

FUNDAÇÃO BAURUENSE DE ESTUDOS ODONTOLÓGICO

RAQUEL D'AQUINO GARCIA CAMINHA

**PERFIL DE RISCO DA OSTEONECROSE NOS MAXILARES
ASSOCIADA A ANTIANGIOGÊNICOS**

Formatado de acordo com a Revista Einstein

BAURU- SP
2018

RAQUEL D'AQUINO GARCIA CAMINHA

**PERFIL DE RISCO DA OSTEONECROSE NOS MAXILARES
ASSOCIADA A ANTIANGIOGÊNICOS**

Relatório final, apresentado a Fundação Bauruense de Estudos Odontológicos, como parte das exigências para a obtenção do título de Habilitação em Odontologia Hospitalar.

Bauru, 21 de maio de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª.Ms. Gabriela Moura Chicrala
Orientadora

Prof.Dr. Luiz Alberto Valente Soares Junior

Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Título: Perfil de risco da osteonecrose nos maxilares associada a antiangiogênicos.

Title: Risk profile the osteonecrosis in the jaws associated with antiangiogenic.

Resumo: Este estudo teve como objetivo traçar o perfil dos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associada a antiangiogênicos e identificar os tratamentos realizados atualmente no manejo odontológico. Desta forma, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Scopus através dos descritores “osteonecrosis AND antiangiogenic therapy” sendo utilizados os critérios de inclusão: artigos publicados em inglês, relato de caso, disponíveis online e por período ilimitado. Após análise dos 209 artigos encontrados, um total de 18 artigos foram selecionados para este estudo, resultando em 19 relatos de caso. A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos é caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral que não cicatriza em um período de oito semanas em pacientes que não foram submetidos a radioterapia. Os medicamentos antiangiogênicos são indicados no tratamento de alguns tumores, pois impedem o crescimento de novos vasos sanguíneos, controlando o crescimento do tumor e chance de metastização. Torna-se imprescindível a realização de prevenção odontológica do paciente que será submetido a uso de antiangiogênicos visando a minimizar as chances de desenvolvimento da osteonecrose.

Palavras chaves: Osteonecrose, Assistência Odontológica, Metástase Neoplásica, Inibidores da Angiogênese, Antineoplásicos

Abstract: This study aimed to establish the profile of patients who developed osteonecrosis of the jaws associated with angiogenesis inhibitors and to identify the treatments currently performed in dental management. A search in PubMed and Scopus databases was performed using the descriptors "osteonecrosis AND antiangiogenic therapy", using inclusion criteria: articles published in English, case reports, available online and for an unlimited period. After analyzing the 209 articles found, a total of 18 articles were selected for this study, resulting in 19 case reports. Medication-associated osteonecrosis of the jaws is characterized by exposure of necrotic bone to the oral cavity that does not heal over a period of eight weeks in

patients who have not undergone radiotherapy. Antiangiogenic drugs are indicated in the treatment of certain tumors, as they prevent the growth of new blood vessels, controlling tumor growth and chance of metastasis. It is essential to perform dental prevention of the patient who will be submitted to antiangiogenic use to minimize the chances of developing osteonecrosis.

Key words: Osteonecrosis, Dental care, Neoplasm Metastasis, Angiogenesis Inhibitors, Antineoplastic Agents

INTRODUÇÃO:

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral que não cicatriza em um período de oito semanas em pacientes que não foram submetidos a radioterapia. Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), para ser diagnosticado com OMAM o paciente deverá apresentar características como tratamento prévio ou atual com bisfosfonatos, antirreabsortivos ou antiangiogênicos.^(1,2,3,4,5,6,7) A maior prevalência desta complicação é em pacientes do sexo feminino⁽⁷⁾, em idades variadas, sendo a mandíbula acometida na maior parte dos casos quando comparada à maxila.^(4,7,8)

A angiogênese é o mecanismo responsável pela formação de novos vasos sanguíneos que possibilita o crescimento e a invasão tumoral nos vasos, favorecendo as metástases tumorais.⁽⁷⁾ Os antiangiogênicos são indicados nos tratamentos de doenças que dependem da neoformação vascular para o seu crescimento e metastização.⁽⁷⁾ A osteonecrose em indivíduos que fazem o uso de antiangiogênico ocorre pela interferência na angiogênese do processo de reparo ósseo, levando a diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos maxilares; resultando em contaminação bacteriana do osso exposto.^(1,2,4,5,7,8)

A osteonecrose causada por antiangiogênico é uma complicação relativamente atual, visto que esses medicamentos estão sendo usados em larga escala nos últimos anos.⁽⁷⁾ Desta forma ainda não foram realizados estudos para verificar os principais fatores de risco odontológicos específicos a essa classe de

medicamentos, diferente dos bisfosfonatos que tem sido largamente estudado. A definição “osteonecrose dos maxilares associada a antiangiogênicos” (OMAA) será utilizada para caracterizar a osteonecrose associada exclusivamente a essa classe de medicamentos.

O presente estudo tem como objetivo, através de uma revisão integrativa, traçar o perfil dos pacientes acometidos e identificar os principais fatores de risco relacionados aos medicamentos antiangiogênicos.

MATERIAL E MÉTODOS:

Como revisão integrativa, este estudo realizou uma coleta de dados nos artigos levantados, possibilitando a síntese dos resultados obtidos de maneira organizada. Para o levantamento dos artigos realizou-se uma busca nas bases de dados: PUBMED/MEDLINE e SCOPUS, com o descritor: “osteonecrosis AND antiangiogenic therapy”. Os critérios de inclusão definidos foram: 1) artigos publicados em inglês, 2) artigos de relato de caso, 3) disponíveis online e 4) período ilimitado. Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes tratados previamente com bisfosfonatos e/ou antirreabsortivos, 2) pacientes irradiados na região acometida pela osteonecrose, 3) osteonecrose não envolvendo os ossos maxilares, 4) estudos realizados em animais. Para guiar este estudo considerou-se: o perfil dos pacientes acometidos e quais tratamentos realizados no manejo da OMAA.

RESULTADOS:

Foram encontrados 209 artigos nas bases de dados selecionadas, sendo 107 artigos no PUBMED/MEDLINE e 102 artigos no SCOPUS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, selecionou-se 18 artigos para a amostra final, de onde foram levantados 19 relatos de casos.

Na figura 01 observa-se o fluxograma com o resultado do levantamento dos artigos realizado nas bases de dados PUBMED/MEDLINE e SCOPUS.

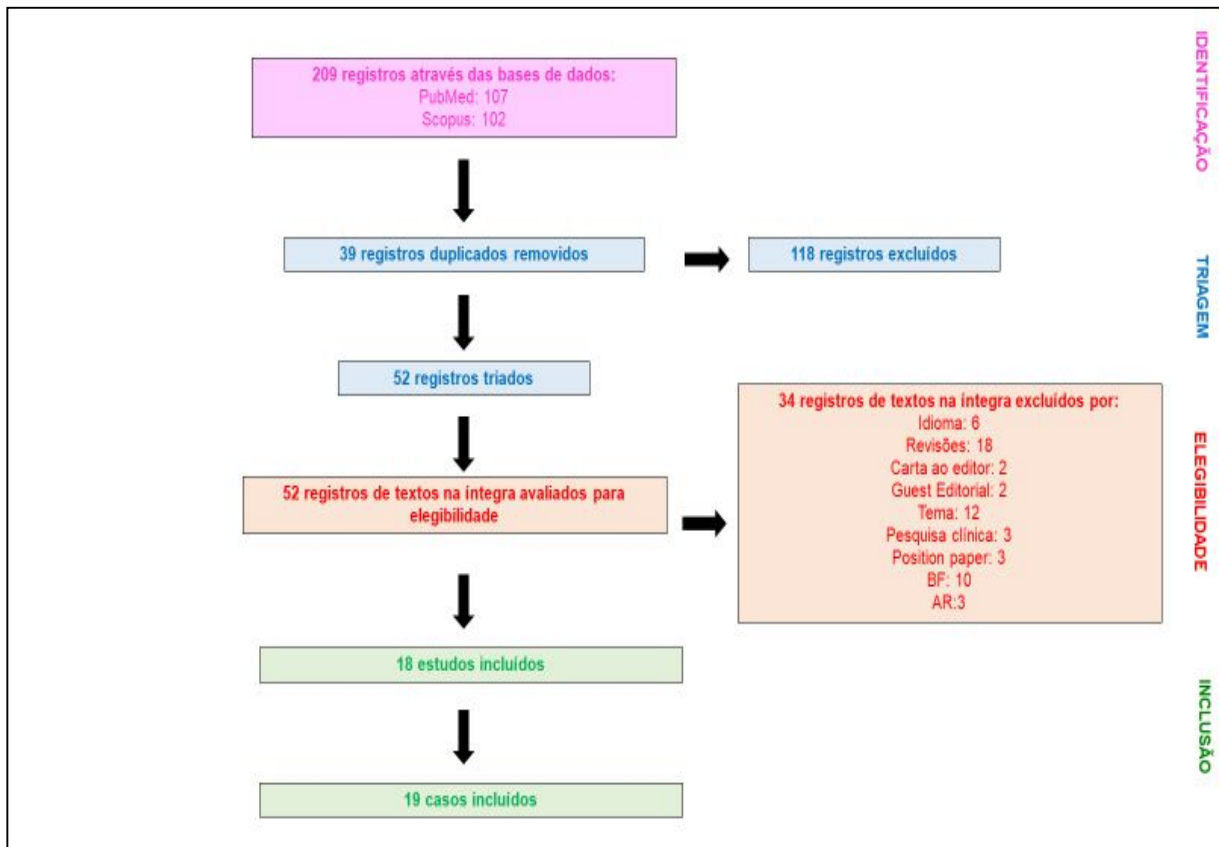


Figura 1: Fluxograma dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed e Scopus.

RESULTADOS:

Os dados obtidos nos artigos selecionados foram registrados em tabela e relacionados em ordem cronológica.

Tabela 1. Resultado dos artigos selecionados.

ARTIGO (PAÍS)	SEXO/IDADE	LOCALIZAÇÃO	SINAIS E SINTOMAS	MANIFESTAÇÃO IMAGINOLÓGICA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	DROGA/DOSE
Estilo, et al., 2008.⁽¹⁾ (EUA) - Caso 1	F/51	Md E (lingual)	OE (1x1mm), tecido mole normal, sem evidência de infecção, desconforto	NR	Osso desvitalizado, bactérias (<i>Actinomyces</i>), céls inflamatórias	BVC, 15 mg/kg, 3 semanas, total de 8 doses
Greuter, et al., 2008.⁽¹⁴⁾ (Suíça)	F/63	Mx E	Fístula, dor, neuralgia do trigêmeo	RP e TC: sinusite e osteonecrose	Osteonecrose	BVC, dose NR
Serra, et al., 2009.⁽⁹⁾ (Itália)	M/64	Md E	OE na região alveolar, dor	RP e TC: área de necrose óssea	Osso necrótico, bactérias e céls inflamatórias	BVC, 7,5 mg/kg- 8 gramas
Koch, et al., 2010.⁽¹⁰⁾	M/59	Md E	OE (10mm), tecido mole normal, dor	TDV: área de osso hipodenso sem	Osso necrótico, bactérias	SORAF, SUNIT 50mg/dia

(Suécia)				sequestro	(Actinomyces)	
Disel, et al., 2012.⁽²⁾ (Turquia)	M/51	Md D	OE (3x3 mm), tecido mole ulcerado e necrótico, sem evidência de infecção, fistula e abscesso, dor, dificuldade para mastigar	RP e TC: lesão óssea esclerótica	Osteonecrose, bactérias (Actinomyces)	BVC 5mg/kg, 6 ciclos, cronograma de 2 semanas
Bettini, et al., 2012.⁽¹¹⁾ Itália	F/57	Md E	OE (6x3 cm) até osso basal, doença periodontal grave, abscesso periodontal na região posterior D, dor e halitose	CT: captação focal e persistente sugestivo de infecção óssea. TC: sequestro ósseo	Osteonecrose, infiltrado inflamatório, poucos vasos sanguíneos	BVC, 945mg EV, por 21 dias
Nicolatou-Galitis, et al., 2012.⁽¹⁷⁾ (Grécia) - Caso 2	F/64	Md E (lingual)	OE, tecido mole inflamado, incisivos centrais superiores presentes com doença periodontal, dor	RP: não mostrou alterações radiológicas óbvias ou patologia óssea	NR	SUNIT, 50 mg/dia
Hopp, et al., 2012.⁽¹⁸⁾ (Brasil)	M/58	Md E (lingual)	OE (5x5mm), tecido mole normal, dentes da região sem alteração pulpar/periodontal, dor	EX: ausência de afecções periapicais/periodontais	Osso necrótico, bactérias	BVC, 2,5 mg (intravítreo)
Binello, et al., 2012.⁽³⁾ (Itália)	M/47	Md E (lingual)	OE, edema com moderado exsudato na mucosa, trismo, dor, parestesia do lábio inferior lado esquerdo	RP: imagem insignificante, TC: perda óssea e CT: hipercaptação	NR	BVC, 15mg/kg por 6 meses, total de 8 doses
Fleissig, et al., 2012.⁽¹²⁾ (Israel)	M/58	Md D	OE (área pequena), tecido mole inflamado, pouca drenagem de pus, linfonodos submandibulares aumentados, dor e abertura bucal limitada	RP: incompleta remodelação óssea na região do alvéolo. TC: irregularidade da margem cortical alveolar do 38	Osso necrótico, bactérias	SUNIT, 50mg 1x/dia por 4 semanas seguidas de 2 semanas sem drogas.
Magremanne, et al., 2013.⁽¹⁵⁾ (Bélgica)	M/49	Md E	OE do ângulo da mandíbula até linha média, edema submandibular até clavícula, necrose de parte do nervo mentoniano e artéria facial, dor	RP: ausência de lesões periapicais/periodontais. TC: infiltração de tecidos moles, sem evidência de necrose	Tecidos necróticos, infiltrado inflamatório, necrose hemorrágica, trombose local	BVC, 10mg/kg, dose única
Santos-Silva, et al., 2013⁽¹³⁾ (Brasil)	M/61	Md E (lingual)	OE (1x1cm), tecido mole normal, dor	RP: área de destruição óssea com descontinuidade da linha oblíqua externa, TC: perda de integridade e erosão do osso cortical subjacente associado à lesão	NR	BVC EV (10 mg/kg a cada 2 semanas)
Pakosch, et al., 2013.⁽⁶⁾ (Alemanha)	F/53	Md E (lingual)	OE (15x3mm), fistula por V e L, tecido mole inflamado e ulcerado, abscesso, dor e edema	RP e TCFC: osteólise com duas áreas puntiformes de radiodensidade, composto de corpos estranhos, enfisema em tecido mole, osso esponjoso fragmentado, opacidade no seio maxilar direito	Osteomielite crônica com fibrose da medula óssea e osso necrótico	BVC e SORAF, dose NR
Marino, et al., 2015.⁽¹⁶⁾ (Itália)	F/51	Md E	Inflamação, infecção com drenagem de pus, assintomática	RP: remodelamento ósseo incompleto TC: irregularidade cortical e reação esclerótica	Necrose óssea atípica	CABO, 175 mg/dia
Erovigni, et al., 2016.⁽⁴⁾ (Itália) - Caso 1	M/79	Md E (linha milohioidea)	OE (3x1 mm), tecido mole ulcerado e necrótico, fistula, assintomática	TCFC: lesão óssea esclerótica na cortical e resíduo do alvéolo sem imagens de sequestro	NR	BVC, dose NR

				ósseo		
Erovigni, et al., 2016.⁽⁴⁾ (Itália) -Caso 2	M/60	Md E (lingual)	OE (1cm), dor e lesão gengival	RP: sem sinais de osteólise, apenas o perfil do alvéolo. TC: lesão cortical óssea de 7 mm×4 mm	NR	BVC, 5mg/kg/dia por 14 dias (oito ciclos em 4 meses)
Ponzetti, et al., 2016.⁽⁶⁾ (Itália)	F/64	Md D	Avulsão não traumática de dois dentes com secreção purulenta, sintomas NR	RP e TC: múltiplos focos de osteonecrose na mandíbula	NR	AFLI, dose NR
Garuti, et al., 2016.⁽¹⁹⁾ (Itália)	M/74	Md D (região do corpo)	OE sem infecção/sequestro ósseo, lesão gengival	TCFC: área lítica do corpo mandibular contralateral (direito), no local de uma extração dentária prévia (outubro de 2014)	NR	SORAF, 400mg/dia
Jung, 2017.⁽⁶⁾ (Coréia)	F/62	Md D + E	OE ao redor dos implantes D+E com drenagem pus, sangramento gengival e edema, dor	RP e TC: linhas de fratura/sequestro ósseo ambas regiões, CT: captação bilateral compatível com osteomielite	Osteomielite aguda	PANZO, 6 meses

Legenda: F=Feminino; M=Masculino; Md=Mandíbula; Mx=Maxila; E=Esquerdo(a); D=Direito(a); OE=Osso exposto; NR=Não relatado; RP=Radiografia panorâmica; TC=Tomografia computadorizada; TDV=Tomografia digital volumétrica; TCFC=Tomografia computadorizada de feixe cônico; CT=Cintilografia; EX=Exame radiográfico não especificado; CélS=Células; BVC=Bevacizumabe; SORAF= Sorafenibe; SUNIT=Sunitinibe; CABO=Cabozatinibe; AFLI= Aflibercepte; PANZO=Panzopanibe.

Tabela 2. Resultado dos artigos selecionados (continuação).

ARTIGO (PAÍS)	TEMPO DE APARECIMENTO DA LESÃO	DOENÇA DE BASE	FATOR DESENCADEANTE	TRATAMENTO	TRATAMENTOS ASSOCIADOS	COMORBIDADES
Estilo, et al., 2008.⁽¹⁾ (EUA) - Caso 1	1 semana	CA de mama, meta tecidos moles	Sem procedimento prévio	Alisamento do OE, bochecho com CLX 0,12%, interrupção BVC e CAPE	DOXO, CICLO, letrozol, paclitaxel, RT tórax, CAPE	NR
Greuter, et al., 2008.⁽¹⁴⁾ (Suíça)	1 mês	CA de mama	Exo	Remoção do OE, drenagem do seio maxilar	DOXO lipossomal	NR
Serra, et al., 2009.⁽⁹⁾ (Itália)	1 semana	CA de pulmão, meta óssea	Exo	Remoção do OE, ATB (Amox + Clav) e bochecho com CLX 0,2%	Cisplatina, gencitabina	NR
Koch, et al., 2010.⁽¹⁰⁾ (Suécia)	1 ano e meio	CA renal, meta tecido mole	Exo	Remoção do OE	Interferon, viblastina, ramipril, HCT, metoprolol e hyroxin	Hipertensão, hipertireoidismo
Disel, et al., 2012.⁽²⁾ (Turquia)	2 semanas	CA de cólon sigmoide, meta	Sem procedimento prévio	Curetagem e curativo	Fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina	NR

Bettini, et al., 2012.⁽¹¹⁾ (Itália)	1 mês	CA de pulmão, meta linfonodos	Avulsão não traumática de dois dentes	Remoção prótese, ATB (Amox + Clav, Linco)	Gemcitabina, cisplatina e corticoterapia	Sem comorbidades
Nicolatou-Galitis, et al., 2012.⁽¹⁷⁾ (Grécia) - Caso 2	4 anos	CA renal, meta pulmonar	Possível trauma da prótese dentária inferior	ATB: Amox, bochecho com CLX, interrupção do SUNIT	Prednisolona	Hipotireoidismo, vasculite cutânea
Hopp, et al., 2012.⁽¹⁸⁾ (Brasil)	2 anos	Trombose venosa na retina	Sem procedimento prévio	Curetagem óssea, ATB (Clinda), bochecho com CLX 0,12%	NR	HAS, gota, trombose vascular retina
Binello, et al., 2012.⁽³⁾ (Itália)	10 meses	CA de parótida, meta óssea	Erupção	Remoção OE, ATB (Amox + Clav)	Epirrubicina, cisplatina	NR
Fleissig, et al., 2012.⁽¹²⁾ (Israel)	6 meses	CA renal	Exo	ATB (Amox + Clav), interrupção temporária do SUNIT	NR	Hipotireoidismo, osteoporose
Magremanne, et al., 2013.⁽¹⁵⁾ (Bélgica)	2 semanas	Glioblastoma	Exo	ATB (Clinda, Merop), bochecho com CLX, desbridamento de tecido mole, ligadura artéria facial, curativo: gaze com povidona. Uso de SNG devido à grande exposição óssea e cutânea.	Temozolomida, RT, corticoide	NR
Santos-Silva, et al., 2013⁽¹³⁾ (Brasil)	55 semanas	CA renal, meta linfonodos	Sem procedimento prévio	Interrupção temporária do BVC e tensirolimus, bochecho com CLX 0,12%	Tensirolimus EV (25mg/semana)	HAS
Pakosch, et al., 2013.⁽⁸⁾ (Alemanha)	Durante o tratamento de 3 meses	CA de pâncreas	Abscesso	Remoção do OE, drenagem abscesso, ATB (Amox + Clav), interrupção da QT, e bochecho com CLX 0,12%. SNG para evitar trauma na região operada	Gemcitabina, erlotinibe, ácido folínico, 5-FU, oxaliplatina, paclitaxel	NR
Marino, et al., 2015.⁽¹⁶⁾ (Itália)	3 meses	CA de tireoide, meta fígado	Exo	Ostectomia segmentar, desbridamento, ATB, bochecho com CLX 0,2%.	5-FU, dacarbazina, RT, levotiroxina, calcitriol, vitamina D3, duloxetine, propranolol, lansoprazole, loperamide.	NR
Erovigni, et al., 2016.⁽⁴⁾ (Itália) - Caso 1	3 anos	CA de cólon, meta pulmonar	Exo	LTBP, ATB (Amox + Clav e Metro) e bochecho com CLX 0,2%	CAPE, oxaliplatina, FOLFIRI, FOLFOX, RT região pulmonar, mitomicina, BF (depois da	HAS e hiperplasia prostática

					OMAB)	
Erovigni, et al, 2016.⁽⁴⁾ (Itália) - Caso 2	8 meses	CA renal, meta pulmonar e cerebral	Exo	ATB (Amox + Clav e Metro) e bochecho com CLX 0,12%	FOLFOX, FOLFIRI, RT pélvica	NR
Ponzetti, et al., 2016.⁽⁵⁾ (Itália)	Após 11° ciclo	CA de cólon, meta hepática	Avulsão não traumática de dois dentes	LTBP e interrupção da QT	Cetuximabe, CAPE, oxaliplatina, raltitrexede, FOLFIRI	HAS, periodontite crônica
Garuti, et al., 2016.⁽¹⁹⁾ (Itália)	1 mês	CA de fígado, recidiva	Exo	Interrupção do SORAF	Furosemida, canrenoato de potássio, bisoprolol, alopurinol, tansulosina, hidroxicloquina, vitamina D e sertralina	Hepatite C, estenose artéria aorta
Jung, 2017.⁽⁶⁾ (Coréia)	7 semanas	CA renal	NR	Remoção dos implantes e sequestros ósseos, instalação de placa de fixação, ATB (Cefal 3° geração), interrupção do everolimus (terapia com PANZO já havia terminado).	Everolimus	NR

Legenda: CA=Câncer; Meta=Metástase; Exo=Exodontia; NR=Não relatado; OE=Osso exposto; CLX=Clorexidina; BVC=Bevacizumabe; CAPE=Capecitabina; Amox=Amoxicilina; Clav=Clavulanato; Linco=Lincomicina; SUNIT=Sunitinibe; Clinda=Clindamicina; ATB=Antibiótico; Merop=Meropenem; SNG=Sonda nasogástrica; Metro=Metronidazol; LTBP=Laserterapia de baixa potência; QT=Quimioterapia; SORAF= Sorafenibe; Cefal=Cefalexina; PANZO= Panzopanibe; Doxo=Doxorrubicina; CICLO=Ciclofosfamida; RT=Radioterapia; HCT=Hidroclorotiazida; 5-FU: 5-Fluouracil; FOLFIRI=Leucovorin, 5-FU, irinotecano; FOLFOX=Oxaliplatina; 5-FU e leucovorin); BF=Bisfosfonatos; OMAB=Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos; HAS=Hipertensão arterial sistêmica.

DISCUSSÃO:

Os medicamentos antiangiogênicos são indicados no tratamento de alguns tumores pois atuam impedindo o crescimento de novos vasos sanguíneos, controlando assim o crescimento do tumor e chance de metastização.⁽⁷⁾ Nesta revisão podemos constatar que os antiangiogênicos foram prescritos nos casos de câncer metastático em 69% (n=13)^(1,2,3,4,5,9,10,11,13,16,17,19), seguido de câncer em 26% dos casos (n=5)^(6,8,12,14,15) e trombose venosa de retina (n=1)⁽¹⁸⁾, perfazendo um total de 5% dos casos. O câncer renal foi encontrado em 33% dos casos (n=6)^(4,6,10,12,13,17), seguido do câncer de cólon com 17% (n=3)^(2,4,5), mama (n=2)^(1,14) e

pulmão (n=2)^(9,11) em 22% e os demais como glioblastoma (n=1)⁽¹⁵⁾, câncer de parótida (n=1)⁽³⁾, de tireoide (n=1)⁽¹⁶⁾ e de fígado (n=1)⁽¹⁹⁾ representaram 45% dos casos relatados.

O antiangiogênico mais encontrado nesta revisão foi o bevacizumabe com 58% dos relatos (n=11)^(1,2,3,4,9,11,13,14,15,18), seguido do sunitinibe com 11% (n=2)^(12,17) e os demais 31% representados por aflibercepte (n=1)⁽⁵⁾, sorafenibe (n=1)⁽¹⁹⁾, cabotinibe (n=1)⁽¹⁶⁾, panzotinibe (n=1)⁽⁶⁾, sorafenibe + sunitinibe (n=1)⁽¹⁰⁾ e bevacizumabe + sorafenibe (n=1)⁽⁸⁾.

Nos artigos selecionados a Itália^(3,4,5,6,9,11,16,19) foi o país de origem do estudo citado com 39% (n=7) de todos de artigos, seguido de Brasil^(13,18) com 11% (n=2) e EUA⁽¹⁾ (n=1), Suécia⁽¹⁰⁾ (n=1), Turquia⁽²⁾ (n=1), Grécia⁽¹⁷⁾ (n=1), Israel⁽¹²⁾ (n=1), Bélgica⁽¹⁵⁾ (n=1), Alemanha⁽⁸⁾ (n=1), Coreia⁽⁶⁾ (n=1), Suíça⁽¹⁴⁾ (n=1) representando juntos 50% (n=9) dos artigos. Através dessa evidência, sugere-se que não haja influência geográfica e econômica em pacientes acometidos por OMAA.

Os artigos selecionados nessa revisão, nos mostram que a idade média dos pacientes acometidos pela OMAA é de 59,70 anos e a mediana de 60 anos; sendo a idade mínima encontrada de 47 anos⁽³⁾ e a máxima de 79 anos.⁽⁴⁾ Em relação ao gênero dos pacientes podemos observar que os homens foram mais acometidos do que as mulheres, onde o percentual encontrado foi de 58% e 42% respectivamente, com o envolvimento de 11 homens^(2,3,4,9,10,12,13,15,18,19) e 08 mulheres^(1,5,6,8,11,14,16,17); dados discrepantes ao relatado pela AAOMS em 2014⁽⁷⁾. A raça dos pacientes estudados não foi citada em nenhum dos artigos sendo por este motivo excluída a referida coluna da tabela final.

No total de 19 casos relatados, a região com maior acometimento foi a mandíbula, sendo o lado esquerdo envolvido em 69% dos casos (n=13)^(1,3,4,8,9,10,11,13,15,16,17,18) e o lado direito em 21% dos casos (n=4)^(2,5,12,19). As demais regiões envolvidas foram mandíbula esquerda e direita simultaneamente⁽⁶⁾ e seio maxilar superior esquerdo⁽¹⁴⁾, representando um total de 10%, com o acometimento de 1 paciente por região. Essa predileção pela região de mandíbula é explicada pelo fato da mesma ser formada por osso compacto, o que significa um menor aporte sanguíneo em sua estrutura quando comparada a maxila^(4,7,8), além de

apresentar regiões com mucosa mais delgada recobrimdo áreas de proeminências ósseas, como por exemplo a linha milohioideia. ^(4,8)

Nesta revisão, os sinais mais encontrados foram exposição de tecido ósseo em 37% dos casos (n=16)^(1,2,3,4,6,8,9,10,11,12,13,15,17,18,19), seguidos de supuração (n=4)^(5,6,12,16), tecido mole inflamado (n=4)^(8,12,16,17) representando 18% dos casos, fístula (n=3)^(4,8,14) e úlcera (n=3)^(2,4,8), edema (n=3)^(3,6,15) em 21% dos casos; necrose tecido mole (n=2)^(2,4), abscesso (n=2)^(8,11), doença periodontal (n=2)^(11,17), em 15% dos casos e avulsão atraumática (n=1)⁽⁵⁾, trismo (n=1)⁽⁹⁾, linfadenopatia (n=1)⁽¹⁰⁾ e necrose de nervo (n=1)⁽¹⁵⁾ em 9% dos casos. Os principais sintomas encontrados foram a dor, presente em 50 % dos casos (n=14)^(2,3,4,6,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18), seguidos de lesão gengival (n=2)^(4,19) e paciente assintomático (n=2)^(4,16) representando 14% dos casos. Além desses, também foram citados edema (n=1)⁽⁸⁾, desconforto (n=1)⁽¹⁾, dificuldade de mastigação (n=1)⁽²⁾, halitose (n=1)⁽¹⁾, parestesia de lábio inferior (n=1)⁽³⁾, limitação de abertura bucal (n=1)⁽¹²⁾, sangramento gengival (n=1)⁽⁶⁾, drenagem de pus (n=1)⁽⁶⁾ e nevralgia (n=1)⁽¹⁴⁾, representando 36% dos relatos. Um dos artigos não relatou os sinais e sintomas encontrados. ⁽⁵⁾

Os exames mais frequentemente solicitados são radiografia panorâmica^(2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18), tomografia computadorizada^(2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,15,16,19) e cintilografia óssea^(3,6). Através da radiografia panorâmica e tomografia computadorizada pode-se observar que nos casos iniciais não são encontradas alterações radiológicas óbvias^(17,18), entretanto com a evolução do quadro é possível verificar áreas de rarefação/osso hipodenso, presença de sequestro ósseo, ruptura da cortical óssea^(2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16,19); e nas imagens obtidas na cintilografia observamos nas regiões de osteonecrose uma hipercaptação do contraste^(3,6). Um dos artigos não relatou o tipo de imagem realizada⁽¹⁾.

O tempo de aparecimento da lesão varia de acordo com o tipo, a dose e a duração do uso dos antiangiogênicos sendo que quanto maior a duração da terapia e mais idoso for o paciente, maior é a chance de desenvolvimento da OMAA^(4,7,11,15). O tempo mínimo encontrado nos artigos foi de 1 semana⁽¹⁾ e o tempo máximo de 4 anos⁽¹⁷⁾. Não foi possível definir o tempo médio visto que os artigos relataram o tempo de diferentes maneiras (semanas, meses, anos, ciclos).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da OMAA foram procedimentos odontológicos invasivos com manipulação de tecido ósseo como extração dentária e cirurgia periapical/periodontal; além de trauma local, doença periodontal, infecção periapical, entre outros.^(1,2,3,4,5,7,9,10,11,12,13,15,16,17,18,19) A OMAA também pode se desenvolver de forma espontânea, sem ocorrência dos fatores anteriormente descritos.^(7,9,13,15) Confirmando a descrição da literatura, os principais fatores de risco/desencadeantes encontrados foram exodontias em 50% dos casos (n=9)^(4,9,10,12,14,15,16,19), avulsão atraumática em 11% dos casos (n=2)^(5,11), seguida de trauma (n=1)⁽¹⁷⁾, erupção (n=1)⁽³⁾ e abscesso (n=1)⁽⁸⁾ representando 17% do total. Houve o desenvolvimento de OMAA de forma espontânea em 22% dos relatos de casos (n=4)^(1,2,13,18). Em um dos artigos o fator desencadeante não foi relatado.⁽⁶⁾

Os casos de OMAA deverão ser tratados de acordo o proposto pela AAOMS⁽⁷⁾, ou seja, considerando o seu estadiamento. Nesta revisão podemos observar que os tratamentos mais realizados foram antibioticoterapia em 23% dos casos (n=12)^(3,4,6,8,9,11,12,15,16,17,18), interrupção do antiangiogênico em 16% (n=8)^(1,5,6,8,12,17,19), enxaguatório bucal antimicrobiano em 19% (n=10)^(1,4,8,9,13,15,16,17,18), remoção do osso exposto em 16% (n=8)^(1,3,8,9,10,14,16,18), seguido de desbridamento de tecido mole (n=2)^(15,16), curativo (n=2)^(2,15), laserterapia (n=2)^(4,5), sonda nasogástrica (n=2)^(8,15) que representaram 16% dos casos; curetagem (n=1)⁽²⁾, remoção de prótese total (n=1)⁽¹¹⁾, drenagem abscesso (n=1)⁽⁸⁾, drenagem seio maxilar (n=1)⁽¹⁴⁾, remoção de implante (n=1)⁽⁶⁾ representaram 10% dos casos totais. Observamos que nos estágios iniciais o tratamento poderá ser realizado de forma mais conservadora, entretanto nos casos mais graves é necessário a intervenção cirúrgica almejando a estabilidade do OMAA.^(7,12,13)

Alguns autores acreditam que fatores predisponentes podem aumentar o risco de desenvolvimento da OMAA como tabagismo e diabetes^(5,7,10,11), etilismo⁽⁵⁾, anemia e infecções⁽⁷⁾, entre outros. De acordo com a AAMOS estudos padronizados e com evidências concretas deverão ser realizados para comprovar a influência de outras comorbidades e/ou fatores predisponentes no desenvolvimento da OMAA.⁽⁷⁾

Em dois relatos de casos^(1,16) os pacientes foram submetidos à radioterapia, sendo um em região de pescoço (câncer de tireoide) e outro no tórax (metástase).

Entretanto em nenhum dos casos o paciente recebeu radioterapia na região afetada pela OMAA sendo, portanto, incluídos neste trabalho.

Em um relato de caso⁽⁹⁾, o paciente estava na vigência do tratamento da OMAA e iniciou terapia com ácido zoledrônico. Pelo fato da OMAA ter sido diagnosticada antes do uso do bisfosfonato o relato de caso foi incluído neste trabalho.

Os desfechos dos casos relatados nesta revisão demonstram que após os tratamentos realizados a OMAA pode permanecer estável, ou seja, sem infecção, sem sintomatologia e sem progressão; entretanto seu desaparecimento completo não é alcançado⁽⁷⁾. O tempo para que se atinja a estabilidade da OMAA varia de acordo com a idade do paciente, estágio de evolução e o tempo de uso do medicamento antiangiogênico. ^(7,11)

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

É de extrema importância que os pacientes que iniciarão tratamento com antiangiogênicos realizem avaliação odontológica criteriosa previamente à terapia visando a adequação da cavidade oral, prevenindo a ocorrência de infecções e necessidade de procedimentos com manipulação de tecido ósseo; evitando assim futuras complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Estilo, C. L., Fournier, M., Farooki, A., Carlson, D., Bohle, G., 3rd, & Huryn, J. M. (2008). Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*, 26(24), 4037-4038. doi:10.1200/jco.2007.15.5424
2. Disel, U., Besen, A. A., Ozyilkan, O., Er, E., & Canpolat, T. (2012). A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol*, 48(2), e2-3. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.07.030
3. Brunamonti Binello, P., Bandelloni, R., Labanca, M., Buffoli, B., Rezzani, R., & Rodella, L. F. (2012). Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case

report. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 25(3), 789-791.
doi:10.1177/039463201202500328

4. Erovigni, F., Gambino, A., Cabras, M., Fasciolo, A., Bianchi, S. D., Bellini, E., & Fusco, V. (2016). Delayed Diagnosis of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) Associated with Bevacizumab Therapy in Colorectal Cancer Patients: Report of Two Cases. *Dent J (Basel)*, 4(4). doi:10.3390/dj4040039

5. Ponzetti, A., Pinta, F., Spadi, R., Mecca, C., Fanchini, L., Zanini, M., . . . Racca, P. (2016). Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: Attention to oral district. *Tumori*, 102, S74-S77. doi:10.5301/tj.5000405

6. Jung, T. Y. (2017). Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 3(2), 27-33. doi:10.1016/j.omsc.2017.03.001

7. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72:1938-1956.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

8. Pakosch, D., Papadimas, D., Munding, J., Kawa, D., & Kriwalsky, M. S. (2013). Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg*, 17(4), 303-306. doi:10.1007/s10006-012-0379-9

9. Serra, E., Paolantonio, M., Spoto, G., Mastrangelo, F., Tete, S., & Dolci, M. (2009). Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 22(4), 1121-1123. doi:10.1177/039463200902200429

10. Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jager, E., & Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*, 15(1), 63-66. doi:10.1007/s10006-010-0224-y

11. Bettini, G., Blandamura, S., Saia, G., & Bedogni, A. (2012). Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep*, 2012. doi:10.1136/bcr-2012-007284

12. Fleissig, Y., Regev, E., & Lehman, H. (2012). Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113(3), e1-3. doi:10.1016/j.tripleo.2011.06.023
13. Santos-Silva, A. R., Belizario Rosa, G. A., Castro Junior, G., Dias, R. B., Prado Ribeiro, A. C., & Brandao, T. B. (2013). Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115(6), e32-36. doi:10.1016/j.oooo.2013.02.001
14. Greuter, S., Schmid, F., Ruhstaller, T., & Thuerlimann, B. (2008). Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*, 19(12), 2091-2092. doi:10.1093/annonc/mdn653
15. Magremanne, M., Lahon, M., De Ceulaer, J., & Reyckers, H. (2013). Unusual bevacizumab-related complication of an oral infection. *J Oral Maxillofac Surg*, 71(1), 53-55. doi:10.1016/j.joms.2012.03.022
16. Marino, R., Orlandi, F., Arecco, F., Gandolfo, S., & Pentenero, M. (2015). Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J*, 60(4), 528-531. doi:10.1111/adj.12254
17. Nicolatou-Galitis, O., Migkou, M., Psyrris, A., Bamias, A., Pectasides, D., Economopoulos, T., . . . Dimopoulos, M. A. (2012). Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(2), 234-238. doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.024
18. Hopp, R. N., Pucci, J., Santos-Silva, A. R., & Jorge, J. (2012). Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(3), 632-635. doi:10.1016/j.joms.2011.02.104
19. Garuti, F., Camelli, V., Spinardi, L., Bucci, L., & Trevisani, F. (2016). Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*, 102, S69-S70. doi:10.5301/tj.5000504