrose Associada a Medicamentos e Implantes Osseointegrados.....	6
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
3.1	Objetivo Geral .....	9
3.2	Objetivos Específicos .....	9
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
4.1	Aspectos Éticos.....	10
4.1	Caracterização de Estudo.....	10
4.2	Critérios de Inclusão .....	10
4.4	Critérios de Exclusão.....	10
4.5	Coleta de Dados.....	11
4.6	Análise Estatística.....	11
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
5.1	Perfil dos Pacientes.....	12
5.2	IOIS Relacionados a OAM.....	18
5.2.1	Perda de Implante X Características Gerais do Grupo.....	18
5.2.2	Perda de Implante X Características Clínicas da OAM.....	20
5.2.3	Tempo de Uso da Medicação.....	24

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>

## **ANEXO**

**Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

## **APÊNDICE**

**Apêndice 1** Ficha clínica

## 1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos utilizados para diferentes doenças que possam afetar a renovação óssea, tais como metástase ósseas, osteoporose ou mieloma múltiplo. Atuando basicamente como potente inibição da atividade osteoclástica. (Madrid, Sanz 2009; Mozzati et al. 2015) A necrose dos ossos gnáticos tem sido reconhecida como a reação adversa mais grave dos usos dessas medicações. Sendo definida como uma área de exposição óssea em região maxilo-facial, que não cicatriza em até 8 semanas. Importante excluir o uso de radioterapia na região de cabeça e pescoço. (Favia et al. 2015; Matsuo et al. 2015) Devido ao grande aumento de casos de pacientes em uso de drogas antirreabsortivas apresentando osteonecrose, a American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons substituiu a nomenclatura para Osteonecrose associada a Medicamentos. (Ruggiero et al. 2015)

A etiologia da Osteonecrose ainda é incerta, porém pode estar relacionada a fatores medicamentosos, locais e sistêmicos. O fator medicamentoso inclui via de administração, quantidade de aplicações e periodicidade. O fator local pode incluir tratamentos cirúrgicos convencionais (exodontias, colocação de implantes) e acometimentos orais (doença periodontal, abscessos odontológicos, má higiene oral). Já como fatores sistêmicos destaca-se o etilismo e tabagismo. (Escobedo et al. 2020) Na literatura a relação entre procedimentos cirúrgicos, como exodontias, e o desenvolvimento da osteonecrose é bem estabelecido, contudo, ainda é controverso sua relação com a presença de implantes osseointegrados e a cirurgia para colocação deles. (Tallarico et al. 2015) Rawal et al. 2020 comentaram que a colocação de implantes deve ser evitada em pacientes fazendo uso de medicações antirreabsortivas endovenosa, enquanto a cirurgia em pacientes realizando a medicação de forma oral não é considerada uma contraindicação.

Recentemente, casos de peri-implantite associada a Osteonecrose foram registrados. Dois fatores de risco foram classificados: *desencadeado pela cirurgia do implante*, quando se desenvolve em até 6 meses da cirurgia de colocação do implante, sugerindo que a cirurgia foi o fator principal, *desencadeado pela presença do implante*, quando se desenvolve após 6 meses da cirurgia de colocação do implante, sugerindo que a presença do implante em meio bucal seria o fator principal. (Troeltzch et al. 2016; Zushi et al. 2017)

A relação entre Implantes osseointegrados e a Osteonecrose associada a medicamentos ainda é uma área pouco estudada e conhecida. Desta forma, o presente estudo tem como objetivos avaliar a prevalência de Osteonecrose associada a medicamentos em paciente reabilitados com Implantes osseointegrados, descrevendo suas características clínicas e radiográficas e tratamento de escolha, bem como correlacionar o tempo e número de aplicações dos medicamentos com o tempo de colocação dos Implantes e Desenvolvimentos da Osteonecrose.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 BISFOSFONATOS E DENOSUMABE

Os bisfosfonatos são análogos químicos da substância endógena denominada ácido pirofosfórico ligando-se aos cristais de hidroxiapatita, tendo, portanto, uma afinidade muito alta pelo osso. Estas drogas têm importante ação no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, caracterizado pelo aumento da reabsorção óssea, tais como osteoporose, doença de Paget, Mieloma Múltiplo, e metástases ósseas de tumores de próstata, mama ou pulmão (Madrid, Sanz 2009; Shebestari et al. 2010; Drake, Clarke, Lewiecki 2015). A primeira geração destas drogas são medicamentos não-nitrogenados (clodronato, etidronato e tiludronato) e a segunda e terceira geração são nitrogenadas (alendronato, risedronato, ibandronato e zolendronato). As propriedades antirreabsortivas aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações (Montoya-Carralero et al. 2010; Drake, Clarke, Lewiecki 2015). A via de administração afeta diretamente a resposta clínica e o seu acúmulo no organismo. Bisfosfonatos orais incluem alendronato, risendronato, etidronato e tiludronato. Pamidronato e zolendronato são exclusivamente intravenosos, enquanto ibandronato e clodronato são administrados em ambas as vias (Drake, Clarke, Lewiecki 2015).

O Denosumabe é um anticorpo monoclonal com atuação sistêmica para a terapia antireabsortiva destinada ao controle da osteoporose e metástases ósseas. A imunoglobulina (Ig) isotipo G2, IgG2, possui elevada afinidade e especificidade para o RANK-L humano (receptor que ativa o fator nuclear kappa-b ligante de osteoblastos e promove a proliferação de osteoclastos). Atua inibindo a maturação, ativação e função dos osteoclastos através da ligação ao RANK-L, o que conseqüentemente resulta em uma redução significativa da taxa da reabsorção óssea. (Castellano et al. 2011) É utilizado, na dosagem de 120 mg (nome comercial de Xgeva®), uma aplicação mensal para controle de metástases ósseas. Este mesmo medicamento também é amplamente utilizado para tratamento da osteoporose, na dosagem de 60 mg (Prolia®) uma aplicação a cada 6 meses (Uyenne, Calhoun, Le 2014). Como resultados do uso do Denosumabe, tanto para o tratamento de metástases ósseas como da osteoporose, percebeu-se a sua notória eficácia na estagnação da doença assim como no retardo da sua progressão (Stopeck et al. 2010)

## **2.2 OSTEOPOROSE E METÁSTASES ÓSSEAS**

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva caracterizada pela perda de massa óssea e deteriorização estrutural do esqueleto (Tallarico et al. 2016). Atinge, principalmente, mulheres na pós-menopausa devido a queda na produção do estrogênio, hormônio que regula a remodelação óssea agindo diretamente sobre osteoblastos e osteoclastos. Também está associada a doenças que afetam a síntese de paratormônio, que é sintetizado pelas glândulas paratireóides (Qamheya, Yenyol, Arisan 2016). Alguns medicamentos podem induzir a osteoporose por bloquearem os receptores de estrogênios, como medicamentos utilizados coadjuvantes ao tratamento do câncer de mama. Fraturas de ossos longos são possíveis consequências da osteoporose e podem comprometer a qualidade de vida, o custo de vida e até levar a morte dos pacientes. Para a prevenção dessas consequências são utilizadas terapias com medicamentos antirreabsortivos, os quais tem o potencial de reduzir a reabsorção óssea que a doença promove e muitas vezes estabilizar o quadro do paciente (Jones, Glimcher, Aliprantis 2011; Flaum, Gradishar 2018).

As metástases ósseas estão presentes em estágios avançados de alguns tipos de cânceres como o de próstata, mama e pulmão. Os pacientes com esse quadro podem vir a apresentar dores ósseas, fraturas patológicas, hipercalcemia, compressão da medula espinhal, e um inevitável declínio para morbidade e da qualidade de vida (Jones, Glimcher, Aliprantis 2011). O acelerado processo osteolítico das metástases ósseas pode levar o paciente a se submeter a procedimentos cirúrgicos e radioterápicos para prevenir complicações como fraturas patológicas e compressão da medula espinhal. A seriedade deste quadro, que tende a se agravar com a progressão da doença, é o que leva a recorrente terapia com medicamentos antirreabsortivos, que buscam parar ou desacelerar o processo osteolítico promovido pela metástase óssea. (Paller, Carducci, Philips 2012).

## **2.3 EFEITOS ADVERSOS DAS DROGAS ANTIRREABSORTIVAS (OSTEONECROSE ASSOCIADA A MEDICAMENTOS)**

A osteonecrose associada a medicamentos (OAM) é um dos principais efeitos colaterais a ser considerado no uso dessas medicações pois, em muitos casos, pode agravar significativamente a qualidade de vida do paciente, necessitando da realização de tratamentos radicais ou mesmo não existindo soluções para manejo desta condição (Ruggiero et al. 2015).

A OAM ocorre em pacientes que apresentem uso prévio de algum medicamento associado a osteonecrose dos ossos maxilares e nenhum histórico de radioterapia em cabeça e pescoço. Pode ser classificada em 4 estágios, sendo eles: Estágio 0 (sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas); Estágio 1 (presença de osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção); Estágio 2 (osso exposto e necrótico ou fístulas associadas a infecção. Dor e eritema podem ser observados na região afetada com ou sem drenagem purulenta) ou Estágio 3 (semelhante ao Estágio 2, associada a uma ou mais destas seguintes condições: osso exposto e necrótico se estendendo além da região do osso alveolar - por exemplo, borda inferior/ ramo mandibular, seio maxilar e zigoma da maxila, resultando em fratura patológica; fístula extra-oral; comunicação oral-nasal; ou osteólise se estendendo até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar) (Marx 2003; Colella, Campisi, Fusco 2009; Ruggiero et al.2015; Ruggiero et al. 2022).

A OAM está associada a alguns fatores de risco muito comuns ao dia-a-dia da prática odontológica como extrações dentárias, higiene oral inadequada e uso de próteses dentárias (Mozzati et al. 2015). Por esta razão, para a prevenção da osteonecrose faz-se necessário uma avaliação odontológica criteriosa prévia ao início da administração das drogas antirreabsortivas, como ácido zolendrônico e Denosumabe, e acompanhamento odontológico periódico. É de suma importância a orientação e supervisão do cirurgião dentista para que o paciente fique ciente dos riscos do uso da medicação e compreenda a necessidade de se realizar procedimentos dentários prévios para adequação da cavidade oral e principalmente seu papel essencial na manutenção da higiene oral. O acompanhamento odontológico deve ser mantido periodicamente. É de suma importância a orientação e supervisão do cirurgião dentista para que o paciente fique ciente dos riscos do uso da medicação e compreenda a necessidade de se realizar procedimentos dentários prévios para adequação da cavidade oral e principalmente seu papel essencial na manutenção da higiene oral. (Henry et al. 2011; Boquete-Castro et al. 2016).

O tratamento da osteonecrose é dividido em conservador e cirúrgico. Sendo o conservador realizado através de a antibioticoterapia com clindamicina (300 mg, três vezes ao dia), penicilina (1,5 milhões de unidades internacionais três vezes ao dia), ou amoxicilina com ácido clavulânico (875/125 mg duas vezes ao dia). A antibioticoterapia pode ser alterada de acordo com os resultados de meios de cultura oriundos de amostra da lesão, para que se utilize o medicamento mais eficaz. Bochecho (0,2% três vezes ao dia) e irrigações com clorexidina é usado como adicional.

O tratamento cirúrgico da osteonecrose inclui sequestrectomia, debridamento, osteotomia marginal ou segmentar do osso dependendo do estágio e da extensão da doença. O fechamento da ferida formada deve ocorrer sem qualquer tensão do tecido incisado, para isso em muitos casos um enxerto de pele pode ser utilizado. Os pacientes são acompanhados para que não haja infecções na ferida cirúrgica ou mesmo a recidiva da doença (Mücke et al. 2011).

## **2.4 RELAÇÃO ENTRE OSTEONECROSE ASSOCIADA A MEDICAMENTOS E IMPLANTES OSSEOINTEGRADO**

O papel dos Implantes Osseointegrados (IOI) no desenvolvimento da OAM ainda não é bem estabelecido na literatura. Por conta disso, a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) considera o risco de OAM após cirurgia de colocação de IOI comparável com o risco associado ao de extração dentária. Em geral, entende-se que a colocação de IOI deve ser evitada em pacientes oncológicos recebendo medicações antirreabsortivas intra-venosa, enquanto o tratamento com bisfosfonatos orais não é considerado uma contra-indicação para cirurgias orais (Favia et al. 2015).

O uso de baixas doses de bisfosfonatos orais, não compromete a reabilitação com IOI, ou seja, não aumenta a chance de complicações, falhas ou aumento da taxa de perda de IOI (Grant et al 2008). Ruocco-Vetucci et al. (2019) acompanhou durante 26 meses uma paciente com 84 anos, que utilizou bisfosfonatos por via oral durante 7 anos, e que realizou o procedimento cirúrgico de colocação de IOI somente 1 ano após a suspensão da medicação. Retomado o uso somente após a conclusão do tratamento reabilitador, não apresentando indícios de OAM. No entanto, Jacobsen et al. (2013) observaram que o número de casos de OAM ao redor de implantes tem aumentado, já que a maioria dos pacientes tratados com esse tipo de medicação, devido a idade avançada, são edentulos totais ou parciais, e que geralmente são candidatos e/ou necessitam de reabilitação com IOIs. Similarmente, Rawal et al. (2020) relataram um caso de uma paciente com 75 anos, que fez uso de bisfosfonato por via oral durante 10 anos, realizando cirurgia para a colocação de 2 IOIs após 8 anos de uso do mesmo. A paciente se queixou de dor, inchaço e secreção na área reabilitada com IOI. Após exame clínico e radiográfico foi diagnosticada OAM, e solicitado para a paciente suspender o uso do bisfosfonato para então ser realizada a cirurgia para remoção dos IOIs. Após 1 mês os IOIs sofreram exfoliação espontânea. **(Figura 1)**

**Figura 1** – Aspecto dos IOIs após sofrerem exfoliações espontâneas



**Fonte:** Adaptado de Rawal et al. (2020)

**Legenda:** Aspecto dos IOIs após sofrerem exfoliações espontâneas

A OAM ao redor de implantes pode ser classificada em 2 tipos: causadas pela cirurgia (quando é desenvolvida em até 6 meses após o procedimento cirúrgico) e as causadas pela presença do IOI (a qual se desenvolve a partir de 6 meses após o procedimento cirúrgico). Nosso grupo (Miniello et al. 2015) relatou o desenvolvimento de OAM em uma paciente que havia colocado implantes e estava usando ácido zoledrônico (5 mg) uma vez ao ano para controle da osteoporose. A paciente já havia feito duas aplicações quando colocou os implantes e não ocorreu a osseointegração. Curiosamente, a paciente continuou com o uso anual do bisfosfonato e novamente colocou implantes. E, novamente houve perda dos implantes e desenvolveu OAM. Como conclusão, o artigo mostra a falta de conhecimento do cirurgião-dentista sobre estas medicações.

Lazarovici et al. (2010) fez um estudo com 27 pacientes, onde foi observado que 77,8% dos casos ocorreu OAM espontaneamente, com o tempo de manifestação clínica sendo 16,2 meses após a colocação dos IOIs, e Kwon et al. (2014) em uma série de 19 pacientes, 58% dos casos de OAM não foram relacionados ao procedimento cirúrgico, sendo que em 3 casos os pacientes receberam os IOI antes de começar o tratamento com bisfosfonatos. Já Jacobsen et al. (2013), em uma série de 12 pacientes apenas 1 paciente desenvolveu a OAM imediatamente após a cirurgia de colocação do IOI (2 meses) enquanto para os outros 11 pacientes (91,6%), o tempo específico de aparecimento da OAM não foi analisado. Giovannacci et al. (2016) analisou 15 pacientes com OAM peri-implantar e os dividiu em 2 grupos: Grupo 1 (6 pacientes que desenvolveram a OAM em um período de 2-10 meses após a cirurgia de colocação de IOI)

e Grupo 2 (9 pacientes que desenvolveram OAM em um período de 1-15 anos após a cirurgia de colocação de IOI).

Na maioria dos casos é mais comum que ocorra a OAM após alguns meses da cirurgia, e que a falha a longo prazo é extremamente atípica e esporádica. No entanto, Pogrel et al. (2018) analisou 11 pacientes que realizaram a cirurgia de colocação de IOI, tempos depois iniciaram a terapia antirreabsortiva e após 2 anos desenvolveram OAM. No estudo 8 desses pacientes tiveram de realizar a remoção do IOI e outros 3 ainda serão submetidos a cirurgia de remoção. Clinicamente o implante apresentará mobilidade, sendo facilmente removido sem a presença de tecidos adjacentes. Porém em alguns casos os IOI podem ainda estar integrados ao osso e serem removidos juntamente com parte desse osso circundante.

Esse problema parece afetar somente a área em que existe IOI, possivelmente pelo fato de que como os IOI não apresentem ligamentos periodontais, o trauma causado pelo impacto da mastigação pode ser grande o suficiente para causar a OAM localizada em grupos de pacientes que apresentem reabilitação com IOI.

É recomendado pela AAOMS que os profissionais orientem os pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos por mais de 3 anos, a suspenderem o mesmo 3 meses antes e 3 meses depois de qualquer procedimento cirúrgico oral, se possível. (Ruggiero et al. 2009). Tallarico et al. (2015) realizou um estudo em 2 centros, onde pacientes, fazendo uso de bisfosfonatos por mais de 3 anos, foram submetidos a reabilitação com IOIs após 6 meses de pausa da medicação. Após 3 anos de acompanhamento os IOI tiveram taxa de sucesso de 99%.

Como forma de tratamento prioriza-se a remoção cirúrgica conservadora do osso necrótico juntamente com os IOI afetados. No entanto, dificuldade de distinguir osso necrótico de osso saudável e o fato de que a remoção cirúrgica pode ser extensa, são fatores que podem influenciar no índice de recidiva e na qualidade de vida do paciente. Atualmente se tem estudado novas medicações para auxiliar o procedimento cirúrgico. Zushi et al. (2017) relatou o caso de uma paciente com OAM peri-implantar, onde foi realizada administração de Teriparatida (fragmento sintético do hormônio da paratireoide) durante 5 meses, o que resultou em um sequestro ósseo, facilitando o procedimento cirúrgico.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar a relação entre os IOI e o desenvolvimento da OAM em pacientes que utilizam drogas antirreabsortivas.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características clínicas e radiográficas da OAM.
- Correlacionar o tempo e número de aplicações das drogas antirreabsortivas com o desenvolvimento da OAM associadas e não a colocação de IOI.
- Avaliar os tipos de tratamentos realizados nos pacientes que tiveram OAM associadas e não a colocação de IOI.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo inscrito sob o nº 3008/20 no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do A.C. Camargo Cancer Center foi aprovado após análise pelos membros do CEP, tendo todos os requisitos da Resolução 466/2012 CNS/MS respeitados (Anexo 1).

### **4.2 CARACTERIZAÇÃO DE ESTUDO**

O presente estudo consistiu de análise retrospectiva que avaliou todos os pacientes que desenvolveram OAM no período de 2004 a 2020 no A.C. Camargo Cancer Center. Os pacientes foram divididos em 2 grupos:

Grupo A: Pacientes com osteonecrose sem relação com implantes

Grupo B: Pacientes com osteonecrose em região de implantes

A classificação da OAM será realizada de acordo com a última classificação da AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2022).

### **4.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO**

Pacientes que apresentaram osteonecrose associada ao uso de medicamentos.

### **4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes submetidos à radioterapia em região dos maxilares e aqueles com informações incompletas no prontuário.

## **4.5 COLETA DE DADOS**

Foram coletadas informações demográficas e clínicas dos prontuários eletrônicos disponíveis no sistema MV e TASY do AC Camargo Cancer Center.

### **4.5.1 DADOS COLETADOS DOS PRONTUÁRIOS**

Foram coletadas informações clínicas, tais como o tempo de uso e dose da medicação (bisfosfonatos ou Denosumabe), quando o paciente realizou a cirurgia de colocação de IOI além de documentar e classificar a extensão da OAM, bem como seus aspectos radiográficos (Foram examinadas radiografias panorâmicas e Tomografia computadorizada helicoidal e de feixe cônico). Esses dados foram transcritos para um formulário padronizado (anexo 1).

## **4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Após a coleta dos dados, análise exploratória e descritiva dos dados através de medidas (porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) e construção de tabelas. O teste qui-quadrado foi aplicado para verificar associações entre as covariáveis (características clínicas) e a perda ou não de implantes. Os dados foram analisados utilizando-se o software IBM SPSS Statistics versão 25.0 e o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PERFIL DOS PACIENTES

Um total de 149 pacientes preencheu os critérios para inclusão no estudo. Dentre os 149 pacientes, 94 (62,6%) eram do sexo feminino, 96 (65,3%) não fumantes e 88 (59,9%) não etilistas. A idade dos pacientes variou de 30 a 87 anos, com média de  $66,1 \pm 11$  anos. (Tabela 1).

Quanto a doença de base, o câncer de mama foi a doença mais presente (63 pacientes – 57,1%), seguida de câncer de próstata com 30, e mieloma múltiplo com 23 pacientes. Outros tipos doenças como câncer de pulmão, cordoma sacral, carcinoma de rim, adenocarcinoma de fígado, adenocarcinoma endometrióide, tumor de células gigantes, carcinoma de esôfago, tumor neuroendócrino, neoplasia maligna de pâncreas, tumor folicular de tireóide e carcinoma de canal anal completaram a amostra (total de 26 pacientes) (Tabela 1).

Em relação ao tipo de medicamento administrado, 102 pacientes (68,4%) foram medicados com Ácido Zoledrônico e 18 pacientes (12%) com Denosumabe Sendo que 19 pacientes (12,7%) realizaram Ácido Zoledrônico e Denosumabe. Pamidronato Dissódico e Alendronato juntos representaram 4 pacientes (2,6%). Zometa + pamidronato representaram 4 pacientes (2,6%) e Denosumabe + risendronato 2 pacientes (1,3%). Em relação ao tempo de uso, a periodicidade mensal foi administrada em 122 pacientes. Trimestralmente em 12, semestralmente em 11 pacientes e anualmente em 4 pacientes. Cento e quinze pacientes foram medicados com administração endovenosa (77,6%), seguidos de administração subcutânea com 30 casos. O tempo de uso da medicação em questão variou de 1 a 10 anos, com média de  $3,02 \pm 2$  anos. A média de uso das medicações nos pacientes que desenvolveram a OAM na região de implantes foi 34 aplicações. Um total de 121 pacientes (82,3%) não receberam avaliação odontológica prévia ao início da medicação, porém 88 pacientes (59,9%) mantinham uma higiene oral satisfatória. Dos 149 pacientes, 77 (51%) não fazem uso de nenhuma prótese removível. Destes pacientes, 66 (43,1%) se encontram vivos, 54 (37,7%) pacientes vieram óbito e 29 (18,5%) não retornaram para acompanhamento (Tabela 1)

**Tabela 1.** Características clínicas gerais dos 149 pacientes.

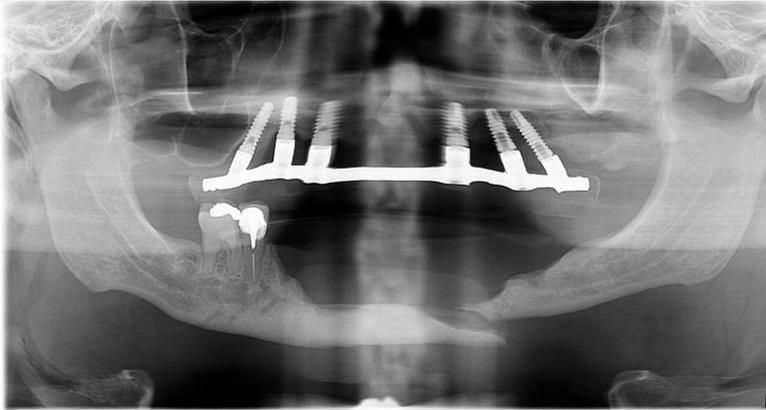
	<b>Total</b> (n=149)	
	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	55	37,4%
Feminino	94	62,6%
<b>Fumante</b>		
Nunca	32	20,4%
Não	96	65,3%
Sim	21	14,3%
<b>Etilista</b>		
Nunca	48	31,3%
Não	88	59,9%
Sim	13	8,8%
<b>Diagnóstico Oncológico</b>		
Câncer de Mama	63	57,1%
Câncer de Próstata	30	20,4%
Câncer de Pulmão	7	4,1%
Mieloma Múltiplo	23	15,6%
Outros	26	18,4%
<b>Tipo de Medicamento Utilizado</b>		
Zometa	102	68,4%
Denosumabe	18	12%
Alendronato	2	1,3%
Pamidronato	2	1,3%
Zometa + Denosumabe	19	12,7%
Zometa + pamidronato	4	2,6%
Denosumabe + risendronato	2	1,3%
<b>Tipo de Uso</b>		
Mensal	122	83%
Trimestral	12	8,2%
Semestral	11	7,5%
Anual	4	1,4%

<b>Forma de Administração</b>		
Subcutanea	30	20,4%
Endovenosa	115	77,6%
Oral	4	2%
<b>Avaliação Odontológica Previa</b>		
Não	121	82,3%
Sim	28	17,7%
<b>Uso de Prótese</b>		
Não	77	51%
Prótese Total	25	17%
Prótese Parcial	47	32%
<b>Higiene Oral</b>		
Satisfatória	88	59,9%
Regular	47	30,6%
Insatisfatória	14	9,5%
<b>Situação da Última Informação</b>		
Vivo	66	43,1%
Morto	54	37,7%
Sem informação	29	18,5%

Em relação a OAM, 102 áreas (48,5%) se acometeram a mandíbula posterior, seguido de 57 áreas (27,1%) em maxila posterior. As regiões de molares foram as maiores acometidas sendo a inferior com 76 áreas (36,1%) e a superior com 36 áreas (17,2%). Sendo que em alguns casos houveram mais de uma área afetada. Noventa e dois casos (61,2%) apresentaram o estágio 2 da OAM. Sendo que foi usada a classificação de maior grau, na OAM mais evidente. O tempo de exposição até o diagnóstico variou de 1 a 24 meses, com uma média de  $3,6 \pm 4,2$  meses (Tabela 2).

Dentre as alterações presentes nos exames radiográficos, área osteolítica foi observada em 122 regiões de osteonecrose, 90 áreas apresentavam esclerose óssea, 3 pacientes tiveram fratura da mandíbula. **(Figura 2)** Em relação aos sinais e/ou sintomas observados 108 pacientes (73,5%) evoluíram com dor, a presença de pus foi observada em 72 pacientes (49%). Para cento e dezessete paciente (79,6%) a cirurgia de debridamento ósseo foi o tratamento de escolha, seguido de Osteoplastia com 109 (74,1%). Sendo que 37 pacientes (25,2%) precisaram de

reabordagem cirúrgica. Em relação a resposta da exposição, 111 pacientes (76%) apresentaram resposta completa e somente 7 (4,8%) apresentaram piora do quadro (Tabela 2).



**Figura 2** – Radiografia Panôramica evidenciando fratura patológica devido OAM (fonte: acervo departamento Estomatologia A.C. Camargo Cancer Center).

**Tabela 2.** Características clínica da OAM dos 149 pacientes.

	N	%
<b>Localização da Exposição (n=210)</b>		
Maxila Anterior	24	11,4%
Maxila Posterior	57	27,1%
Mandíbula Anterior	24	11,4%
Mandíbula Posterior	102	48,5%
<b>Região da Exposição (n=210)</b>		
Incisivo Superior	9	4,2%
Incisivo Inferior	10	4,7%
Canino Superior	15	7,1%
Canino Inferior	14	6,6%
Pré-Molar Superior	21	10%
Pré-Molar Inferior	29	13,8%
Molar Superior	36	17,1%
Molar Inferior	76	36,1%
<b>Estágio Clínico</b>		
Estágio 0	4	2,7%
Estágio 1	45	30,6%

Estágio 2	92	61,2%
Estágio 3	8	5,4%
<b>Alterações Presentes no Exame Radiográfico (n=320)</b>		
Área Osteolítica	122	83%
Erosão no osso Cortical	31	21,1%
Sequestro Ósseo	52	35,4%
Esclerose Óssea	90	61,2%
Reação Periosteal	22	15 %
Presença de Fratura Patológica	3	2 %
<b>Sinais / Sintomas da Exposição (n=238)</b>		
Ausente	23	15,6%
Dor	108	73,5%
Odor Fétido	5	3,4%
Pus	72	49%
Parestesia	9	6,1%
Sangramento	8	5,4%
Outros	13	8,8%
<b>Tratamento da Exposição (n=387)</b>		
ATB	109	74,1%
Irrigação	9	6,1%
Debridamento Ósseo	117	79,6%
Osteoplastia	109	74,1%
Sequestrectomia	34	23,1%
Pentoxifilina + Tocoferol	9	6,1%
<b>Precisou de Reabordagem Cirúrgica</b>		
Sim	37	25,2%
Não	112	74,1%
<b>Resposta da Exposição</b>		
Completa	114	76%
Melhora Parcial	12	8,2%
Sem Resposta	16	10,9%
Piora	7	4,8%

Vinte e cinco pacientes (17 %) tiveram os implantes associados a região da OAM. **(Figura 3)** Sendo que, 23 pacientes (92 %) realizaram a cirurgia de colocação dos IOIs antes do início da terapia antirreabsortiva. O número de implantes afetados variou de 1 a 4, com uma média de  $1,7 \pm 1$ . A conexão protética mais afetada foi a de Hexágono Externo, com 16 casos (59,1%), hexágono Interno e Cone Morse representaram respectivamente 2 (9,1 %) e 7 (31,8%) casos (Tabela 3)



**Figura 3** – OAM associada a IOIs em região posterior de mandíbula OAM (fonte: acervo departamento Estomatologia A.C. Camargo Cancer Center).

**Tabela 3.** Características gerais relacionada aos IOIs.

	N	%
<b>OAM (n=149)</b>		
Sem implante	124	83%
Implante	25	17%
<b>Cirurgia IOI (n=25)</b>		
Antes do Início da Medicação	23	92%
Após o Início da Medicação	2	8%
<b>Conexão Protética (n=25)</b>		
Cone Morse	7	31,8%
Hexágono Interno	2	9,1%
Hexágono Externo	16	59,1%

## 5.2 IOIS RELACIONADOS A OAM

### 5.2.1 OAM associada a IOIs x Características Gerais dos Grupos

Um total de 25 pacientes tiveram a OAM associada aos IOIs. Dentre eles, 14 (56,1%) eram do sexo feminino, 5 (20%) eram fumantes e 6 (24%) etilistas. Quanto ao diagnóstico, o câncer de mama foi a doença mais presente (12 pacientes - 48%), seguida de câncer de próstata com 5 casos, e mieloma múltiplo com 3 casos. Câncer de pulmão representou 3 casos e outros (cordoma sacral, tumor de células claras) representou 2 casos. (Tabela 4)

Em relação ao tipo de medicamento administrado, 10 pacientes (40%) foram medicados com Ácido Zoledrônico e 8 pacientes (32%) com Denosumabe. 5 pacientes (20%) realizaram Ácido Zoledrônico e Denosumab. Zometa + pamidronato e Denosumabe + risendronato representaram respectivamente 1 paciente (4%). (Tabela 4)

Em relação ao uso, a periodicidade mensal foi administrada em 19 pacientes. Trimestralmente em 3 e semestralmente em 3 pacientes. Quatorze pacientes foram medicados com administração endovenosa (56%), seguidos de administração subcutânea com 11 casos. (Tabela 4)

Um total de 18 pacientes (72%) não recebeu avaliação odontológica prévia ao início da medicação, porém 11 pacientes (44%) mantinham uma higiene oral satisfatória. Dos 25 pacientes, 15 (60%) não fazem uso de nenhuma prótese removível. (Tabela 4)

**Tabela 4.** Análise descritiva relacionando OAM em região de IOIs com as características gerais dos pacientes

<i>Variáveis</i>		<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	11 (44%)	0,60 <sup>\$</sup>
Feminino	14 (56,1%)	
<b>Fumante</b>		
Sim	5 (20 %)	0,61 <sup>#</sup>

Nunca	4 (16%)	
Não	16 (64%)	
<b>Etilista</b>		
Sim	6 (24%)	0,013 <sup>#</sup>
Nunca	7 (28 %)	
Não	12 (48%)	
<b>Diagnóstico Oncológico</b>		
Mieloma Múltiplo	3 (12%)	0,76*
Câncer de Mama	12 (48 %)	0,72 <sup>\$</sup>
Câncer de Próstata	5 (20%)	1,0 <sup>\$</sup>
Câncer de Pulmão	3 (12 %)	0,06*
Outros	2 (8 %)	0,16*
<b>Tipo de Medicamento Usado</b>		
Zometa	10 (40 %)	<b>0,05*</b>
Denosumabe	8 (32%)	0,0 <sup>\$</sup>
Zometa + Denosumabe	5 (20 %)	0,34*
Zometa + pamidronato	1 (4%)	
Denosumabe + risendronato	1 (4%)	
<b>Tipo de Uso</b>		
Mensal	19 (76 %)	0,55*
Trimestral	3 (12 %)	
Semestral	3 (12 %)	
Anual		
<b>Forma de Administração</b>		
Subcutânea	11 (44%)	<b>0,05*</b>
Endovenosa	14 (56 %)	
Oral		
<b>Avaliação Odontológica Prévia</b>		
Não	18 (72%)	0,15*
Sim	7 (28%)	
<b>Uso de Prótese</b>		
Não	4 (16%)	0,0 <sup>#</sup>
Prótese Total	6 (24%)	

Prótese Parcial	15 (60 %)	
<b>Higiene Oral</b>		
Satisfatória	11 (44%)	0,08#
Regular	9 (36%)	
Insatisfatória	5 (20%)	

\*Teste exato de Fisher    #Qui-Quadrado de Pearson    § Correção de Continuidade

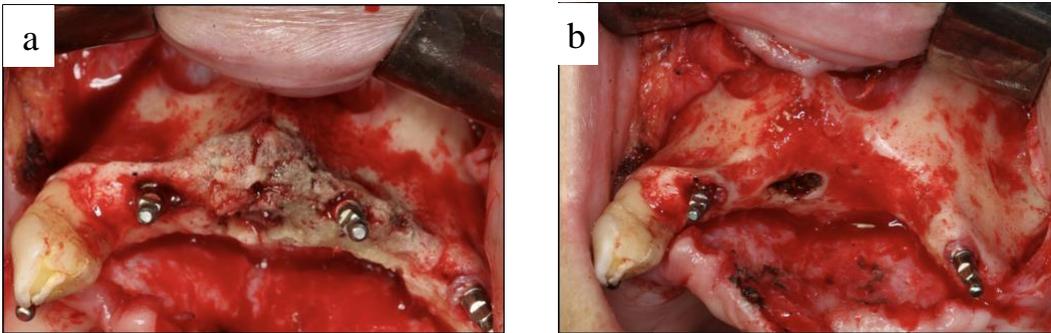
### 5.2.2 Características da OAM associada a IOIs x não associada

Em relação a exposição óssea, ambos os grupos apresentaram áreas de exposição semelhantes, sendo a mandíbula posterior, e a área de molares as áreas mais afetadas. O grupo B apresentou mais casos (16 – 64%) de OAM no estágio 2, porém o grupo B não apresentou nenhum caso no estágio 0. Dentre as alterações presentes nos exames radiográficos, área osteolítica foi observada em maior quantidade de regiões no grupo B, com 21 regiões (84%). **(Figura 4)**. Em relação aos sinais e/ou sintomas observados, os pacientes de ambos os grupos evoluíram com quadros de dor, sendo 17 (68%) pacientes do grupo B, e 91 (74,6%) do grupo A. (Tabela 5)

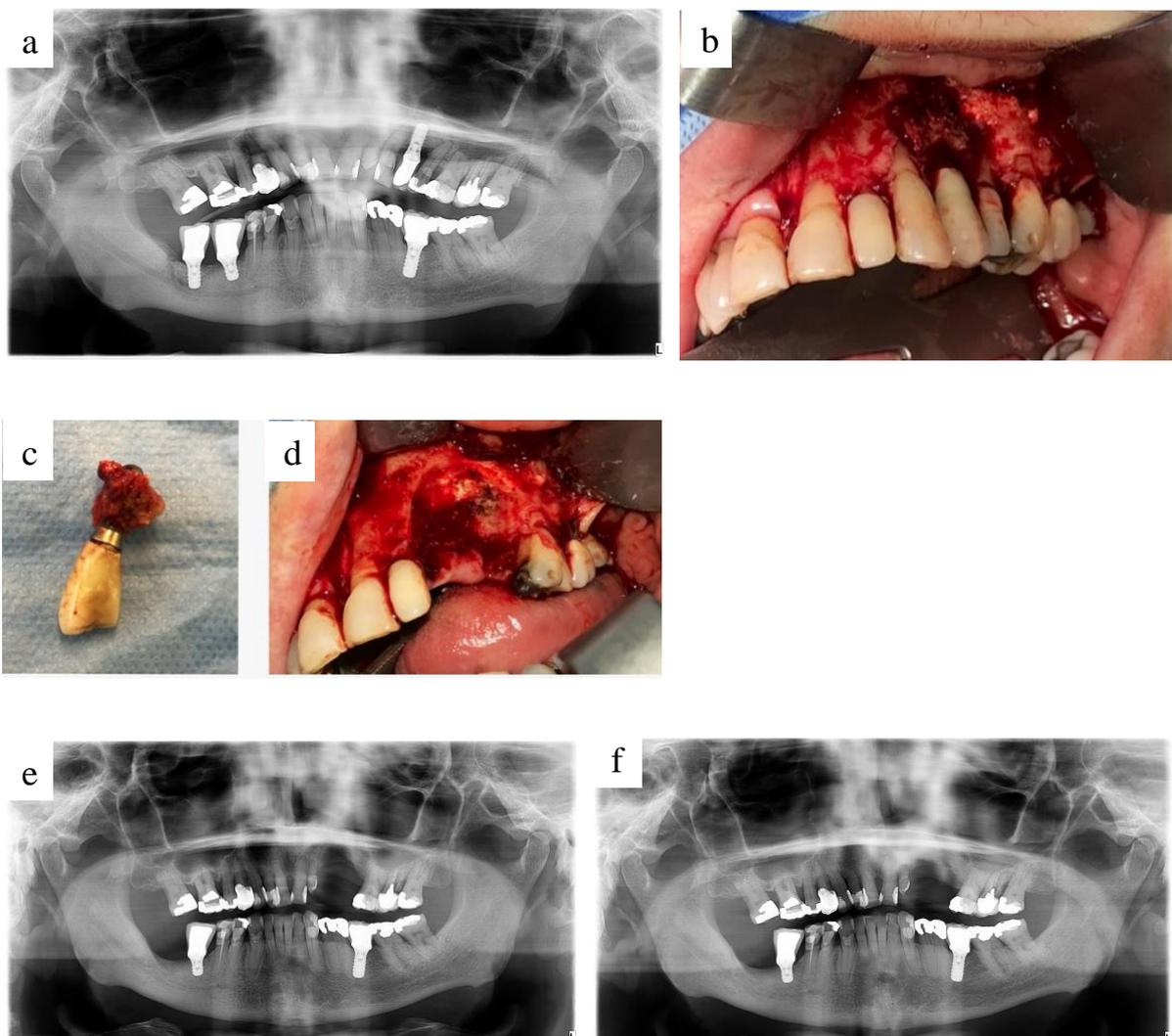
O debridamento e osteoplastia representaram o tratamento de escolha para os pacientes do grupo B, ambos com 20 casos (80%). **(Figura 5)** Sendo que 17 pacientes (70,8%) não precisaram de reabordagem cirúrgica. Em relação a resposta da exposição, ambos os grupos apresentaram uma resposta completa, com uma taxa de sucesso em mais de 77 %. Sendo o Grupo A com 94 casos (74%) e o grupo B com 20 casos (80%). **(Figura 6)** (Tabela 5)



**Figura 4** – Radiografia Panôramica evidenciando área osteolítica em região de mandíbula posterior OAM (fonte: acervo departamento Estomatologia A.C. Camargo Cancer Center).



**Figura 5** – Aspecto da OAM prévio ao debridamento (a) e após a cirurgia de debridamento e osteoplastia (b) OAM (fonte: Osteonecrosis related to once yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. Miniello et al. 2015).



**Figura 6** – Relato de caso. Radiografia panorâmica evidenciando OAM associada a IOI em região de mandíbula a esquerda (a). Trans-cirúrgico observando-se a área necrótica (b). IOI após remoção (c), leito cirúrgico após debridamento e osteoplastia (d). Radiografia panorâmica do pós-operatório de 1 mês (e) e 6 meses (f) (fonte: acervo departamento Estomatologia A.C. Camargo Cancer Center e fotos clínicas gentilmente cedidas pelo Dr. Rodrigo N. Lopes).

**Tabela 5.** Análise descritiva relacionando OAM em região de IOIs com as características clínica da OAM

<i>Variáveis</i>	<b>Não (A)</b>	<b>Sim (B)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Localização da Exposição</b>	n= 170	n=40	
Maxila Anterior	19 (11,1%)	5 (12,5%)	0,69*
Maxila Posterior	44 (25,8%)	13 (32,5%)	0,27*
Mandíbula Anterior	20 (11,7%)	4 (10%)	0,72*
Mandíbula Posterior	87 (51,1 %)	18 (45 %)	1,0 <sup>\$</sup>
<b>Região da Exposição</b>	n=170	n=40	
Incisivo Superior	8 (4,7 %)	1 (2,5%)	1,0*
Incisivo Inferior	7 (4,1%)	3 (7,5%)	
Canino Superior	11 (6,4%)	4 (10 %)	1,0 <sup>\$</sup>
Canino Inferior	13 (7,6%)	1 (2,5%)	
Pré-Molar Superior	14 (8,2%)	7 (17,5 %)	1,0 <sup>\$</sup>
Pré-Molar Inferior	26 (15,2%)	3 (7,5%)	
Molar Superior	30 (17,6%)	6 (15%)	
Molar Inferior	61 (35,8 %)	15 (37,5 %)	0,34 <sup>\$</sup>
<b>Apresentação Clínica</b>	n=122	n=25	
Estágio 0	4 (3,2%)		0,38*
Estágio 1	37 (30,3%)	6 (24 %)	
Estágio 2	76 (62,2%)	16 (64%)	
Estágio 3	5 (4%)	3 (12%)	

<b>Alterações Presentes no Exame Radiográfico</b>	n= 257	n=63	
Área Osteolítica	101 (39,2 %)	21 (33,3%)	1,0*
Erosão no Osso Cortical	21 (8,1%)	10 (15,8 %)	<b>0,02</b> <sup>\$</sup>
Sequestro Ósseo	40 (15,5%)	12 (19%)	0,22 <sup>\$</sup>
Esclerose Óssea	76 (29,5 %)	14 (22,2 %)	0,71 <sup>\$</sup>
Reação Periosteal	17 (6,6%)	5 (7,9 %)	0,53*
Presença de Fratura Patológica	2 (0,7%)	1 (1,5%)	0,43*
<b>Sinais / Sintomas da Exposição</b>	n=195	n=43	
Ausente	18 (9,2%)	5 (11,6 %)	0,54*
Dor	91 (46,6 %)	17 (39,5 %)	0,66 <sup>\$</sup>
Odor Fétido	4 (2%)	1 (2,3 %)	1,0*
Pus	58 (29,7%)	14 (32,5 %)	0,58 <sup>\$</sup>
Parestesia	6 (3 %)	3 (6,9 %)	0,18*
Sangramento	7 (3,5%)	1 (2,3 %)	1,0*
Outro	11 (5,6 %)	2 (4,6 %)	1,0*
<b>Tratamento da Exposição</b>	n=319	n=68	
ATB	91 (28,5%)	18 (26,4%)	0,98 <sup>\$</sup>
Irrigação	8 (2,5%)	1 (1,4%)	1,0*
Debridamento	97 (30,4%)	20 (29,4 %)	1,0 <sup>\$</sup>
Osteoplastia	89 (27,8 %)	20 (29,4%)	0,62 <sup>\$</sup>
Sequestrectomia	30 (9,4%)	4 (5,8%)	0,50*
Outro	4 (1,2%)	5 (7,3 %)	<b>0,008</b> *
<b>Precisou de Reabordagem Cirúrgica</b>			
Não	94 (75,4%)	17 (70,8%)	0,83 <sup>\$</sup>
Sim	30 (24,6%)	8 (29,2%)	
<b>Resposta da Exposição</b>			
Completa	96 (77,4%)	20 (80%)	0,39*
Melhora Parcial	9 (7,2%)	3 (12,5%)	
Sem Resposta	12 (9,6%)	2 (16,7%)	
Piora	7 (5,6%)		

\*Teste exato de Fisher

#Qui-Quadrado de Pearson

\$ Correção de Continuidade

### 5.2.3 Tempo de Uso da Medicação e quantidade de aplicações

No presente estudo observou-se que os pacientes do grupo B usaram por mais tempo a medicação, usando em média 3,3 anos com variação de 2 a 9 anos, enquanto os do grupo A fizeram uso durante 2,9 anos com variação entre 1 e 10 anos (Tabela 6).

**Tabela 6.** Estatísticas descritivas para o tempo de uso da medicação (em anos).

<b>X</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>Sim (B)</b>	25	3,3	1,72	1,0	3,0	9,0
<b>Não (A)</b>	122	2,9	2,08	1,0	2,0	10,0

O mesmo se observa na quantidade de aplicações da medicação, no grupo B, em média 32,08 aplicações com variação de 4 a 108, enquanto os que no grupo A observa-se em média 30,3 aplicações com variação de 2 a 120 (Tabela 7).

**Tabela 7.** Estatísticas descritivas para a quantidade de aplicações

<b>Houve perda de IOIs</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>Sim (B)</b>	32,08	12,4	4	24	108
<b>Não (A)</b>	30,32	24,8	2	24	120

## 6 DISCUSSÃO

A AAOMS em sua mais recente publicação reportou que o risco de desenvolvimento de OAM em pacientes em uso de bisfosfonatos ou de outras medicações antirreabsortivas é desconhecido devido a falta de dados. Como consequência ficou estabelecido que o risco de desenvolvimento de osteonecrose após a cirurgia de colocação de implantes seria similar ao de outros procedimentos que envolvam manipulação óssea. (Ruggiero et al. 2015; 2022)

Protocolos a respeito de colocação de implantes em pacientes em uso de medicações são ambíguos. Certamente, bisfosfonatos administrados por via endovenosa são considerados como uma clara contraindicação para a realização de tal procedimento.

No entanto, autores publicaram uma série de casos revelando que não somente a cirurgia de colocação de implante, mas a própria existência do implante, estaria associada com a presença da OAM. (Jacobsen et al.2013; Kwon et al. 2014). Essa hipótese está em acordo com a nossa pesquisa: dos 25 pacientes que desenvolveram OAM ao redor de implantes, 22 (92%) OAM foram em decorrência do implante em si. Esses 22 pacientes foram submetidos a cirurgia de colocação do implante previamente ao início da medicação.

Kwon et al analisaram clinicamente, radiograficamente e histopatologicamente uma série de 19 OAM associada a implantes em pacientes usando bisfosfonatos. Desses pacientes, somente 3 (15,8%) desenvolveram osteonecrose em até 6 meses após a cirurgia de colocação dos implantes, o que sugeriu que a cirurgia em si foi um fator crucial. No entanto, na maioria dos pacientes (n =11, 19,5%) a OAM se desenvolveu sem nenhuma relação com o trauma cirúrgico da cirurgia de colocação de implantes. (Kwon et al. 2014)

Lazarovici et al. mostraram uma série de 27 pacientes afetados com osteonecrose ao redor de implantes, dos quais 11 (41%) em uso de medicação oral e 16 (59%) em uso de medicação endovenosa. OAM classificadas como relacionadas a cirurgia (menos de 6 meses após a cirurgia de colocação de implantes) foram observadas em 6 pacientes (22%); enquanto OAM desenvolvidas após 6 meses foram classificadas como espontânea e somaram 21 pacientes (77,8%).

Além disso, os autores reportaram que em 4 pacientes dos 27 (14,8%), a cirurgia de colocação de implantes foi feita 80 meses antes ao início da medicação. Nesse caso o implante em si, não o procedimento cirúrgico, foi o responsável pelo desenvolvimento da OAM, o que corrobora com nosso estudo. (Lazarovici et al. 2010)

Jacobsen et al em um estudo de caso com 12 pacientes com osteonecrose ao redor de implantes, reportaram que somente 1 paciente (8,3%) desenvolveu a doença 2 meses após a cirurgia de colocação de implante. Para os outros 11 pacientes o tempo específico de desenvolvimento da OAM não foi observado. No entanto os autores indicaram que o intervalo foi maior em pacientes com osteoporose do que em pacientes oncológicos. (Jacobsen et al. 2013)

Em um outro estudo retrospectivo Grant et al. não encontraram evidência de OAM em nenhum dos 115 pacientes em uso de bisfosfonatos administrados de forma oral. (Grant et al. 2008)

O risco aumentado de desenvolvimento de OAM ao redor de implantes já integrados em pacientes em uso de bisfosfonatos, pode ser explicado devido a diminuição de resposta da remodelação óssea. Evidências mostram que o osso ao redor de implantes está sempre em constante remodelação. (Kwon et al. 2014)

De acordo com o nosso estudo o risco de desenvolvimento de OAM existe mesmo em pacientes com implantes já integrados, mas que ainda fazem o uso da medicação. Por isso é de suma importância explicar os efeitos colaterais da medicação não somente em pacientes que vão realizar a cirurgia de colocação de implante, mas como também para pacientes que já possuem os IOIs integrados e vão começar a utilização de bisfosfonatos.

Em concordância com outros autores como Lazarovici e Jacobsen, OAM associada a implantes foram encontradas preferencialmente em região posterior de mandíbula e maxila. A região de molares foi afetada em 20 pacientes (80%), a região de maxila em 12 pacientes (48%), e a região mandibular em 17 (68%), sendo que em alguns casos tiveram mais de 1 local de exposição.

Em relação ao tipo de medicação utilizada, o Ácido Zolendrônico (Zometa) foi o mais utilizado em pacientes que desenvolveram OAM ao redor de implantes, totalizando 10

pacientes (40%). Essa informação é comumente relatada por diversos autores. (Jacobsen et al. 2013; Kwon et al. 2014; Ruggiero et al. 2015)

Corroborando com outro estudo clínico, em nosso estudo, pacientes que perderam implantes devido a OAM, utilizaram a medicação durante mais tempo (média de 3,3 anos). Jacobsen et al relataram que a média de duração do tratamento foi de 38 meses em 7 pacientes. (Jacobsen et al. 2013)

Em relação ao tratamento utilizado, o tratamento conservador é o recomendado pela literatura para pacientes com OAM, no entanto a alta taxa de sucesso do tratamento cirúrgico vem sendo reportada. (Miniello et al 2015, Lopes et al. 2015). O que corrobora com o nosso estudo já que em 20 pacientes (80%), dos 25 que tiveram a OAM associada a IOIs, o tratamento de escolha foi o debridamento, seguido de osteoplastia óssea, resultando em 20 desses 22 pacientes (80%) a melhora completa do caso. Não sendo necessária a reabordagem cirúrgica para a maioria desses pacientes, 17 (70,8%)

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que houve uma relação entre quando ocorreu a cirurgia de colocação do IOI, o número de doses, e o tempo de uso da medicação com o desenvolvimento de OAM ao redor de implantes. Indicando que não somente o ato cirúrgico de colocação do implante, mas a presença do próprio implante em si, está associado ao desenvolvimento da OAM. Por isso é de suma importância alertar sobre o risco de OAM a pacientes que possuem IOIs integrados e que irão iniciar o tratamento com medicamentos antirreabsortivos. O tratamento cirúrgico (debridamento ósseo seguido de osteoplastia) foi o tratamento mais utilizado auxiliando na resolução completa dos casos. Além disso, futuras pesquisas clínicas controladas e randomizados são necessárias para o melhor entendimento da OAM relacionada a IOIs.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Mar;27(3):367-75
2. Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, Rodríguez-Antolín A, Sundlöv A, Cortes-Funes H. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *Oncologist.* 2011;16(2):136-45.
3. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Dec;67(12):2698-9.
4. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM, The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis, *Clin Ther.* 2015; 37:1837-50
5. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020 Feb;121(1):40-48.
6. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piattelli A, Maiorano E. Metastatic Breast Cancer in Medication - Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *Am J Case Rep.* 2015; 16; 621-626
7. Flaum LE, Gradishar WJ. Advances in Endocrine Therapy for Postmenopausal Metastatic Breast Cancer. *Cancer Treat Res.* 2018; 173:141-154.
8. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Lucchina AG, Bonanini M, Vescovi P. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery,* May 2016; 27 (3): 697-701

9. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA: Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008; 66; 223-30
10. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von 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 cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20; 29 (9): 1125-32.
11. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M et al: Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Invest*, 2013; 17: 167-75
12. Jones D, Glimcher LH, Aliprantis AO. Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection. *J Clin Invest*. 2011 Jul; 121 (7): 2534-42.
13. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. *Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonates treatment*. *Clin Oral Implants Res*, 25 (5) (2014), pp.632-640
14. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants*. *J. Oral Maxillofac Surg*, 68 (2010), pp. 790-796
15. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1288-1295.
16. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20 Suppl 4: S87-95
17. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1115-1117

18. Matsuo A, Hamada H, Takahashi H, Okamoto A, Kaise H, Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology*. 2016 104(3):363-71.
19. Miniello TG, Araújo JP, Lopes RN, Alves FA. Osteonecrosis related to once yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. *Braz Dent J*. 2015;26(1):86-88.
20. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez- Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeàn-Gàbin MC, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15: e 65-9.
21. Mozzati M., Arata V., Giacomello M., et al. Failure Risk Estimates After Dental Implants Placement Associated with Plasma Rich in Growth Factor-Endoret in Osteoporotic Women Under Bisphosphonate Therapy. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(3):749–755.
22. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hölzle F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 May;137 (5): 907-13.
23. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 363-72.
24. Pinto VMC. Osteonecrose da mandíbula e/ou maxilas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos, 2010. 68f. Dissertação (Doutorado em Ciências - Oncologia) -Fundação Antônio Prudente, São Paulo
25. Pogrel MA, Ruggiero SL. *Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series*. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2018; 47: 220-222

26. Qamheya AHA, Yenyol S, Arisan V. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and dental implants. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2016 Jan 12;50(1):59-64.
27. Rabelo GD, Assunção JN Jr, Chavassieux P, Soares HA, Alves FA, Lemos CA Jr. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and Its Array of Manifestations. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; 14 (3): 699-705
28. Rawal SY, Hilal G. Osteonecrosis and spontaneous exfoliation of dental implants associated with bisphosphonate therapy: a case report. *Australian Dental Journal*. 2020; 65: 100-103
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep; 73 (9): 1879.
30. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May; 80 (5): 920-943.
31. Ruocco-Vetucci V, Faloni APS, Faeda RS. *Follow-Up of an Implant-Supported Rehabilitation After Long-Term Use of Alendronate*. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019 Nov/Dec; 30 (8): 793-796
32. Shebestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al. Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010; 12: 175-80
33. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28; 5132-5139
34. Tallarico M, Canullo L, Xhanari E, Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patients under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin. Oral Impl. Res.* 27, 2016, 943-949

35. Matthias Troeltzsch, David Cagna, Philip Stähler, Florian Probst, Gabriele Kaeppler, Markus Troeltzsch, Michael Ehrenfeld, Sven Otto. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2016 44 (12): 1945-1951
  
36. Uyanne J, Calhoun C.C. & Le A.D. (2014) Antiresorptive drug-related osteonecrosis of jaw. *Dental Clinics of North America* 58: 369-1204
  
37. Zushi Y, Takaoka K, Tamaoka J, Ueta M, Noguchi K, Kishimoto H. Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report. *International Journal of Implant Dentistry* 2017; 3 (11)

## ANEXO



COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP

## APROVAÇÃO

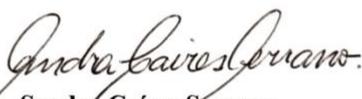
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **19/01/2021**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **24/11/2020**, **aprovaram** a realização do projeto n°. **3008/20** intitulado: **“INCIDÊNCIA DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS EM PACIENTES REABILITADOS COM IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS, TRATADOS COM BISFOSFONATOS.”**

**Pesquisador Responsável: Fábio de Abreu Alves**  
**Aluno: Raphael de Lima Chaparin (Mestrado)**

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

São Paulo, 21 de janeiro de 2021.

Atenciosamente,

  
**Dra. Sandra Caires Serrano**  
**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1



(5) Mandíbula direita

(6) Mandíbula esquerda

.....|\_|\_|

**12- Região da exposição:**

(1) Incisivos

(2) Caninos

(3) Pré-molares

(4) Molares.....|\_|\_|\_|

**13- Tamanho da exposição** (cm – caso fístula numerar com 99) \_\_\_\_\_

**14- Apresentação clínica** \_\_\_\_\_

**15- Alterações presentes na Radiografia panorâmica**

\_\_\_\_\_

**16- Tempo de exposição até o diagnóstico (meses)** \_\_\_\_\_

**17- Sinal (is) e/ou sintoma (s) exposição:**

(1) Dor

(2) Odor fétido

(3) Pus

(4) Parestesia

(5) Sangramento

(6) Outro (qual).....|\_|\_|\_|

**18- Tratamento da exposição:**

(1) ATB

(2) Irrigação

(3) Debridamento

(4) Osteoplastia

(5) Sequestrectomia

(6) Outro (qual).....|\_|\_|\_|

**19-** Data tratamento da exposição

.....|\_|/|\_|/|\_|

**20-** Quando foi realizada a cirurgia de colocação de IOIs (1) Antes do Início da medicação

(2) Após o início da medicação

**21-** Quantos IOI foram afetados .....|\_|||\_|

**22-** Houve perda de IOI: (1) Sim (quantos)..... |\_|

(2) Não

**23-** Resposta da exposição: (1) Completa

(2) Melhora parcial

(3) Sem resposta

(4) Piora..... |\_|

**24-** Data da resposta da exposição:

.....|\_|/|\_|/|\_|

**25-** Data da última informação..... |\_|/|\_|/|\_|

**26-** Situação da última informação:

(1) Vivo sem doença

(2) Vivo com doença

(3) Morto pela doença

(4) Morto por outra causa

(5) Perdido de vista..... |\_|