

OSTEONECROSE APÓS IMPLANTES DENTÁRIOS: REVISÃO DE LITERATURA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA COM O PROTOCOLO PENTOCLO

Bianca Carvalho da Silva, Fabio da Silva Matuda.

Universidade do Vale do Paraíba, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, biacarvalho070303@gmail.com, fabiomatuda@terra.com.

Resumo

A osteonecrose é um grave efeito colateral a uma doença avascular dos maxilares. A associação entre a administração de medicamentos e fatores de risco, como exodontias e cirurgias de implantes pode potencializar o surgimento da doença. Autores reforçam esta ideia, sugerindo que os bisfosfonatos e o denosumabe, são potenciais contribuintes para o desenvolvimento da osteonecrose, devida a reação destes na remodelação óssea. Atualmente o protocolo PENTOCLO, uma terapia que usa pentoxifilina, tocoferol e clodronato que juntas ajudam a regenerar o osso afetado, tem sido uma alternativa para o tratamento. Este estudo tem por objetivo analisar as causas e fatores de risco da osteonecrose e investigar a abordagem terapêutica do protocolo PENTOCLO. Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica, descritiva e qualitativa de artigos *online* entre os anos de 2003 e 2023. Conclui-se a importância de o profissional odontológico estar ciente do uso destes medicamentos pelos pacientes, a fim de prevenir a osteonecrose após procedimentos cirúrgicos. Destaca-se a relevância do conhecimento atualizado do Protocolo PENTOCLO como uma alternativa de tratamento.

Palavras-chave: Osteonecrose. Medicamentos. PENTOCLO.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Odontologia.

Introdução

A osteonecrose é um grave efeito colateral secundário à doença avascular dos maxilares resultante de necrose óssea da área afetada e exposição ao meio bucal (Gegler *et al.*, 2006). Quando esse desfecho adverso é provocado pelo uso de medicamentos é denominado de Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (MRONJ, em inglês).

A associação entre a administração desses medicamentos e fatores de risco, como exodontias e cirurgias de implantes, pode potencializar o surgimento da osteonecrose. Atualmente, na literatura especializada, os bisfosfonatos e o denosumabe são destacados como os principais agentes com capacidade de causar a MRONJ.

Os bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos amplamente empregados no tratamento de diversas doenças ósseas, como a osteoporose e algumas neoplasias, incluindo mieloma múltiplo e câncer ósseo metastático. Santos *et al.* (2021) destacam que esses agentes atuam acelerando a apoptose osteoclástica, resultando na redução da mineralização do tecido ósseo e consequentemente, na diminuição da taxa remodeladora. Isso ocorre devido à supressão das células responsáveis pela reabsorção da matriz óssea, bem como à inibição da via de recrutamento das células osteoclásticas, levando a alterações como hipocelularidade, baixa oxigenação e redução da vascularização do tecido ósseo.

Dentre os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico e o pamidronato, que contêm nitrogênio em suas estruturas e são administrados por via endovenosa, destacam-se como os mais potentes (Migliorati *et al.*, 2005). Em um estudo de 2003 conduzido por Marx, uma análise envolvendo 36 pacientes em uso desses bisfosfonatos, concluiu que todos apresentaram osteonecrose induzida pelos medicamentos. Esses achados levaram à perspectiva de que os bisfosfonatos poderiam ser os principais agentes desencadeadores da osteonecrose.

No entanto, a literatura atual também menciona o denosumabe, medicamento utilizado também para o tratamento de doenças ósseas, como um potencial contribuinte para o desenvolvimento da osteonecrose.

Em um estudo de caso de 2012 elaborado por Pichardo *et al.* concluiu que os denosumabe pode causar um tipo de osteonecrose semelhante a osteonecrose induzida por bisfosfonatos, que pode ter essa consequência devido ao seu mecanismo de ação.

Denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga especificamente ao ativador do receptor do ligante do fator nuclear κ -B (RANKL), a molécula reguladora principal necessária para a formação e atividade dos osteoclastos, evitando assim que o RANKL se ligue ao receptor dos osteoclastos, RANK. Assim, a osteoclastogênese e a atividade de reabsorção óssea são inibidas e a reabsorção óssea é marcadamente suprimida (Lim *et al.*, 2018).

Desde então pesquisadores começaram a comparar o risco de uma osteonecrose induzida por bisfosfonatos e denosumabe. Um exemplo é o artigo publicado em 2022 por Everts-Graber *et al.* que afirmam, após estudo de coorte, que a incidência da osteonecrose pelo uso de denosumabe é marcadamente maior que pelo uso de bisfosfonatos.

Por conta das graves consequências causadas pela osteonecrose muitos pesquisadores passaram a procurar uma forma de tratamento para as reações adversas. Uma das alternativas, é o protocolo PENTOCLO. Ele é uma alternativa de tratamento onde se tem a junção de três elementos: a pentoxifilina é derivada da metilxantina que tem sido utilizada de forma isolada no tratamento de complicações relacionadas à fibrose após radioterapia em cabeça e pescoço, o tocoferol (vitamina E) é um agente antioxidante com ação antifibrótica e o clodronato é um bifosfonato de primeira geração, que como todos os bisfosfonatos, inibe a atividade osteoclástica com consequente redução da reabsorção óssea (Aires *et al.*, 2021).

A combinação de pentoxifilina e tocoferol pode ser usada para tratar pequenas áreas de osteonecrose, porque elas juntas potencializam as ações antioxidantes. Enquanto a adição de clodronato ao tratamento pode ser utilizado para o controle e tratamento de áreas maiores da osteonecrose.

Segundo um estudo conduzido por Dinno *et al.* em 2020, 62,7% dos pacientes submetidos ao tratamento com o protocolo PENTOCLO tiveram uma recuperação total, ou uma melhora significativa, não requerendo uma intervenção adicional.

O objetivo do presente trabalho foi analisar os fatores de risco e as causas para a osteonecrose após implantes dentários, além de investigar a abordagem terapêutica conservadora do protocolo PENTOCLO.

Metodologia

Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica não sistemática, descritiva e qualitativa. Foram revisados artigos nas bases de dados *online* como *Pubmed* e *Google Acadêmico* onde foram selecionados 9 artigos nos idiomas português e inglês publicados entre os anos de 2003 e 2023, tendo como critério de inclusão os descritores “bisfosfonatos”, “denosumabe”, “osteonecrose”, “*mronj*” e “PENTOCLO”.

Resultados

Foram selecionados 9 artigos a partir de uma criteriosa seleção de assuntos que abordavam a osteonecrose induzida por medicamentos. Os resultados foram distribuídos na Tabela 1 que foi dividida de forma que as informações principais dos artigos fossem abordadas.

Tabela 1 – Descrição dos artigos divididos em autor e ano da publicação, título, objetivo e conclusão.

AUTOR / ANO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
(Marx 2003)	<i>Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic</i>	Identifica 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula, maxila ou ambos, que não responderam a tratamentos cirúrgicos ou clínicos. Todos os pacientes estavam recebendo pamidronato ou zoledronato	Embora nenhuma relação de causa e efeito definida ainda tenha sido estabelecida, essas 2 drogas, pamidronato e zoledronato, são os fatores diretos em uma etiologia multifatorial que leva à necrose avascular nos Maxilares

(Santos et al., 2008)	Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos	os autores fazem uma revisão da literatura e descrevem dois casos clínicos em pacientes do sexo feminino, com diferentes doenças, mieloma múltiplo e metástases ósseas por carcinoma de mama, acometidas por osteonecrose em mandíbula induzida por bisfosfonatos	Com o número crescente de casos de osteonecrose induzida por bisfosfonatos, a natureza não remissiva da lesão e a morbidade associada, os pacientes que recebem bisfosfonatos devem ser orientados quanto à possibilidade de desenvolver a doença, antes de iniciar o tratamento, principalmente pamidronato e ácido zoledrônico, devendo também ser orientados a realizar tratamento odontológico.
(Barbosa et al., 2023)	Osteonecrose nos maxilares um alerta ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura	Portanto o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre a osteonecrose da maxila e na mandíbula ocasionada pelo uso dos bisfosfonatos, cuja finalidade seja alertar os cirurgiões dentistas de como manejar esses pacientes usuários destes fármacos e principalmente entender as propriedades e funções do medicamento	Observou-se que esses medicamentos são prescritos para tratamentos de patologias osteolíticas e a osteonecrose surge como uma consequência do uso dos fármacos com uma influência externa invasiva, bem como um procedimento odontológico que resulte em prováveis infecções, dores e incomodo ao paciente, Portanto, se o diagnóstico precoce e principalmente uma prevenção adequada é o padrão ouro buscado pelos profissionais de saúde, pois ao entender as propriedades farmacológicas e fisiológicas dos fármacos o cirurgião dentista pode avaliar o paciente e analisar qual terapia e qual protocolo pode ser utilizado em tratamentos prévios.
(Pichardo et al., 2013)	<i>Denosumab osteonecrosis of the mandible: a new entity? A case report</i>	Apresentamos um caso de osteonecrose da mandíbula após tratamento com denosumabe	O uso de denosumabe pode levar a um tipo de osteonecrose semelhante à osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos.
(Castro et al., 2016)	<i>Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials</i>	Os objetivos desta metanálise foram (i) realizar uma revisão sistemática da relação entre o tratamento com denosumabe e a incidência de osteonecrose da mandíbula e (ii) obter informações sobre a dosagem, o primeiro evento de aparição e as abordagens de tratamento para pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada ao denosumabe	Denosumabe combinado com fatores de risco como extração dentária, má higiene bucal, uso de aparelhos removíveis e quimioterapia podem favorecer o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula
(Collela et al., 2023)	<i>What this the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for patients on Denosumab for Osteoporosis</i>	O objetivo deste estudo foi determinar o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula em uma série consecutiva de pacientes em uso de denosumabe por osteoporose submetidos a exodontias.	Este estudo mostrou que o risco de pacientes desenvolverem osteonecrose da mandíbula após extrações dentárias enquanto tomavam denosumabe para osteoporose foi de 2,3%. Esta é uma magnitude superior aos valores relatados para os bisfosfonato que estão na faixa de 0,09 a 0,34%.
(LIMONES et al., 2020)	<i>Medication-related</i>	objetivo do presente estudo foi analisar a incidência, a razão de risco e o prognóstico de dois	O denosumabe está associado a um risco significativamente maior

	<i>osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS zoledronic acid</i>	tipos de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos: osteonecrose dos maxilares relacionada ao denosumabe e osteonecrose dos maxilares relacionada ao bisfosfonato em pacientes oncológicos em tratamento com denosumabe ou ácido zoledrônico	de desenvolver osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos em comparação com a ácido zoledrônico. Apesar disso, não foram encontradas diferenças em seu prognóstico.
(Robard et al., 2014)	<i>Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by pentoclo</i>	Os objetivos deste estudo foram avaliar a eficácia e a segurança do PENTOCLO no tratamento da osteoradionecrose da mandíbula	O protocolo PENTOCLO obteve regressão clínica. Esses resultados preliminares precisam ser confirmados por estudos prospectivos que avaliem a qualidade de vida.
(Dissard et al., 2020)	<i>Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis</i>	O tratamento com PENTOCLO, associando pentoxifilina, tocoferol e clodronato, resolve a fibrose induzida pela radiação. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar prospectivamente a eficácia na osteoradionecrose mandibular.	PENTOCLO é um tratamento simples, bem tolerado e eficaz para a osteonecrose mandibular.

Fonte: A autora (2024)

Discussão

Os bisfosfonatos estão associados a um número crescente de casos de osteonecroses dos maxilares.

Marx (2003) realizou um estudo onde foi identificado 36 casos de exposição óssea em maxila, mandíbula ou ambos. Todos os pacientes estavam fazendo tratamento com pamidronato ou alendronato, a partir desse estudo os bisfosfonatos foram estudados como fatores de risco para a osteonecrose maxilar.

Santos *et al.* (2008) fizeram uma revisão de literatura e descrevem 2 casos clínicos em pacientes do sexo feminino com doenças neoplásicas diferentes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares após o uso de bisfosfonatos. Os autores concluíram então que os pacientes que recebem bisfosfonatos devem ser orientados antes do início do tratamento, sobre os riscos de desenvolver a doença.

Barbosa *et al.* (2023) também fizeram uma revisão de literatura sobre a osteonecrose em maxila ou mandíbula ocasionada pelo uso de bisfosfonatos, cuja finalidade foi alertar ao cirurgião-dentista sobre como manejar com pacientes que fazem uso desses fármacos. Portanto, o diagnóstico precoce e principalmente a prevenção adequada é o padrão ouro buscados pelos dentistas e profissionais da saúde.

Por outro lado, o denosumabe também tem sido implicado como um potencializador para o surgimento da osteonecrose dos maxilares.

Pichardo *et al.* (2013) apresentaram um caso de osteonecrose induzida pelo denosumabe e concluíram que o denosumabe pode levar a um risco semelhante aos bisfosfonatos de desenvolvimento de osteonecrose.

Castro *et al.* (2016) realizaram uma metanálise e encontraram uma associação entre o tratamento com denosumabe e a incidência de osteonecrose dos maxilares, especialmente quando combinada com fatores de risco como extração dentária e má higiene bucal.

Collela *et al.* (2023) relataram que o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares após extrações dentárias em pacientes tratados com denosumabe para osteoporose é de 2,3%, um valor significativamente maior do que os relatados para bisfosfonatos que foram de 0,09 a 0,34%.

Esses artigos corroboram que embora uma relação de causa e efeito definitiva não tenha sido estabelecida, tanto pamidronato quanto zoledronato são considerados fatores diretos em uma etiologia multifatorial que leva à osteonecrose dos maxilares (Marx., 2003). O denosumabe, por sua vez, pode levar a um tipo semelhante de osteonecrose, exacerbado por fatores de risco como procedimentos odontológicos invasivos, quimioterapia, e uso de aparelhos removíveis (Castro *et al.*, 2016).

Comparando os riscos entre esses dois medicamentos no desenvolvimento da osteonecrose, Limones *et al.* (2020) descobriram através de um estudo que analisou a incidência, razão de risco e o

prognóstico, que o denosumabe está associado a um risco significativamente maior de desenvolver osteonecrose dos maxilares em comparação com o ácido zoledrônico. Apesar disso, não foram encontradas diferenças significativas no prognóstico entre osteonecrose dos maxilares associada ao denosumabe e ao ácido zoledrônico.

O tratamento da osteonecrose dos maxilares pode ser desafiador. Estudos como os de Robard *et al.* (2014) e Dissard *et al.* (2020) sugerem que o protocolo PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) pode ser uma alternativa eficaz promovendo regressão clínica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com osteorradionecrose mandibular. Esses resultados preliminares precisam ser confirmados por estudos prospectivos adicionais.

Conclusão

Em síntese, é fundamental que os dentistas estejam conscientes do uso de medicamentos como bisfosfonatos e denosumabe pelos pacientes, a fim de prevenir a osteonecrose após procedimentos odontológicos cirúrgicos. Destaca-se a importância da anamnese detalhada e do tratamento adequado, como o Protocolo PENTOCLO, para lidar com essa condição adversa. Assim é possível garantir uma prática clínica segura e eficaz, promovendo a saúde bucal e o bem-estar dos pacientes.

Referências

AIRES C. C. G. *et al.* Fisiopatologia e modalidades terapêuticas para tratamento da osteorradionecrose: revisão da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(9), e8882. <https://doi.org/10.25248/reas.e8882.2021>

BARBOSA, T. *et al.* **Osteonecrose nos maxilares um alerta ao uso dos bisfosfonatos revisão de literatura.** 2023. Disponível em: <<https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/1947/1286>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

CASTRO, A. *et al.* Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. **Clinical oral implants research**, v. 27, n. 3, p. 367–375, 2016.

COLELLA, A. *et al.* What is the risk of developing osteonecrosis following dental extractions for patients on denosumab for osteoporosis? **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 81, n. 2, p. 232–237, 2023.

DISSARD, A. *et al.* Efficacy of pentoxifylline–tocopherol–clodronate in mandibular osteoradionecrosis. **The Laryngoscope**, v. 130, n. 11, 2020.

EVERTS-GRABER, J. *et al.* Risk of Osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 2, p. 340–348, 2020.

GEGLER, A. *et al.* **Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos.** 2016. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1904/1156>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

LIMONES, A. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 25, n. 3, p. e326–e336, 2020.

LIM, J. *et al.* **Osteoporosis and Fragility Fracture.** 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323544542000030>>. Acesso em: 10 abr. 2024a.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws:

a growing epidemic. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 61, n. 9, p. 1115–1117, 2003.

MIGLIORATI, C. A. *et al.* Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 136, n. 12, p. 1658–1668, 2005.

PICHARD, S. E. C. *et al.* Denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 41, n. 4, p. e65–e69, 2013.

ROBARD, L. *et al.* Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. **European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases**, v. 131, n. 6, p. 333–338, 2014.

SANTOS, P. S. S. *et al.* Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 30, n. 6, p. 501–504, 2008.

SANTOS, W. *et al.* **Vista do Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso.** 2021. Disponível em:
<<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2398/1348>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, que me deu força e apoio incondicional em cada passo. Aos amigos, que trouxeram leveza aos momentos difíceis. Ao meu namorado, por ser meu porto seguro e por acreditar em mim sempre. E ao meu orientador, pela orientação e paciência ao longo dessa jornada. Este trabalho é nosso. Obrigada por tudo!