



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Elaboração de protocolo para prevenção da osteonecrose dos
maxilares por bifosfonatos em pacientes portadores do Vírus da
Imunodeficiência Humana**

Sarah Aparecida Ferreira Antero

RIO DE JANEIRO

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Elaboração de protocolo para prevenção da osteonecrose dos
maxilares por bifosfonatos em pacientes portadores do Vírus da
Imunodeficiência Humana**

Sarah Aparecida Ferreira Antero

Sob a Orientação do Professor
Dra. Mônica Simões Israel

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Infecção
HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área
de Odontologia

RIO DE JANEIRO

2017

A627

Antero, Sarah Aparecida Ferreira

Elaboração de protocolo para prevenção da osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana / Sarah Aparecida Ferreira Antero. -- Rio de Janeiro, 2017.

53

Orientador: Mônica Simões Israel.

- Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro 1. Saúde. 2. Aids. 3. Osteonecrose dos maxilares. 4. Bifosfonatos. 5. Prevenção. I. Israel, Mônica Simões, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

SARAH APARECIDA FERREIRA ANTERO

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de ODONTOLOGIA

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 11/10/2017

Prof.^a Dr.^a Mônica Simões Israel
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof. Dr. Dario José Hart Pontes Signorini (INTERNO)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof.^a Dr.^a Maria Eliza Barbosa Ramos (EXTERNO)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro/UERJ

Prof. Dr. Walter de Araújo Eyer Silva (INTERNO)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO (Suplente)

Prof. Dr. Alexandre Maurity de Paula Afonso (EXTERNO) (Suplente)
Hospital Federal de Bonsucesso/HFB

DEDICATÓRIA

A minha família, em especial a meu marido Juan Claudio, minha filha Bárbara Maria e minha mãe Ida, pelo constante incentivo ao meu crescimento profissional e compreensão pela ausência em certos momentos dedicados ao trabalho. Compartilhar esta vitória com vocês é para mim motivo de grande alegria.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof.^a Dr.^a Mônica Simões Israel pela amizade, confiança, incentivo e ensinamentos com os quais sempre me presenteou. Sua dedicação e integridade são exemplos para mim.

A Prof.^a Dr.^a Maria Eliza Barbosa Ramos por sua amizade, generosidade e prontidão em participar da banca avaliadora. Seus direcionamentos foram valiosos no aprimoramento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Dario José Hart Pontes Signorini por ter aceitado tão gentilmente o convite para participar da banca avaliadora. Minha admiração e gratidão pela qualidade de suas aulas no PPGHIV/HV e pela contribuição com este trabalho.

Aos Profs. Suplentes da banca avaliadora: Prof. Dr. Walter de Araújo Eyer Silva pela disponibilidade, pela qualidade das aulas ministradas no PPGHIV/HV e pela indicação dos primeiros artigos científicos incluídos neste trabalho; e Prof. Dr. Alexandre Maurity de Paula Afonso pela disponibilidade e ensinamentos compartilhados no Hospital Federal de Bonsucesso.

Ao Prof. Dr. Fernando Samuel Sion: a oportunidade de assistir suas aulas foi uma honra para mim. Agradeço pela gentileza e pela indicação de artigos científicos fundamentais na confecção deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Fernando Raphael de Almeida Ferry, Jorge Francisco da Cunha Pinto e Fabiana Barbosa Assumpção de Souza pela atenção com a qual me receberam no HUGG e pela qualidade das aulas ministradas. Registro meu agradecimento aos demais professores do PPGHIV/HV também.

Agradeço aos colegas do PPGHIV/HV pela rica troca de conhecimentos, em especial ao incentivo do amigo Dr. Fernando Cláudio Machado Vaz.

Aos demais colegas da Equipe de Estomatologia UERJ/Faculdade São Leopoldo Mandic: Profs. Drs. Rosemiro de Menezes Maciel, Nathália de Almeida Freire, Wagner Pinto da Chagas, Thais Pimentel de Sá Bahia e Carla Renata Petillo de Pinho – obrigada pela amizade e oportunidade de trabalhar com vocês.

Ao Dr. Vitor Monteiro Novaes Junior, chefe da Odontologia do Hospital Federal de Bonsucesso, pela amizade e compreensão de minhas ausências para comparecer às aulas do PPGHIV/HV.

Finalmente, agradeço a David Luiz de Almeida pelo comprometimento com os alunos e com o trabalho realizado no PPGHIV/HV.

RESUMO

ANTERO, Sarah Aparecida Ferreira. **Elaboração de protocolo para prevenção da osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana. 53p** Dissertação (Mestrado Profissional - PPGHIV/HV). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2017.

Os bifosfonatos (BF) constituem importante linha terapêutica para a osteoporose. Os pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) podem desenvolver osteoporose a qual é considerada como uma das “comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV/Aids”. Tais comorbidades têm recebido destaque entre a comunidade científica nos últimos anos devido ao progressivo envelhecimento da população portadora do HIV. A associação entre BF e osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é cientificamente reconhecida, porém ainda carece de valorização e divulgação compatíveis com o caráter refratário deste tipo de osteonecrose a qual possivelmente gera sinais e sintomas prejudiciais ao paciente. Considerando que a multidisciplinaridade indispensável no atendimento do paciente portador do HIV deve incluir o cirurgião-dentista e que o aumento da expectativa de vida idealmente deve ser acompanhado por manutenção da qualidade de vida, o objetivo do presente trabalho é propor um protocolo odontológico preventivo para a MRONJ em pacientes portadores do HIV. As etapas deste protocolo focam nos fatores relacionados aos BF e à saúde sistêmica e abordam de maneira sistemática o estado de saúde bucal do paciente. O protocolo, embora semelhante ao aplicado na prevenção de osteorradionecrose, leva em consideração a possibilidade de maior severidade e/ou rapidez nos sinais e sintomas da MRONJ em portadores do HIV, principalmente entre os mais idosos.

Palavras-chave: Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos. Bifosfonatos. Osteoporose. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Envelhecimento.

ABSTRACT

ANTERO, Sarah Aparecida Ferreira. **Development of a protocol for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Human Immunodeficiency Virus Patients. 53p** Dissertation (Professional Masters - PPGHIV/HV). Biological and Health Sciences Center, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2017.

Bisphosphonates represent an important therapeutic option for osteoporosis. Patients infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) can develop osteoporosis which is considered as one of the so called “non-infectious HIV-related comorbidities”. Such comorbidities are spotlights on science for the past few years due to progressive aging in HIV patients. The association between bisphosphonates and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is scientifically recognized. However, compatible valorization and dissemination of information is still lacking despite of the refractory character of this kind of osteonecrosis and the possibility of injurious signs and symptoms. Considering that the essential multidisciplinary in the HIV patients care must include Dentistry and that the increase in life expectancy ideally should be associated to maintenance in quality of life, the aim of this work is to propose a protocol for prevention of MRONJ in HIV patients. The steps of the protocol focus on the factors related to BF and systemic health and systematically approach the oral health status. The protocol, although similar to the one used in osteoradionecrosis prevention, takes in consideration the possible greater severity and/or rapid development of MRONJ signs and symptoms in HIV patients, specially the elder.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate. Osteoporosis. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids). Aging.

LISTA DE SIGLAS

AAOMS – *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais)

Aids – *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

BF – Bifosfonato (s)

BMU – *Basic Multicellular Unit* (Unidade multicelular básica)

DMO – Densidade mineral óssea

GH – *Growth Hormone* (Hormônio do crescimento)

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy* (Terapia antirretroviral altamente ativa)

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

MRONJ – *Medication Related Osteonecrosis of the Jaws* (Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos)

MS – Ministério da Saúde

NOF – *National Osteoporosis Foundation*

PN-DST/Aids – Programa Nacional-Doenças Sexualmente Transmissíveis/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

RANKL – *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (Ligante do receptor do fator nuclear kapa B)

SIRI – Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	09
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVO ESPECIFICO.....	11
3	MATERIAL E MÉTODO.....	12
4	JUSTIFICATIVA.....	13
5	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
5.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE.....	14
5.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE BIFOSFONATOS.....	19
5.3	CONSIDERAÇÕES SOBRE MRONJ.....	23
5.3.1	Etiopatogenia, Epidemiologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico da MRONJ.....	23
5.3.2	Diagnóstico Diferencial entre a MRONJ e outras doenças.....	27
5.3.3	Estadiamento da MRONJ.....	29
5.3.4	Abordagem da MRONJ.....	30
6	PROTOCOLO.....	31
7	DISCUSSÃO.....	36
8	CONCLUSÕES.....	42
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida dos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e todas as consequências relacionadas ao envelhecimento desta população já fazem parte da rotina atual de atendimento entre os profissionais de saúde.

O aumento da expectativa de vida proporcionado pela HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, ou seja, terapia antirretroviral altamente ativa) bem conduzida e bem tolerada deveria ser acompanhado por manutenção - ou mesmo ganho - de qualidade de vida. O Programa Nacional-Doenças Sexualmente Transmissíveis/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (PN-DST/Aids) relata que, em 2010, cerca de 240 mil pacientes faziam uso da HAART no Brasil (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O início precoce da HAART tem sido preconizado pelo Ministério da Saúde (MS) levando em consideração os resultados de vários trabalhos científicos que, desde a década de 2000, vem demonstrando o impacto clínico favorável e a diminuição na chance de transmissão do HIV.

Todo indivíduo sujeito ao processo de envelhecimento tende a experimentar o desenvolvimento de uma ou mais doenças crônicas como hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, osteoartroses, câncer, entre outras. Aparentemente os portadores do HIV apresentam mais sinais e sintomas de envelhecimento precoce quando comparados a indivíduos não portadores. Assim, as chamadas “comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV/Aids” podem se desenvolver em pacientes portadores do HIV em idades mais precoces e se apresentar com quadros clínicos mais severos.

Recentemente, estudos como o de Younas et al (2016) têm demonstrado que a infecção pelo HIV leva a uma marcante ativação imunológica sistêmica crônica a qual contribui para o desenvolvimento de tais morbidades a saber aterotrombose, esteatose hepática, insuficiência renal, síndrome metabólica, transtornos neurocognitivos e osteoporose. Inclusive, provavelmente o desenvolvimento de alguns tumores malignos na presença do HIV está relacionado a mesma hiperativação. A HAART pode reduzir a hiperatividade imunológica, mas muitas vezes não a paralisa.

Assim, desordens osteoarticulares como osteopenia, osteoporose e osteonecroses esqueléticas estão entre tais complicações emergentes atualmente entre pacientes portadores do HIV/Aids, fato que constitui matéria de interesse na Odontologia devido às implicações relatadas a seguir.

O MS preconiza através da portaria nº 224 de 26 de março de 2014 o uso dos BF como primeira linha terapêutica para osteoporoses insatisfatoriamente abordadas apenas com suplementação de cálcio e vitamina D. Alendronato, risedronato e ibandronato têm sido largamente utilizados por via oral, visando o ganho de massa óssea e conseqüente diminuição na ocorrência de fraturas em ossos longos principalmente em mulheres após a menopausa. Pamidronato e zoledronato também têm sido utilizados por via endovenosa, especialmente em pacientes intolerantes aos BF por via oral.

Desde 2003, inúmeros artigos científicos vêm abordando a relação entre os BF e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). Uma vez estabelecida, a MRONJ pode ser de difícil abordagem, tanto clínica como cirúrgica. Muitos cirurgiões-dentistas desconhecem esta doença e, mais ainda, desconhecem que, além da HAART, o paciente portador do HIV pode estar em uso de BF e outros medicamentos associados à MRONJ.

Paralelamente, observa-se que uma parcela considerável dos prescriptores de BF desconhece ou mesmo refuta a relação entre estas drogas e o desenvolvimento de MRONJ.

Com o envelhecimento da população portadora do HIV, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de osteoporose que poderia requerer a terapia com um BF. Assim, o presente trabalho pretende contribuir com a divulgação da relação entre BF e MRONJ e também propor medidas odontológicas preventivas a serem aplicadas antes e após o início da terapia com BF em pacientes portadores do HIV.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um protocolo odontológico preventivo para a MRONJ em pacientes portadores do HIV, antes e após o início da terapia com BF.

2.2 OBJETIVO ESPECIFICO

Divulgar de forma mais efetiva a associação existente entre a infecção pelo HIV, os possíveis efeitos ósseos da HAART, o uso de BF e a MRONJ, gerando assim externalidades positivas para a saúde geral e bucal dos pacientes portadores do HIV e, consequentemente, para a própria relação profissional-paciente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão da literatura com análise de artigos, capítulos de livros e outros trabalhos científicos, como teses e dissertações, em língua portuguesa e inglesa dos últimos 10 anos. Também foram consultados artigos considerados clássicos para a compreensão da MRONJ.

As características das etapas do protocolo levam em consideração a possibilidade de maior severidade e/ou rapidez nos sinais e sintomas da MRONJ em portadores do HIV, principalmente entre os mais idosos.

4 JUSTIFICATIVAS

A elaboração de um protocolo odontológico preventivo para a MRONJ - planejado especificamente para o paciente portador do HIV - justifica-se devido à lacuna existente na literatura, a despeito da prevalência de osteopenia e osteoporose ser mais alta em portadores do HIV, de acordo com vários trabalhos científicos.

A ênfase na divulgação da associação existente entre a infecção pelo HIV, os possíveis efeitos ósseos da HAART, o uso de BF e a MRONJ justifica-se e tem relevância devido à falta de conhecimento ainda existente entre prescriptores e cirurgiões-dentistas.

Desta forma, o presente trabalho vai de encontro às recomendações de diversos autores e associações de cirurgiões buco-maxilo-faciais, estomatologistas e patologistas bucais.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A compreensão dos fenômenos relacionados ao desenvolvimento da MRONJ está diretamente implicada com as bases de prevenção e tratamento. Uma vez que a maioria dos casos de MRONJ – principalmente os de caráter mais refratário – está relacionada ao uso de BF, cabe incluir na revisão da literatura uma secção que aborde a relação entre HIV, HAART, osteoporose e BF.

5.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE

As principais lesões ósseas detectáveis em pacientes portadores do HIV são osteopenia, osteoporose, osteomalácia e osteonecroses de ossos longos (BORDERI et al, 2009).

A osteopenia pode ser definida como a diminuição de massa óssea causada pela perda de cálcio, podendo ter como consequência a osteoporose (QAQISH; SIMS, 2004).

A osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e perda da microarquitetura esquelética as quais predispõem à ocorrência de fraturas. As fraturas por fragilidade podem ocorrer mesmo na ausência de traumatismo significativo (QAQISH; SIMS, 2004; YIN et al, 2008; MCCOMSEY et al, 2010).

De acordo com a *National Osteoporosis Foundation* (NOF), o desenvolvimento de osteoporose está relacionado à presença dos seguintes fatores de risco: tabagismo, baixa ingestão de cálcio, etilismo, deficiência de vitamina D, pouca atividade física, uso de antiácidos com alumínio, imobilização e baixo peso corporal.

Ainda de acordo com a NOF, existem também doenças que contribuem para a osteoporose, a saber: insuficiência adrenal, *diabetes mellitus*, hiperparatireoidismo, hiperprolactinemia, parada prematura da função ovariana, mieloma múltiplo, acidose metabólica crônica, doença cardíaca congestiva, nefropatia terminal, talassemia e doença (anemia) de células falciformes.

Além disso, a NOF também cita medicamentos que podem contribuir para a osteoporose: anticoagulantes (heparina), anticonvulsivantes, lítio, glicocorticoides,

barbitúricos, quimioterápicos para o câncer e depo-medroxiprogesterona (esteróide).

A resistência óssea pode ser avaliada de acordo com a densidade mineral óssea (DMO) que é expressada em gramas de mineral por área ou volume de osso e também pela qualidade óssea que diz respeito à microarquitetura óssea, à atividade de remodelação (ou *turnover*), à mineralização e ao acúmulo de microdanos (YIN et al, 2008).

Diferentes autores citaram a natureza multifatorial para o desenvolvimento de lesões ósseas por osteoporose em pacientes portadores do HIV. Tais fatores seriam: a própria presença da infecção pelo HIV; o tipo, a duração e os efeitos adversos relacionados à terapia antirretroviral (HAART); a coexistência de fatores de risco para osteoporose; e o uso prévio de corticosteróides sistêmicos que visam o tratamento de várias doenças que complicam a infecção pelo HIV (QAQISH et al, 2004; MCCOMSEY et al, 2010).

Com relação à própria presença da infecção pelo HIV, há relatos de que este vírus induz uma reação inflamatória que reconhecidamente influencia na diminuição acelerada da DMO (CARR; HOY, 2010).

Também são encontrados na literatura estudos histomorfométricos e com marcadores de *turnover* ósseo os quais sugerem que a infecção pelo HIV, quando não tratada, resulta em menor formação óssea (YIN et al, 2008).

Além disto, em pacientes portadores do HIV também pode ser mencionada a ocorrência frequente de outros fatores que possivelmente influenciariam no desenvolvimento de osteoporose como a baixa contagem de células CD4 e a lipoatrofia (QAQISH et al, 2004, MCCOMSEY et al, 2010, YONG et al, 2011, entre outros).

Estudos *in vitro* demonstraram que a proteína gp120 do HIV possui um efeito direto sobre o metabolismo ósseo. Ela causa apoptose de osteoblastos através de um aumento do TNF- α . Ela também diminui a diferenciação de osteoblastos a partir de células tronco e parece favorecer a transformação de células tronco em adipócitos e menos para osteoblastos. Também parece aumentar a atividade de osteoclastos (BORDERI et al, 2009).

Em menção aos fatores relacionados à HAART, Yin et al (2008) relatam que vários estudos *in vitro* e com animais sugerem que certos inibidores da protease e da transcriptase reversa podem afetar a atividade de osteoblastos e osteoclastos o que resulta em perda óssea.

Grund et al (2009) acompanharam 214 pacientes nos Estados Unidos, Austrália e Espanha durante 2 anos e 4 meses e observaram declínio na DMO em pacientes em uso de terapia antirretroviral contínua (com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa estavudina, zidovudina e tenofovir e com o inibidor de protease lopinavir) quando comparada à terapia intermitente. Os dados sugerem que o declínio da DMO pode se tornar mais prevalente à medida que mais pacientes mantenham o tratamento por décadas.

Yin et al (2008) relatam que declínios moderados da DMO ocorrem após o início de vários regimes antirretrovirais severos. Porém os valores tendem a se estabilizar ao longo do tempo.

Madruga et al (2008) acompanharam 86 pacientes no Brasil, Argentina e República Dominicana; tais pacientes usavam uma combinação de tenofovir, lamivudina e efavirenz e não apresentaram perda óssea progressiva em um período total de sete anos de estudo.

Em 2010, Brown e McComsey relataram que ocorre diminuição da vitamina D plasmática após o início da terapia com efavirenz e consequente aumento no risco de hipovitaminose D.

A prevalência de osteoporose pode chegar a ser três vezes mais alta entre pacientes portadores do HIV quando comparados a indivíduos não infectados, principalmente se está sendo realizada terapia antirretroviral. As taxas de fraturas podem ser 30 a 70% mais altas também (MCCOMSEY et al, 2010).

Stellbrink et al (2010), em um estudo multicêntrico europeu, acompanharam 385 pacientes durante 96 semanas, período no qual foi realizada uma comparação entre a terapia com abacavir-lamivudina e tenofovir-emtricitabina. Os pacientes sob tratamento com tenofovir-emtricitabina apresentaram maiores taxas de *turnover* ósseo e diminuição na DMO.

Carr e Hoy (2010) afirmaram que a interrupção da terapia antirretroviral inicialmente aumenta a DMO. Citaram também outro estudo no qual o tenofovir foi relacionado à diminuição da DMO, porém o abacavir, ao contrário, parece ter aumentado a DMO.

Ainda segundo Carr e Hoy (2010), até o momento não estão disponíveis dados seguros que contraindiquem o uso do tenofovir em pacientes com maior risco para fraturas. Entretanto, deveriam ser buscadas alternativas de tratamento para pacientes com osteoporose diagnosticada e/ou com histórico de fraturas ocorridas após traumas

pouco severos.

Blecha et al (2014) relataram a ocorrência de uma fratura patológica de mandíbula em paciente portador de HIV sob terapia antirretroviral por mais de 20 anos. Tal fratura foi atribuída a alterações no metabolismo causadas por drogas inibidoras da protease.

A respeito da coexistência de fatores de risco para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose em portadores do HIV e aids, o estudo ASSERT relacionou a ocorrência de maiores quedas de DMO em pacientes que já apresentavam baixos índices de massa corpórea, não eram negros e tinham mais de 45 anos de idade (STELLBRINK et al, 2010).

Yin et al (2008) relatam que pacientes com doença avançada pelo HIV sofrem com distúrbios na homeostase do cálcio e no sistema endócrino relacionado ao paratormônio-vitamina D.

Os mesmos autores relatam que menores índices de ocorrência de fraturas também estariam relacionados à diminuição de fatores de risco como: tabagismo, uso de glicocorticoides, alterações hormonais (que levam à oligomenorréia, por exemplo) e desordens dietéticas que levam à rápida perda de peso (“efeito sanfona”).

O trabalho de Yong et al (2011) constatou forte associação entre a ocorrência de fraturas por fragilidade óssea em pacientes portadores do HIV cuja contagem de CD4 encontrava-se baixa, usuários de corticosteróides e/ou medicamentos anticonvulsivantes. Porém, não foi verificada relação entre a ocorrência de fraturas e carga viral, tipo de medicamentos na HAART e tempo de uso de HAART.

Finalmente, a respeito do uso de corticosteroides, Yin et al (2008) relatam que o início da terapia com prednisona (cerca de 5 mg/dia ou mais por mais de três meses), por exemplo, está associada a uma queda anual da DMO na coluna lombar e na cabeça do fêmur e um aumento do risco de fraturas por fragilidade.

Sabe-se da clara relação entre os glicocorticóides e o hormônio do crescimento (GH), o metabolismo do cálcio e paratormônio e sobre suas ações diretas em células ósseas (osteoblastos, osteoclastos), conforme mencionado por Donatti et al (2011).

Carr e Hoy (2010) destacam que a avaliação da DMO e de fraturas ocorridas após traumas de baixo impacto serão cada vez mais assuntos de interesse visto que as terapias antirretrovirais são iniciadas de maneira cada vez mais precoce.

Shiau et al (2013) mencionam que vários trabalhos já verificaram baixas taxas de DMO e diminuição de massa óssea em homens e mulheres portadores do HIV.

Concluíram que tais pacientes estão sob risco um pouco mais alto para o desenvolvimento de fraturas quando comparados a indivíduos não portadores do HIV e ressaltam que alguns estudos – mas não todos – também chegaram a mesma conclusão.

Yin et al (2008) também ressaltam que a maioria dos pacientes HIV positivo são jovens e, portanto, a relação entre a queda da DMO e ocorrência de fraturas permanece incerta. Entretanto, como previamente mencionado, o envelhecimento da população infectada pelo HIV proporciona maiores chances de ocorrências de fraturas relacionadas à osteoporose.

Yin et al (2008) afirmam que pacientes HIV positivo devem ser submetidos aos mesmos exames e terapias para osteoporose que são empregados em pacientes não portadores do vírus. Também ressaltam que a decisão sobre o início do tratamento para osteoporose em pacientes portadores do HIV deve ser baseada levando em consideração o risco de fraturas. Não parece ser necessário tratar baixas DMO em homens e mulheres jovens. Entretanto, no que tange ao tratamento para osteoporose, é interessante que as mesmas orientações aplicadas a indivíduos não portadores do HIV sejam aplicadas em mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 50 anos infectados pelo HIV.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de osteoporose, diferentes condutas podem ser iniciadas dependendo dos resultados da densitometria óssea. As recomendações iniciais para abordagem da osteopenia e osteoporose mencionadas em vários artigos científicos são: exposição diária à irradiação solar leve; correção da dieta com aumento da ingestão de cálcio e vitamina D; atividade física inclusive com levantamento de pesos leves; eliminação do tabagismo, etilismo e de drogas que possam contribuir para a osteoporose (QAQISH et al, 2004; BORDERI et al, 2009). Yin et al (2008) também citam a necessidade de prevenção das quedas.

Após avaliação clínica, laboratorial e de imagens, a decisão médica pode recair sobre o uso de algum fármaco que atue no metabolismo ósseo. Como previamente mencionado, o MS preconiza o uso dos BF como primeira linha terapêutica para osteoporoses insatisfatoriamente abordadas apenas com as recomendações iniciais anteriormente listadas.

Autores como Yin et al (2008), entre outros, corroboram que o alendronato e o zoledronato diminuem os marcadores de *turnover* ósseo e aumentam a DMO em pacientes HIV positivo. Entretanto, laboratórios como Merck e Barr ressaltam na bula

do medicamento aledronato que é necessária a administração contínua para manter a supressão osteoclástica em superfícies de reabsorção que vão sendo continuamente formadas (PRESCRIBERS DIGITAL REFERENCE, 2017).

5.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE BIFOSFONATOS

Os BF são drogas sintéticas análogas ao pirofosfato inorgânico (polifosfatos), ou seja, a estrutura química dos BF lembra a dos pirofosfatos inorgânicos encontrados naturalmente e tais substâncias compartilham efeitos fisiológicos. Ambos possuem alta afinidade pelo cálcio (MIGLIORATI et al, 2005).

Os BF compõem uma classe de drogas amplamente utilizada em todo o mundo no tratamento de efeitos ósseos oriundos de malignidades, como metástases osteolíticas, hipercalemia e lesões osteolíticas do mieloma múltiplo. Também são utilizados no tratamento da doença de Paget, da osteogênese imperfeita e da osteoporose (RUGGIERO et al, 2006). Cabe mencionar que BF também têm sido prescritos a pacientes portadores de osteopenia, visando a prevenção do desenvolvimento de osteoporose (MIGLIORATI et al, 2005; RUGGIERO et al, 2006).

Ruggiero et al (2006) e vários outros autores mencionam que os BF endovenosos são geralmente reservados para o tratamento de cânceres, embora já tenham sido aprovados para tratamento da osteoporose. Já os BF administrados por via oral são empregados no tratamento da osteoporose e, também, da osteopenia.

Em 2006, Ruggiero et al mencionaram uma estimativa de que mais de 2,8 milhões de pacientes com câncer já haviam recebido BF endovenosos pelo mundo afora e que um número maior ainda já havia recebido BF por via oral para tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas.

No tratamento de malignidades, os BF aumentaram o tempo de sobrevivência e melhoraram muito a qualidade de vida dos pacientes. Para evitar os depósitos metastáticos oriundos de cânceres de mama e próstata, principalmente, e para diminuir a hipercalemia, BF mais potentes como zolendronato e pamidronato são os selecionados (RUGGIERO et al, 2006).

Ruggiero et al (2006) também mencionam que durante o tratamento para as metástases de diferentes tipos de cânceres e para tumores malignos ósseos, os pacientes podem experimentar compressão da medula óssea espinhal, dor, fratura patológica e hipercalemia. A ativação de osteoclastos mediada por citocinas

produzidas pelas células tumorais leva à interrupção do metabolismo ósseo normal. Estas complicações ósseas e também a dor podem ser reduzidas com o uso de BF.

Os BF evitam a reabsorção óssea mediada por osteoclastos precipitada por muitas malignidades através da elaboração de vários fatores ativadores de osteoclastos (como a proteína RANKL). Na presença de BF, o tumor maligno não reabsorve mais tecido ósseo em volume suficiente para que consiga se desenvolver dentro do osso, independentemente da quantidade de fatores ativadores de osteoclastos que o tumor secreta. Assim, sabe-se que os BF são tumorocidas e que também possuem atividade antiangiogênica (MIGLIORATI et al, 2005).

Ruggiero et al (2006) também mencionam as propriedades antiangiogênicas dos BF os quais reduzem os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular (em inglês, VEGF).

Evidências experimentais também apontam que o zoledronato e o pamidronato inibem a angiogênese capilar (MIGLIORATI et al, 2005).

Hasegawa et al (2017) ressaltam que os BF também podem inibir as ações de células do endotélio, fibroblastos, macrófagos e queratinócitos bucais.

Paralelamente, os BF tornaram-se a primeira linha de tratamento farmacológico para osteoporose devido à afinidade pela parte mineral dos ossos e por sua habilidade em inibir a atividade de osteoclastos, preservando assim a densidade óssea. O BF mais utilizado para este propósito em pacientes portadores do HIV é o alendronato (McCOMSEY et al, 2010; GEDMINTAS; SOLOMON, 2012)

Migliorati et al (2005) mencionam as ações dos BF sobre osteoclastos: diminuição do recrutamento, diminuição da adesão, diminuição da capacidade de reabsorção, diminuição do tempo de vida. Além disso, os BF também podem afetar a reabsorção óssea osteoclástica induzida por osteoblastos.

Migliorati et al (2005) também citam o conceito de “unidade multicelular básica” (em inglês, *basic multicellular unit* ou BMU) dentro da qual efetivamente ocorre a remodelação óssea. Estas unidades são compostas de osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos.

O paraclorofenol central na molécula do BF é responsável pela ligação à hidroxiapatita óssea. Já os radicais R1 e R2 estão relacionados a outras características que podem ser buriladas laboratorialmente, como a potência. A incorporação de um grupo amino-terminal ou de um anel com nitrogênio também está relacionada ao aumento da potência. BF com tais características são chamados de

aminobifosfonatos (MIGLIORATI et al, 2005). Ruggiero et al (2006) também mencionam que a cadeia lateral R2 diferencia os BF entre si, determinando os efeitos celulares e a eficácia na inibição da reabsorção óssea.

Marx et al (2005) relatam que osteoblastos e osteócitos vivem aproximadamente 150 dias. A matriz mineral precisa ser reabsorvida pelos osteoclastos que liberam citocinas e fatores de crescimento semelhantes à insulina e que induzem novos osteoblastos a partir da medula óssea. Caso isto não ocorra o *osteon* torna-se acelular e necrótico. Os pequenos capilares dentro do osso involuem e o osso torna-se avascular. Migliorati et al (2005) corroboram e afirmam que todo o processo de deposição e reabsorção óssea fisiológica fica severamente comprometido na presença de BF.

Uma vez depositados na superfície do osso, os BF são internalizados pelos osteoclastos por fagocitose. Podem assim exercer seus efeitos sobre a inibição da reabsorção óssea ou mesmo causar apoptose osteoclástica. O zoledronato e o pamidronato reconhecidamente inibem os osteoclastos de maneira irreversível por indução de apoptose através de prejuízos à via do mevalonato (RUGGIERO et al, 2006).

Em geral, a administração endovenosa de BF é bem tolerada, porém pode ocorrer inicialmente um aumento da dor óssea e uma reação semelhante à gripe com náuseas, fadiga, mialgia, artralgia e febre baixa, além de casos de alterações séricas de certos íons (cálcio, magnésio, fósforo), elevação da creatinina sérica e diminuição transitória da função renal (SCHWARTZ, 2005). Yin et al (2008) e Adler et al (2016) mencionam também como efeitos colaterais: disfagia, esofagite, úlceras esofageanas e gástricas.

À medida que a expectativa de vida dos pacientes portadores do HIV/Aids aumenta, aumenta também o desenvolvimento de doenças ósseas como osteopenia e/ou osteoporose as quais podem requerer o uso de BF (GEDMINTAS; SOLOMON, 2012).

McComsey et al (2007) acompanharam 82 pacientes e consideraram seguro e eficaz o uso do alendronato em pacientes portadores do HIV com baixa DMO. Apesar desta droga apresentar poucas interações medicamentosas, os autores citaram a ocorrência de disfagia, inchaço e dor na língua, dor e sensação de queimação na boca bem como estomatite. Ressaltaram a necessidade de estudos com acompanhamento por períodos mais longos bem como outras avaliações sobre a eficácia e tolerância do

medicamento pelos pacientes.

Outra preocupação relatada por Odvina et al (2005) refere-se à possível ocorrência de severa interrupção do *turnover* ósseo após o uso prolongado de alendronato. Os autores relataram casos de pacientes que apresentaram maior dificuldade na consolidação de fraturas e, inclusive, aumento na suscetibilidade a fraturas esqueléticas. Corroboraram o fato de que a combinação de BF e glicorticóides ou estrogênios pode ser um fator predisponente, porém ressaltaram que esta complicação pode ocorrer apenas com o uso isolado de alendronato.

Durante 12 meses, Huang et al (2009) avaliaram a eficácia do zoledronato no tratamento da osteopenia e osteoporose em 30 pacientes portadores do HIV. Os autores consideraram a droga segura e eficaz, porém sinalizam que pacientes com histórico de osteomielite dos maxilares, presença de infecções odontogênicas, exodontias recentes e outros procedimentos odontológicos mais extensos dentro das três últimas semanas não devem receber tratamento com BF devido aos relatos de MRONJ associados a tais drogas.

Na medida em que o processo de remodelação fica comprometido, os ossos tornam-se quebradiços e incapazes de recuperar-se das microfraturas que ocorrem diariamente devido aos movimentos normais do corpo. As forças impostas aos ossos da maxilares durante o processo de mastigação, deglutição e fala obviamente geram constante *stress* a estes ossos, levando a um intenso processo de remodelação diária que objetiva a recomposição estrutural após microtraumas e microfraturas ocorridas (MIGLIORATI et al, 2005)..

Marx et al (2005) elucidam que o farto suprimento sanguíneo dos maxilares, a alta taxa de *turnover* ósseo relacionada tanto à intensa atividade diária e como à presença de dentes cujos ligamentos periodontais estimulam o remodelamento ósseo diariamente, são fatores que provocam a alta concentração de BF nestes ossos.

Ruggiero et al (2006) também mencionam que os níveis de BF são seletivamente aumentados nos maxilares devido à alta taxa de remodelação óssea.

Migliorati et al (2005) ressaltam que a remodelação óssea nos maxilares intensifica-se mais diante da presença de infecções e após a realização de extrações dentárias inclusive.

5.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE MRONJ

5.3.1 Etiopatogenia, Epidemiologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico da MRONJ

Hasegawa et al (2017) afirmam que a etiopatogenia exata da MRONJ permanece desconhecida.

Vários outros medicamentos utilizados nas chamadas terapia-alvo para diferentes tipos de cânceres foram recentemente relacionados ao desenvolvimento da MRONJ (RUGGIERO et al, 2014).

Em 2003, Robert Marx publicou um artigo científico no qual descrevia 36 casos de “exposições ósseas enegrecidas e dolorosas na mandíbula e na maxila”. Os pacientes afetados estavam sob tratamento para mieloma múltiplo, metástases de cânceres de mama, próstata ou pulmão e osteoporose. Tais pacientes estavam em uso de zoledronato e pamidronato, geralmente administrados através de uma dose mensal. A partir deste primeiro artigo de Marx, vários outros autores iniciaram uma série de publicações nas quais os pacientes acompanhados apresentavam lesões que acometiam exclusivamente a maxila e/ou mandíbula (SCHWARTZ, 2005; MIGLIORATI et al, 2005; RUGGIERO et al, 2006; entre outros).

Interessante ressaltar que, naquele momento, os autores levantavam o questionamento a respeito da razão pela qual não haviam sido observados casos com tais características até o ano de 2002, visto que os BF já haviam se tornado as drogas padrão para o tratamento de lesões ósseas relacionadas a malignidades e osteoporose desde 1996. Pesquisas subsequentes atribuíram o desenvolvimento destas osteonecroses às novas formulações de aminobifosfonatos endovenosos, ou seja, zoledronato e pamidronato (MARX et al, 2005; ASCANI et al, 2014).

Assim, após um período de polêmicas na comunidade científica, em 2004 o laboratório Novartis (responsável pelos medicamentos Zometa[®] e Aredia[®]) viu-se impelido a introduzir modificações na bula dos BF que comercializava, incluindo um alerta sobre a possibilidade de desenvolvimento de MRONJ (DURIE et al, 2005; RUGGIERO et al, 2006).

Em 2005, os laboratórios Merck (responsável pelo medicamento Fosamax[®]) e Procter&Gamble (responsável pelo medicamento Actonel[®]) também registraram alertas sobre o desenvolvimento ocasional de MRONJ associada ao alendronato e

risedronato (SCHWARTZ, 2005).

Aceita-se hoje que, além da presença da cadeia nitrogenada lateral e da via de administração endovenosa, o efeito cumulativo das doses de BF e a duração da terapia são também fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ (MARX et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005).

Ruggiero et al (2014) opinam que o risco para desenvolvimento de MRONJ aumenta a partir de quatro anos de uso de BF por via oral.

Marx et al (2005) elucidam que o farto suprimento sanguíneo dos maxilares, a alta taxa de *turnover* ósseo relacionada tanto à intensa atividade diária como à presença de dentes cujos ligamentos periodontais estimulam o remodelamento ósseo diariamente, são fatores que provocam a alta concentração de BF nestes ossos. Ruggiero et al (2006) também mencionam que os níveis de BF são seletivamente aumentados nos maxilares devido à alta taxa de remodelação óssea.

Migliorati et al (2005), Ruggiero et al (2014), entre outros, mencionam que existem comorbidades sistêmicas associadas ao desenvolvimento da MRONJ a saber: a própria malignidade a ser tratada (sua severidade, seus efeitos desfavoráveis sobre a nutrição, a queda de imunidade, citocinas produzidas pelos tumores); situações que interfiram com a imunidade (quimioterapia prévia ou em curso, uso de dexametasona, *diabetes mellitus*, histórico de transplantes); uso de álcool; tabagismo e idade avançada.

Migliorati et al (2005), Ruggiero et al (2014), Vandone et al, 2012 entre outros, também mencionam a relação da MRONJ com comorbidades odontológicas a saber: presença de periodontite, cáries, elementos dentários abscedados, necessidade de tratamento endodôntico, presença de tórus mandibular e/ou palatino. Eles relatam que o surgimento das exposições ósseas pode ser absolutamente espontâneo, porém existem eventos que podem precipitar o início da exposição óssea como: exodontias, traumatismos por próteses, periodontite avançada, cirurgia periodontal, implantes dentários, tratamentos endodônticos.

Hasegawa et al (2017) concluíram recentemente um estudo multicêntrico retrospectivo com 1175 pacientes japoneses em uso de BF por via oral para osteoporose. Os pesquisadores corroboraram a relação direta entre o desenvolvimento de MRONJ e a realização de exodontias, presença de doença periodontal (isto é, mobilidade dentária e perda óssea) e/ou falta de fechamento por primeira intenção após exodontias.

Assim, atualmente a MRONJ é compreendida como uma doença multifatorial na qual ocorre associação de um complexo metabolismo ósseo a traumatismos locais, doenças e tratamentos odontológicos invasivos, fino recobrimento de mucosa, hipovascularização e à concentração anatômica de BF. Ainda são necessários mais estudos com análise cuidadosa de informações epidemiológicas, análises clínicas prospectivas e, talvez, modelos animais, para aprofundar a compreensão sobre a doença e propiciar tratamentos mais eficazes (MARX et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005).

Em 2005, Marx et al chamaram a atenção para o desenvolvimento de exposições ósseas dolorosas associadas ao uso de alendronato por via oral e não apenas ao pamidronato e zoledronato de uso endovenoso. Naquele ano, Marx et al realizaram um levantamento através do qual observou que exposições ósseas estavam ocorrendo em cerca de 9,4 meses com o uso de zoledronato, 14,3 meses com o uso de pamidronato e 36 meses com o uso de alendronato.

Aparentemente, embora as exposições ósseas sejam mais raras com uso de alendronato na terapia para osteoporose, as chances de exposição aumentam com o uso prolongado já que tal droga também apresenta meia-vida extremamente longa, estimada em até 10 anos (FONSECA et al, 2014).

Ao suspender o uso de um BF não há confirmação científica de que uma lesão bucal possa cicatrizar, mas a função antiangiogênica estaria sendo removida e, talvez, ajudando na cicatrização (MIGLIORATI et al, 2005).

Migliorati et al (2005) mencionaram que o risco de MRONJ com o uso de alendronato é baixo, com poucos casos publicados até aquele momento. Porém, o uso prolongado de tal droga poderia sim causar supressão da remodelação óssea, conforme corroborado por Odvina et al (2005).

Schwartz (2005) externou preocupação com relação aos BF utilizados por via oral uma vez que milhões de pacientes estão em uso destas drogas.

Ruggiero et al (2006) mencionam que na população de pacientes utilizando BF por via oral para osteoporose o problema da MRONJ pode se tornar um problema mais significativo do que se imagina devido ao enorme número de pessoas utilizando os BF para este propósito. Em geral, parece que tais pacientes desenvolvem lesões menos severas e que respondem melhor ao tratamento cirúrgico, incluindo sequestrectomia. Aparentemente o risco aumenta para pacientes expostos por mais tempo.

Inicialmente acreditou-se que a ocorrência de lesões osteonecróticas associadas ao uso de BF era extremamente rara (SCHWARTZ, 2005).

Em 2006, Ruggiero et al ressaltaram que o risco para desenvolvimento de osteonecrose em pacientes sob uso de BF permanecia desconhecido. Entretanto, os autores mencionaram dois estudos dignos de nota: Kunchur et al (2009) encontraram um paciente afetado pela MRONJ em cada 200 que estavam fazendo uso de BF por via oral e Durie et al (2005) analisaram 1203 pacientes oncológicos em uso de zoledronato ou pamidronato e concluíram que 152 pacientes, ou seja, 12,6% do total, apresentavam lesões confirmadas de MRONJ ou lesões consideradas suspeitas.

Ainda que possa ser considerada rara dependendo do resultado de cada estudo, Ruggiero et al (2006) destacam que a MRONJ está associada à morbidade significativa com dificuldade para alimentação, dor intensa e, possivelmente, morte por infecção e/ou má-nutrição.

Yin et al (2008) citam a ocorrência de MRONJ como algo muito raro e mais comumente observado em portadores de mieloma múltiplo e câncer de mama que receberam altas doses de BF endovenosos por longo tempo. Menciona que as doses mais baixas utilizadas para osteoporose suscitam um risco de apenas um caso para cada 100 a 250 mil pacientes.

É importante salientar que o tempo de tratamento com BF aparentemente também está relacionado ao risco para desenvolvimento das lesões (RUGGIERO et al, 2006).

O início da MRONJ pode ser insidioso e assintomático. Inclusive as lesões podem permanecer assintomáticas por semanas, meses e até anos (RUGGIERO et al, 2006). As manifestações clínicas podem incluir dor no osso afetado (geralmente mandíbula, mas também maxila), mobilidade dentária, exposição óssea, drenagem de secreção purulenta, fístulas que não cicatrizam, parestesia por possível compressão nervosa periférica, sinusite maxilar crônica, entre outros sinais e sintomas (MARX et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005; RUGGIERO et al, 2006).

A maioria das lesões ocorre na mandíbula, mas a maxila também pode ser afetada. A localização mais comum é a região posterior de mandíbula próxima aos molares seguida pela região posterior de maxila (MARX et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005; RUGGIERO et al, 2006).

Nos estágios iniciais, a MRONJ não produz características de imagem. Inclusive, mesmo após os estágios iniciais, as imagens associadas às lesões podem

ser muito semelhantes a lesões periapicais e, com a evolução, semelhantes a uma osteomielite. Em pacientes com câncer, os achados de imagem podem ser interpretados como metástases ou mieloma no osso gnático (RUGGIERO et al, 2006).

Achados de imagem posteriores incluem: extensas áreas de osso mosqueado semelhante ao verificado em uma osteomielite difusa, osteólise combinada a áreas de osteoesclerose, apenas osteoesclerose, alargamento do espaço do ligamento periodontal particularmente nas regiões de furcas dos molares (MARX et al, 2005; RUGGIERO et al, 2014).

Ascani et al (2014) reforçam a opinião da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) a respeito das três características que devem estar presentes em conjunto a fim de que um paciente seja considerado como portador de MRONJ: tratamento prévio ou atual com BF, presença de osso exposto (ou sondável através de fístula bucal e/ou cutânea) na região maxilofacial presente por mais de oito semanas e ausência de histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço.

5.3.2 Diagnóstico Diferencial entre a MRONJ e outras doenças

Doenças com diferentes etiologias entram no diagnóstico diferencial com a MRONJ (RUGGIERO et al, 2014).

A osteorradionecrose também se caracteriza pela presença de osso exposto de difícil abordagem cirúrgica, porém o histórico de tratamento com irradiação na região de cabeça e pescoço é preponderante para o diagnóstico diferencial com a MRONJ (NEVILLE et al, 2009; ASCANI et al, 2014).

As malignidades ósseas como o carcinoma de células escamosas, as metástases oriundas de tumores primários de mama, pulmão, entre outros, podem apresentar-se como áreas de osteonecroses. Entretanto, a análise histopatológica de uma amostra de biópsia deveria demonstrar a presença de características de malignidades as quais obrigatoriamente devem estar ausentes nas amostras de MRONJ (NEVILLE et al, 2009).

As osteomielites implicam na ocorrência de trombozes no interior de pequenos vasos sanguíneos as quais causam a morte de osteoblastos e osteócitos. A etiologia de uma osteomielite geralmente é secundária à ação bacteriana, viral ou fúngica. O vírus herpes zoster (VHZ) pode causar osteomielite e osteonecrose dos maxilares e

levar a perdas dentárias espontâneas, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A destruição óssea resultante, à semelhança daquela causada pela MRONJ, é de extensão variável. O histórico de aparecimento de lesões faciais típicas do herpes zoster, previamente ao aparecimento da exposição óssea, auxilia no diagnóstico diferencial (SIWAMOGSTHAM et al, 2006).

A mucormicose ou zigomicose é uma infecção fúngica agressiva que acomete especialmente a maxila e está geralmente associada à ocorrência concomitante de *diabetes mellitus* descompensado. A cultura de material obtido através de biópsia deve demonstrar a presença dos fungos do tipo *Mucor* os quais devem necessariamente estar ausentes na MRONJ (NEVILLE et al, 2009).

Existe certa controvérsia quanto à existência verdadeira de correlação entre osteoporose e alterações buco-maxilo-faciais como perda óssea nos maxilares, doença periodontal, perdas dentárias e perda óssea na região da articulação têmporomandibular. Em 2005, Dervis et al revisaram 97 estudos de diferentes países e concluiu que indivíduos com osteoporose podem estar sob maior risco para o desenvolvimento de manifestações buco-maxilo-faciais da osteoporose.

Paralelamente, trabalhos como o de Devlin et al (2007) e de Devlin e Horner (2008) destacam a possível utilidade da radiografia panorâmica de face, exame rotineiramente solicitado por cirurgiões-dentistas, como ferramenta de detecção de sinais de osteoporose esquelética.

Cabe ressaltar que a MRONJ pode se manifestar inicialmente apenas através de imagens radiográficas semelhantes a perdas ósseas periodontais (RUGGIERO et al, 2006). O cirurgião-dentista responsável pelo caso deve permanecer alerta quanto à necessidade de manter o paciente sob acompanhamento a fim de tentar determinar a origem real de tais achados de imagem (ORTEGA et al, 2008).

A MRONJ não guarda relação com a osteonecrose de ossos esqueléticos que pode se desenvolver em portadores do HIV. Conhecida como necrose avascular, esta doença é causada pelo comprometimento do suprimento sanguíneo que leva à isquemia, hiperemia, aumento na pressão intraóssea e, finalmente, morte de osteócitos. Sua relação com a infecção pelo HIV foi reconhecida por autores como Goorney et al (1990), Gerster et al (1991), Scribner et al (2000), Mullan e Ryan (2002), Allison et al (2003), entre outros.

Em 2008, Ortega et al publicaram um caso bastante incomum no qual um paciente infectado pelo HIV desenvolveu dor e mobilidade dentária em região de

pré-molares na mandíbula justamente após o início da HAART. Os autores excluíram outras causas para a manifestação clínica encontrada como periodontite localizada, doenças periodontais necrosantes, tuberculose e osteonecrose (de origem fúngica, bacteriana, viral, por radiação, por trauma, por sialometaplasia necrosante ou por medicamentos). Os autores compararam a lesão mandibular em questão às osteonecroses encontradas em ossos esqueléticos de pacientes infectados pelo HIV. Também levantaram a possibilidade do paciente estar apresentando uma manifestação incomum da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI).

5.3.3 Estadiamento da MRONJ

Autores como Ruggiero et al (2014), Ascani et al (2014), entre outros, ressaltam que ainda não há consenso sobre uma metodologia ideal para estabelecimento de um estadiamento das lesões por MRONJ. Embora existam grupos de pesquisadores que defendam a adoção exclusiva de exames radiográficos para classificação dos graus de evolução e gravidade da MRONJ, o último artigo de opinião da AAOMS (2014) tem sido amplamente adotado como principal referência neste tema uma vez que inclui características clínicas e radiográficas.

A proposta atual da AAOMS está organizada da seguinte forma: pacientes sob risco para desenvolvimento de MRONJ, estágio 0, estágio 1, estágio 2 e estágio 3.

Ruggiero et al (2014) consideram sob risco para desenvolvimento de MRONJ os pacientes assintomáticos, sem osso necrótico visível e que tenham recebido tratamento com um antirreabsortivo ou antiangiogênico por via oral ou endovenosa.

Ainda de acordo com Ruggiero et al (2014), os pacientes no estágio 0 também não apresentam osso necrótico visível ao exame clínico, porém desenvolvem sintomas inespecíficos ou sinais clínicos e radiográficos concomitantes. Os sintomas podem ser descritos pelo paciente como uma “dor óssea”, “dor de dente” ou “dormência no rosto”, por exemplo. Os sinais clínicos podem consistir em mobilidade dentária e/ou formação de fístulas mucosas. Reabsorções do osso alveolar, ausência de neoformação óssea em locais de exodontias, osteoesclerose no espaço do ligamento periodontal, entre outras características, podem ser visíveis nas imagens radiográficas.

Finalmente, os mesmos autores opinam que o surgimento de exposição óssea

visível clinicamente enquadraria o paciente no estágio 1, 2 ou 3, estágios estes progressivamente mais severos quanto aos sinais e sintomas associados.

5.3.4 Abordagem da MRONJ

Conforme recomendações do último artigo de opinião elaborado pela força-tarefa da AAOMS para discussão acerca da MRONJ (RUGGIERO et al, 2014), a abordagem desta doença deve ser norteadada de acordo com o estágio no qual o paciente se enquadra. Assim, há indivíduos passíveis de abordagem puramente preventiva, outros que necessitam apenas de tratamento clínico e aqueles que requerem abordagens cirúrgicas com severidade variável. Cabe ressaltar que mesmo os pacientes candidatos a intervenções cirúrgicas devem ser educados a respeito da constante necessidade de prevenção a fim de evitar o surgimento de novas lesões.

Com relação às estratégias de tratamento para a MRONJ nos estágios 1, 2 e 3, recomenda-se desde o uso de clorexidina 0,12% associado à terapia fotodinâmica (ISRAEL et al, 2016) até a antibioticoterapia prolongada associada a debridamentos e sequestrectomias de acordo com a gravidade da apresentação clínica (ASCANI et al, 2014).

6 PROTOCOLO

A proposta de protocolo preventivo do presente trabalho concentra-se em três grupos de pacientes portadores do HIV: pacientes com osteoporose diagnosticada que ainda não iniciaram tratamento com BF; pacientes sob risco para desenvolvimento de MRONJ e pacientes no estágio 0 (de acordo com o estadiamento da AAOMS).

Deve-se observar que certas características das etapas do protocolo preventivo, como por exemplo o menor intervalo entre as consultas e a aplicação precoce da laserterapia de baixa potência, levam em consideração a possibilidade de maior severidade e/ou rapidez nos sinais e sintomas da MRONJ em portadores do HIV e aids, principalmente entre os mais idosos. Tal possibilidade pode ser conjecturada, inclusive, se forem contempladas as dificuldades de acesso ao atendimento odontológico enfrentadas pelo portador do HIV e aids.

PROTOCOLO 1 – Pacientes que vão iniciar tratamento com bifosfonatos:

Grupo de pacientes considerado ideal para aplicação do protocolo.

Na grande maioria dos casos, o encaminhamento do paciente ao cirurgião-dentista dependeria do médico assistente. Em uma situação ideal, o paciente seria encaminhado pelo médico antes mesmo que a osteoporose estivesse estabelecida, ou seja, no momento em que uma osteopenia é verificada. Desta forma, haveria tempo hábil para a realização de todo o tratamento odontológico antes mesmo da necessidade de indicação de uso de um BF.

O tratamento deveria ser executado em menos dias em caso de BF indicado para tratamento de malignidades. Poderia ser considerada a execução do tratamento em ambiente hospitalar, em uma única sessão (*day hospital*).

- Consulta inicial:

1. Anamnese geral

2. Anamnese direcionada: medicamentos em uso (HAART e outros); motivo para indicação do BF (Qual droga? Qual via? Qual a expectativa de duração do tratamento com BF?)

3. Avaliação de exames laboratoriais: hemograma e coagulograma completo, glicose em jejum, contagem de células CD4, carga viral do HIV
4. Registro dos contatos do médico assistente
5. Exame clínico e avaliação da radiografia panorâmica de face
6. Plano de tratamento
7. Educação sobre a MRONJ, cuidados odontológicos, motivação (inclusive para adesão a programas de combate ao etilismo e tabagismo)
8. Profilaxia e raspagem supragengival com aplicação de flúor
9. Prescrição de clorexidina 0,12% em bochecho (e/ou gel, quando indicado)
10. Prescrição de profilaxia antibiótica padrão, quando indicada

- Consultas subsequentes:

11. Eliminar focos infecciosos e lesões com potencial para infecção: exodontias de elementos dentários com cáries profundas, mobilidade dentária grau 2 e 3 e lesões periapicais; tratamento endodôntico em uma sessão; osteoplastias de tórus mandibulares e palatinos
12. Biópsias quando indicado
13. Aplicação de laser de baixa potência após cada cirurgia
14. Restaurações
15. Eliminar traumatismos relacionados a próteses
16. Retorno a cada seis meses para BF VO e três meses para BF EV, principalmente em caso de doença periodontal
17. Retorno imediato caso surjam sinais e sintomas sugestivos de progressão para o estágio 0
18. Radiografia panorâmica de face anual
19. Acompanhamento por tempo indefinido

PROTOCOLO 2 – Pacientes sob risco para desenvolvimento de MRONJ:

Grupo de pacientes que, em geral, procura o cirurgião-dentista de maneira espontânea, sem ter sido necessariamente encaminhado pelo médico assistente.

Solicitam consulta de rotina ou apresentam um incômodo específico (odontalgia e/ou infecção ativa, geralmente). Dificilmente conhecem a relação entre

BF e MRONJ.

Nesta situação, é absolutamente indispensável que o cirurgião-dentista conheça a relação entre BF e MRONJ para que possa direcionar a anamnese.

a) Histórico de uso de BF, porém já interrompido:

- Interrupção há 10 anos ou mais: aplicar protocolo 1;
- Interrupção há menos de 10 anos: considerar como “em uso atual de BF” (ver abaixo).

b) Em uso atual de BF:

- Consulta de rotina:

1. Aplicar as etapas da “Consulta inicial” do protocolo 1 e etapas das “Consultas subsequentes” do protocolo 2.

- Presença de odontalgia e/ou infecção ativa:

1. Aplicar as etapas da “Consulta inicial” do protocolo 1, porém sem realização de profilaxia, raspagem supragengival e aplicação de flúor. A profilaxia antibiótica deveria ser realizada em todas as cirurgias.

2. Seguir diretamente para as etapas das “Consultas subsequentes” do protocolo 2.

- Consultas subsequentes:

1. Eliminar focos infecciosos: exodontias de elementos dentários com mobilidade grau 3, utilizando técnica atraumática e fechamento por primeira intenção; tratamento endodôntico com amputação de coroa para dentes com cáries profundas)

2. Biópsias ósseas apenas quando fortemente indicadas

3. Aplicação de laser de baixa potência após cada cirurgia

4. Restaurações (evitar grampos de isolamento traumáticos)

5. Eliminar traumatismos relacionados a próteses
6. *Splintagem* de dentes com mobilidade grau 1 e 2
7. Retorno a cada três meses em todos os casos, principalmente em caso de doença periodontal
8. Retorno imediato caso surjam sinais e sintomas sugestivos de progressão para o estágio 0
9. Radiografia panorâmica de face anual
10. Acompanhamento por tempo indefinido

PROTOCOLO 3 – Pacientes no estágio 0:

Pacientes neste grupo deveriam passar pelas mesmas etapas do protocolo 2, porém com especial atenção à abordagem da dor e de fístulas mucosas.

No estágio 0 pode ser difícil identificar a origem da dor. Deve-se eliminar a possibilidade de odontalgia verdadeira.

- Abordagem da dor:

1. Iniciar fármaco antiinflamatório não-esteroidal (FAINE)
2. Sessões semanais de laserterapia de baixa potência

- Abordagem das fístulas mucosas:

1. Antibioticoterapia empírica: fenoximetilpenicilina ou clindamicina para alérgicos à penicilina por 15 dias no mínimo.
2. Estimular a drenagem manual de secreção após cada escovação
3. Aplicar peróxido de hidrogênio 10 volumes com cotonete
4. Aplicar clorexidina gel 0,12%
5. Associar a sessões semanais de laserterapia de baixa potência

As etapas 2, 3 e 4 devem ser repetidas após cada refeição.

As consultas podem ser semanais, quinzenais ou mensais dependendo da intensidade da queixa dolorosa e/ou da presença de secreção pelas fístulas.

Deve ser realizada uma radiografia panorâmica de face anual para

acompanhamento por tempo indefinido.

7 DISCUSSÃO

Os cirurgiões-dentistas devem atentar para a relação entre o desenvolvimento de osteoporose em pacientes portadores do HIV, a terapia com BF e o desenvolvimento de MRONJ. O caráter refratário das lesões por MRONJ coloca em evidência a necessidade de aplicação de medidas preventivas que possam orientar os cirurgiões-dentistas na tomada de decisões.

O envelhecimento da população portadora do HIV vem despertando o interesse da comunidade científica nos últimos tempos. Vários trabalhos têm apontado para a ocorrência de envelhecimento precoce desta população, ou seja, as doenças típicas do envelhecimento parecem afetar tais indivíduos em idades inferiores quando comparados à população em geral (PATHAI et al, 2014; APPAY; GROSS et al, 2016; KELLEHER, 2016; RAJASURIAR, 2017).

Assim, o tratamento médico atual já não permanece focado apenas na infecção pelo HIV em si mesma, nas doenças oportunistas, no monitoramento de desequilíbrios imunológicos e no surgimento de complicações, resistências e/ou toxicidades relacionadas à HAART. Ele também deve abranger o controle metabólico, cardiovascular, hepático, renal e, não menos importante, ósseo (BORDERI et al, 2009; APPAY; KELLEHER, 2016). No que diz respeito ao metabolismo ósseo, há consenso na revisão da literatura que pacientes portadores do HIV podem estar sujeitos a vários fatores implicados no desenvolvimento de osteoporose (NOF; QAQISH; SIMS, 2004; MCCOMSEY et al, 2010; GEDMINTAS; SOLOMON, 2012).

A osteopenia e osteoporose estão entre as chamadas “morbidades não-infecciosas relacionadas ao HIV e aids” e devem receber destaque entre os cirurgiões-dentistas devido à possibilidade de uso dos BFs, classe de drogas reconhecidamente relacionada ao desenvolvimento de MRONJ.

Embora Marx tenha sido o primeiro autor a registrar em um artigo científico de 2003 a relação direta entre BF e MRONJ, casos de osteonecroses nos maxilares relacionados à quimioterapia vem sendo relatados há mais de 30 anos (SCHWARTZ, 1982). A interrupção da quimioterapia e o debridamento local favorecem a cicatrização das osteonecroses associadas à quimioterapia, porém a interrupção da administração de um BF e o debridamento de uma lesão por MRONJ não são em absoluto garantia de cicatrização. Assim, a MRONJ – com seu caráter refratário aos

tratamentos cirúrgicos convencionais – é considerada uma doença relativamente nova. Nossa observação clínica aponta para o fato de que, sem dúvida, os casos associados ao uso de BF são os mais comuns e de mais difícil abordagem, até o momento.

Consideramos interessante que autores como Donoghue (2005), Hellstein e Marek (2005) e Ruggiero et al (2006) mencionam a ocorrência da chamada “osteonecrose dos maxilares pelo fósforo” que já acometia trabalhadores no final do século XIX e início do século XX. Estes trabalhadores atuavam nas indústrias de municação, fertilizantes e fabricação de fósforos e, por isso, mantinham contato frequente com a substância conhecida como fósforo branco. Tais relatos levantam a hipótese de que a MRONJ é na verdade uma osteonecrose pelo fósforo alçada à escala mundial a partir da comercialização dos BF nitrogenados de alta potência.

Nota-se assim que os BF podem acabar comprometendo a qualidade de vida de um paciente portador do HIV caso venham a se desenvolver lesões por MRONJ (MIGLIORATI et al, 2005).

A meia-vida de até 10 anos dos BF, a ocorrência de apoptose de osteoclastos precipitada por algumas destas drogas, o número alarmante de prescrições (inclusive para osteopenia), o aprimoramento das formas de apresentação de BF altamente potentes (p.ex Aclasta[®], Reclast[®]), a presença de BF em inúmeros produtos de uso cotidiano (SMEETS et al, 2015), pressupõe um aumento no número de casos mundo afora não apenas entre indivíduos saudáveis como entre os portadores do HIV.

Os profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes portadores do HIV devem estar cientes sobre a reconhecida relação entre BF e MRONJ, doença que ainda carece de divulgação apesar do constante apelo produzido por entidades como a AAOMS. De fato, baseado apenas em nossa vivência clínica – visto que há carência na literatura de trabalhos científicos que atestem nossa observação – a MRONJ ainda é território praticamente desconhecido não apenas entre os próprios cirurgiões-dentistas, mas também entre os médicos prescriptores.

O *site* www.aids.gov.br de domínio do MS e, portanto, referência nacional sobre todos os assuntos pertinentes à infecção pelo HIV e à aids, apresenta em seu livro digital “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos”, os capítulos “Alterações osteoarticulares” e “Comorbidades não infecciosas” nos quais a ocorrência de osteopenia/osteoporose e osteonecroses de ossos esqueléticos em pacientes portadores do HIV/Aids são mencionadas. O *site* faz

recomendações para a abordagem de pacientes portadores de tais alterações osteoarticulares, confirmando inclusive a indicação para uso de BF em casos selecionados.

No mesmo livro digital “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos” do *site* www.aids.gov.br há menção sobre a relação dos BF com o desenvolvimento de MRONJ. Entretanto, no capítulo “Preparação do paciente para o tratamento”, não há até o momento recomendação sobre a necessidade de avaliação odontológica prévia ao início da terapia com BF.

Cabe também mencionar que, embora existam no *site* importantes recomendações preventivas e terapêuticas no que se refere à saúde mental, ao acompanhamento nutricional e ao estímulo à prática de atividades físicas pelos pacientes portadores do HIV/Aids, tanto no momento inicial de abordagem quanto ao longo de todo tratamento, infelizmente o mesmo não ocorre no que diz respeito à saúde bucal. Inclusive, até mesmo as denominadas “Terapias complementares” (acupuntura, homeopatia, *shiatsu*, reflexologia, uso de ervas medicinais) recebem respaldo pelo *site* para aplicação conjunta ao tratamento antirretroviral. Até a última modificação datada de 18 de maio de 2017, o livro não cita a necessidade de acompanhamento odontológico a partir do início do tratamento e ao longo de toda a vida do paciente portador de HIV/Aids.

Os pacientes portadores do HIV devem receber orientações claras sobre a necessidade de manterem-se saudáveis já que os estudos apontam para um maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas e relacionadas ao envelhecimento.

O Comitê Especial da AAOMS para pesquisas sobre MRONJ apoia uma abordagem multidisciplinar para pacientes em uso de antireabsortivos e/ou antiangiogênicos. A implementação da avaliação odontológica precoce e de medidas preventivas anteriores ao início da terapia medicamentosa reduzem o risco de MRONJ, conforme demonstrado por vários estudos prospectivos (DIMOPOULOS et al, 2009; BONACINA et al, 2011; VANDONE et al, 2012). Até o momento, as medidas preventivas têm se mostrado muito mais eficazes que as abordagens cirúrgicas após o desenvolvimento das lesões.

Como bem colocado por Marx et al (2005), “embora a prevenção completa da MRONJ não seja possível, a descoberta e compreensão dos eventos que provocaram o início da exposição óssea são caminhos importantes a serem trilhados no caminho da prevenção”. Assim, tendo em mente que a MRONJ deve ser encarada como uma

doença multifatorial influenciada por fatores relacionados aos BF e à saúde sistêmica e bucal do paciente, as etapas do protocolo proposto focam justamente nestes fatores e abordam de maneira sistemática o estado de saúde bucal do paciente.

Durante a aplicação do protocolo odontológico preventivo proposto no presente trabalho, o cirurgião-dentista deve aproveitar a oportunidade para estreitar o contato com o médico prescriptor, reforçando as bases da multidisciplinaridade que só gera externalidades positivas para o paciente. O próprio PN-DST/Aids prevê e estimula o tratamento multidisciplinar, visando não só o aumento da sobrevida como também o ganho de qualidade de vida pelos pacientes.

Durante a troca de informações com o médico assistente, o cirurgião-dentista deve estar especialmente atento para pacientes cuja HAART inclua tenofovir o qual tem sido mais relacionado à diminuição da DMO. O uso de corticosteróides também merece atenção especial devido aos estudos que apontam maiores chances de ocorrência de MRONJ quando há associação de BF e corticosteróides.

É desejável que o cirurgião-dentista indague ao médico assistente a respeito da real necessidade de uso de um BF, principalmente os de uso endovenoso e para casos de osteopenia. Cabe também que seja aventada a possibilidade de uso de medicamentos alternativos, como o ranelato de estrôncio, até o momento não implicados no desenvolvimento de MRONJ. Entretanto, tais decisões, bem como a eventual interrupção da terapia com BF, é prerrogativa do médico assistente (RUGGIERO et al, 2006; ADLER et al, 2015).

Na etapa de educação do paciente, deve-se informar sobre a relação direta entre a adesão a medidas preventivas e o baixo risco de desenvolvimento de MRONJ (principalmente com o uso de BF por via oral). Esta etapa também proporciona a oportunidade para reforçar a importância da adesão ao tratamento para osteoporose (ADLER et al, 2016). Ainda, uma vez que o etilismo e o tabagismo podem contribuir para a deterioração do estado de saúde geral e bucal do paciente, seria oportuno aproveitar este momento para reforçar a necessidade de adesão a programas de combate ao etilismo e tabagismo.

A radiografia panorâmica de face é o exame de imagem de triagem que possibilita uma visão geral dos maxilares e dentes, possibilitando a elaboração do plano de tratamento inicial. Idealmente, o paciente já deveria se apresentar para a “Consulta inicial” portando este exame. Caso contrário, o mesmo deveria ser providenciado com a maior celeridade possível.

A semelhança dos protocolos aplicados na prevenção da osteorradionecrose – protocolos estes que já são atualmente de amplo conhecimento entre médicos oncologistas – há consenso na literatura sobre a necessidade de identificação e eliminação de infecções agudas e, também, de locais com potencial para infecção futura. Assim, devem-se eliminar as doenças e condições que aumentam a remodelação óssea e a maior concentração de BF nos maxilares. Entretanto, cabe ressaltar que cada caso deve ser analisado de maneira individual, com julgamento consciencioso, especialmente no momento da tomada de decisões a respeito de exodontias.

Vários trabalhos demonstraram que a administração profilática de antibióticos antes da realização de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal reduziu a ocorrência de infecção pós-operatória e o risco de MRONJ (HASEGAWA et al, 2017).

Obviamente, as chances de sucesso após aplicação dos chamados “Protocolo 2” e “Protocolo 3” são menores quando comparadas ao “Protocolo 1”. Para os pacientes que já estão em uso de BF, ou seja, pacientes que se enquadrariam nos Protocolos 2 ou 3, cabe esclarecer que, até o momento, ainda não há consenso na literatura a respeito da aplicação prática do chamado *drug holiday*, ou seja, da pausa de medicamento (ADLER et al, 2016; HASEGAWA et al, 2017). Uma vez que a meia-vida dos BF está estimada em até 10 anos, por enquanto não é possível garantir que a interrupção do tratamento tornaria uma abordagem odontológica cirúrgica mais segura, isto é, com menor chance de provocar uma exposição de osso necrótico. Devido à falta de consenso sobre o assunto, a aplicação do *drug holiday* não foi incluída no protocolo.

Em 2006, Ruggiero recomendou que, após exodontias, deveria-se preferencialmente esperar pelo menos quatro a seis semanas para que a terapia com BF tivesse início. Entretanto, o último artigo de opinião da AAOMS (RUGGIERO et al, 2014) recomendou que se deve aguardar entre duas a três semanas ou até que ocorra cicatrização óssea adequada.

A respeito da aplicação prática de exames laboratoriais que possam mensurar marcadores de *turnover* ósseos, lamentavelmente ainda não há consenso na literatura sobre a confiabilidade de tais métodos como parâmetros para aumentar a segurança de procedimentos cirúrgicos eventualmente necessários ao longo da vida dos pacientes (CIVITELLI et al, 2009; CARR; HOY, 2010; McCOMSEY et al, 2010). Entretanto, na prática, exames para marcadores ósseos têm sido solicitados por

alguns profissionais (ADLER et al, 2016). Este é um dos temas que mais recebe atenção dentro do debate sobre MRONJ. É, de fato, uma das linhas de pesquisa mais estimuladas dentro da problemática da doença. Devido à falta de consenso sobre o assunto, a solicitação de exames para marcadores ósseos não foi incluída no protocolo.

Sobre a utilização do laser de baixa potência, autores como Khadra et al (2004), Rochkind et al (2004), Vescovi et al (2006 e 2008), Israel et al (2016), entre outros, mencionam que a laserterapia apresenta efeito antimicrobiano e bioestimulante quando aplicado à mucosa bucal. Ocorre aumento da proliferação celular, estímulo aos vasos capilares sanguíneos e linfáticos. Estudos *in vitro* demonstraram a influência sobre o crescimento celular, as enzimas celulares, a produção de proteínas e a proliferação de células semelhantes aos osteoblastos. Em locais traumatizados, o laser de baixa potência estimula o processo de mineralização óssea, principalmente sobre o componente inorgânico. Assim, a aplicação do laser de baixa potência é parte fundamental dentro da proposta do presente trabalho embora a aquisição de equipamento adequado possa consistir em uma dificuldade a ser superada no atendimento de pacientes portadores do HIV no Sistema Único de Saúde (SUS).

Cabe ainda destacar que, nas primeiras consultas, o diagnóstico definitivo de MRONJ pode não ser facilmente obtido. O diagnóstico diferencial entre a MRONJ e outras doenças que evoluem com osteonecroses dos maxilares pode ser obtido através da anamnese, exame clínico, exames por imagem e, eventualmente, através de análises histopatológicas, análises de cultura e antibiograma. Devem ser empregados esforços no sentido de elucidar a verdadeira origem de uma osteonecrose já que diferentes abordagens terapêuticas devem ser empregadas para cada uma das doenças que entram no diagnóstico diferencial e diferentes prognósticos devem ser esperados.

Finalmente, consideramos oportuno que o presente trabalho possa, no futuro, ser aperfeiçoado e aprofundado como um estudo observacional a partir de série de casos.

8 CONCLUSÕES

São conhecidas as dificuldades enfrentadas pela população brasileira no acesso ao atendimento odontológico do Sistema Único de Saúde. Com relação aos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana associa-se a isto o preconceito que, lamentavelmente, ainda pode se fazer presente na rotina de atendimento tanto do Sistema Único de Saúde como no âmbito privado.

Embora as etapas do protocolo proposto sejam de execução relativamente simples, requerem conhecimento técnico-científico por parte do cirurgião-dentista executor e a aplicação de laserterapia, particularidade que pode constituir um desafio para a adoção de tais protocolos no Sistema Único de Saúde.

Finalmente, enfatiza-se mais uma vez o papel fundamental do médico na conscientização sobre a necessidade de acompanhamento odontológico de rotina e no efetivo encaminhamento ao cirurgião-dentista.

Uma vez que o Ministério da Saúde é responsável pela publicação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas que podem influenciar opiniões e condutas médicas, parece-nos oportuna a maior ênfase no papel da Odontologia dentro da abordagem multidisciplinar dos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, R.A. *et al.* Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal of Bone and Mineral Research**, jan. 2016. v. 31, n. 1, p. 16-35.

ALLISON, G. T.; BOSTROM, M. P.; GLESBY, M. J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management. **AIDS (London, England)**, 3 jan. 2003. v. 17, n. 1, p. 1–9.

APPAY, V.; KELLEHER, A. D. Immune activation and immune aging in HIV infection. **Current opinion in HIV and AIDS**, mar. 2016. v. 11, n. 2, p. 242–249.

ASCANI, G.; CAMPISI, G.; JUNQUERA GUTIERREZ, L. M. Current Controversies in Classification, Management, and Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **International Journal of Dentistry**, 2014. v. 2014. Article ID 565743

BLECHA, J.; LINDAU, R.; DROBNY, E. A Case Report Of A Pathologic Mandible Fracture In Hiv-positive Man. In: 5th IFHNOS World Congress, 2014, Nova York. Anais eletrônicos. Disponível em: <http://epostersonline.com/ifhnos2014/poster/ifhnos2014.1bb06b7>. Acesso em: 15 nov. 2016.

BONACINA, R. *et al.* Preventive strategies and clinical implications for

bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. **Journal (Canadian Dental Association)**, 2011. v. 77, p. b147.

BORDERI, M. *et al.* Metabolic bone disease in HIV infection. **AIDS (London, England)**, 17 jul. 2009. v. 23, n. 11, p. 1297–1310.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, 2017. 227 p.

BROWN, T. T.; MCCOMSEY, G. A. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. **Antiviral Therapy**, 2010. v. 15, n. 3, p. 425–429.

CARR, A.; HOY, J. Low Bone Mineral Density with Tenofovir: Does Statistically Significant Mean Clinically Significant? **Clinical Infectious Diseases**, 15 out. 2010. v. 51, n. 8, p. 973–975.

CIVITELLI, R.; ARMAMENTO-VILLAREAL, R.; NAPOLI, N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. **Osteoporosis international**, jun. 2009. v. 20, n. 6, p. 843–851.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, 1 set. 2005. v. 100, n. 3, p. 349–356.

DEVLIN, H. *et al.* Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway

to diagnosis. **Bone**, abr. 2007. v. 40, n. 4, p. 835–842.

_____; HORNER, K. Diagnosis of osteoporosis in oral health care. **Journal of Oral Rehabilitation**, 1 fev. 2008. v. 35, n. 2, p. 152–157.

DIMOPOULOS, M. A. *et al.* Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals of Oncology**, 1 jan. 2009. v. 20, n. 1, p. 117–120.

DONATTI, T. L. *et al.* Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. **Jornal de Pediatria**, fev. 2011. v. 87, n. 1, p. 4–12.

DONOGHUE, A.M. Bisphosphonates and Osteonecrosis: Analogy to Phossy Jaw. **Med J Aust**, ago. 2005, v. 183, n. 3, p. 163-164.

DURIE, B. G. M.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **The New England Journal of Medicine**, 7 jul. 2005. v. 353, n. 1, p. 99- 102; discussion 99-102.

FONSECA, F.P. *et al.* Alendronate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of the main topics. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, mar. 2014. v. 19, n. 2, p. 106-111.

GEDMINTAS, L.; SOLOMON, D. H. HIV and its effects on bone: A primer for rheumatologists. **Current opinion in rheumatology**, set. 2012. v. 24, n. 5, p. 567–

575.

GERSTER, J. C. *et al.* Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. **The Journal of Rheumatology**, fev. 1991. v. 18, n. 2, p. 300–302.

GOORNEY, B. P. *et al.* Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. **Genitourinary Medicine**, dez. 1990. v. 66, n. 6, p. 451–452.

GROSS, A. M. *et al.* Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA. **Molecular Cell**, 21 abr. 2016. v. 62, n. 2, p. 157–168.

GRUND, B. *et al.* Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. **AIDS (London, England)**, 31 jul. 2009. v. 23, n. 12, p. 1519–1529.

HASEGAWA, T. *et al.* A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? **Osteoporosis international**, 27 abr. 2017, doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, maio. 2005. v. 63, n. 5, p. 682–689.

HUANG, J. *et al.* A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. **AIDS (London, England)**, 2 jan. 2009. v. 23, n. 1, p. 51–57.

ISRAEL, M. S. *et al.* Photodynamic Therapy for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case Report. **International Journal of Clinical Medicine**, 30 nov. 2016. v. 07, n. 12, p. 824–828.

KHADRA, M. *et al.* Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. **Clinical Oral Implants Research**, jun. 2004. v. 15, n. 3, p. 325–332.

MADRUGA, J. V. R. *et al.* The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients through 7 years. **Journal of the International AIDS Society**, 1 dez. 2008. v. 11, n. S1, p. P4.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, set. 2003. v. 61, n. 9, p. 1115–1117.

_____ *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, nov. 2005. v. 63, n. 11, p. 1567–1575.

MCCOMSEY, G. A. *et al.* Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is

safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. **AIDS**, dez. 2007. v. 21, n. 18, p. 2473–2482.

_____ *et al.* Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. **Clinical infectious diseases**, 15 out. 2010. v. 51, n. 8, p. 937–946.

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

MULLAN, R. H.; RYAN, P. F. J. Multiple site osteonecrosis in HIV infection. **Rheumatology**, 1 out. 2002. v. 41, n. 10, p. 1200–1202.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Virgínia. Disponível em: www.nof.org. Acesso em: 10 jul.2016.

NEVILLE, B. W. *et al.* **Oral and Maxillofacial Pathology**, 3rd edition, ed. St. Louis, Mo.: Saunders, 2008.

ODVINA, C. V. *et al.* Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, mar. 2005. v. 90, n. 3, p. 1294–1301.

ORTEGA, K. L. *et al.* Mandibular Lesion in an HIV-Positive Patient. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2008. v. 66, p. 2140–2144.

PATHAI, S. *et al.* Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, jul. 2014. v. 69, n. 7, p. 833–842.

PRESCRIBERS DIGITAL REFERENCE. Nova Jersey. Disponível em: <http://www.pdr.net/drug-summary/Binosto-alendronate-sodium-2567.3807>. Acesso em: 21 jul.2017.

QAQISH, R.B. *et al.* Bone Disorders Associated With the Human Immunodeficiency Virus: Pathogenesis and Management. **Pharmacotherapy**, out. 2004, v. 24, n. 10, p. 1331-1346.

RAJASURIAR, R. *et al.* Major health impact of accelerated aging in young HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. **AIDS**, jun. 2017, v. 31, n. 10, p. 1393-1403.

ROCHKIND, S. *et al.* Molecular Structure of the Bony Tissue After Experimental Trauma to the Mandibular Region Followed by Laser Therapy. **Photomed Laser Surg**, jun. 2004. v. 22, n. 3, p. 249-253.

RUGGIERO, S.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, out. 2006, v. 102, n. 4, p.

433-441.

_____. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 1 out. 2014. v. 72, n. 10, p. 1938–1956.

SCHWARTZ, H. C. Osteonecrosis of the jaws: A complication of cancer chemotherapy. **Head & Neck Surgery**, 1 abr. 1982. v. 4, n. 3, p. 251–253.

_____. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 1 out. 2005. v. 63, n. 10, p. 1555–1556.

SCRIBNER, A. N. *et al.* Osteonecrosis in HIV: a case-control study. **JAIDS**, set. 2000, v. 25, n. 1, p. 19-25.

SHIAU, S. *et al.* Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. **AIDS (London, England)**, 31 jul. 2013. v. 27, n. 12, p. 1949–1957.

SIWAMOGSTHAM, P.; KUANSUWAN, C.; REICHART, P. A. Herpes zoster in HIV infection with osteonecrosis of the jaw and tooth exfoliation. **Oral Diseases**, set. 2006. v. 12, n. 5, p. 500–505.

SMEETS, R. *et al.* Future Perspectives of Bisphosphonates in Maxillofacial, Dental, and Medical Practice. *In*: OTTO, S. (Org.). **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws**. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2015, p. 207–215.

STELLBRINK, H. J. *et al.* Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study. **Clinical Infectious Diseases**, 15 out. 2010. v. 51, n. 8, p. 963–972.

VANDONE, A. M. *et al.* Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, jan. 2012. v. 23, n. 1, p. 193–200.

VESCOVI, P. *et al.* Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis (BON) of the Jaws: A Possible Treatment? **J Oral Maxillofac Surg**, maio. 2006. .64, n. 9, p. 1460-1462.

_____. Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. **Photomedicine and Laser Surgery**, 1 fev. 2008. v. 26, n. 1, p. 37–46.

YIN, M. T.; SHANE, E.; ANASTOS, K. Clinical significance of HIV-associated bone loss: when and how to intervene. **Future HIV Therapy**, 1 set. 2008. v. 2, n. 5, p. 465–478.

YONG, M. K. *et al.* Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, 1 jul. 2011. v. 57, n. 3, p. 205–210.

YOUNAS, M. *et al.* Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. **HIV medicine**, fev. 2016. v. 17, n. 2, p. 89–105.