

# Ciência Atual

Revista Científica  
Multidisciplinar das  
Faculdades São José

2019

Volume 13 | Nº1



FACULDADES  
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

# PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES POR BIFOSFONATOS EM PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Prevention of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws in patients with Human  
Immunodeficiency Virus

---

## **Sarah Aparecida Ferreira Antero**

Mestre em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação de Aids e Hepatites Virais / UNIRIO. Especialista em CTBMF pelo HUPE/UERJ e em Estomatologia pela UFRJ

## **Larissa Zarjitsky de Oliveira**

Graduada em Odontologia pela FO/UERJ

## **Maria Eliza Barbosa Ramos**

Doutora em Odontologia/ufrrj. Professora Associada de Estomatologia FO/UERJ

## **Mônica Simões Israel<sup>4</sup>**

Doutora em Patologia/UFF. Professora Adjunta de Estomatologia FO/UERJ. Professora do Programa de Pós-Graduação de Aids e Hepatites Virais/UNIRIO

## RESUMO

Os bifosfonatos constituem importante linha terapêutica para a osteoporose, considerada uma das comorbidades não infecciosas relacionadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana e Aids. A utilização de bifosfonatos pode desencadear a osteonecrose dos maxilares. O objetivo desse trabalho é propor um protocolo odontológico preventivo para osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana e Aids. O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão da literatura com análise de artigos obtidos no PUBMED e SCIELO, capítulos de livros, teses e dissertações, em língua portuguesa e inglesa dos últimos 10 anos. Também foram consultados artigos clássicos sobre a osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos. A proposta de protocolo preventivo do presente trabalho concentra-se em três grupos de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana e Aids: pacientes com osteoporose diagnosticada que ainda não iniciaram tratamento com bifosfonatos; pacientes sob risco para desenvolvimento de osteonecrose e pacientes no estágio zero. Embora as etapas do protocolo proposto sejam de execução relativamente simples, requerem conhecimento técnico-científico por parte do cirurgião-dentista executor e conscientização do médico sobre a necessidade de acompanhamento odontológico de rotina e no efetivo encaminhamento ao cirurgião-dentista.

**Palavra Chaves:** Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos. Bifosfonatos. Osteoporose. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Envelhecimento.

## ABSTRACT

Bisphosphonates represent an important therapeutic option for osteoporosis which is considered one of the so called "non-infectious Human Immunodeficiency Virus and Aids related comorbidities". The use of bisphosphonates can cause medication-related osteonecrosis of the jaw. The aim of this study is to propose a protocol for prevention of osteonecrosis of the jaw in Human Immunodeficiency Virus and Aids patients. Development of the present work was achieved through English and Portuguese literature review of PUBMED and SCIELO scientific papers, books chapters and thesis for the last 10 years. Classical scientific papers were consulted too. In the present work, the proposal of the preventive protocol focuses on three groups of Human Immunodeficiency Virus and Aids patients: patients with diagnosed osteoporosis that have not initiated bisphosphonates therapy yet; patients under risk for the development of osteonecrosis and Stage 0 patients. Although protocol steps can be considered of simple execution, they require technical-scientific knowledge by the dentist and increase conscious by the physicians about the need of routine dental consultations and effective referral to a dentist.

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

## 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 aterosclerose, 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, distúrbios 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 consequente 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.

## **METODOLOGIA DE ESTUDO**

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão da literatura com análise de artigos obtidos nas bases de dados PUBMED e SCIELO, 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.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **RELAÇÃO ENTRE HIV, HAART, OSTEOPOROSE E BF**

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 uma revisão da literatura que aborde a relação entre HIV, HAART, osteoporose e BF.

A osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e perda da microarquitetura esquelética as quais predisõem 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).

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 corticosteroides sistêmicos que visam o tratamento de várias doenças que complicam a infecção pelo HIV (QAQISH et al, 2004; MCCOMSEY et al, 2010).

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.

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, hipercalcemia 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 sobrevida 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 hipercalcemia, BF mais potentes como zolendronato e pamidronato são os selecionados (RUGGIERO et al, 2006).

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)

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).

## **RELAÇÃO ENTRE BF E MRONJ**

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 dos 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 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 se torna mais intensa mais diante da presença de infecções e após a realização de extrações dentárias inclusive.

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).

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).

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).

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 não existem dados específicos na literatura que tentem quantificar as lesões por MRONJ em pacientes portadores do HIV.

## **MRONJ: ASPECTOS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS**

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.

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.

## **ESTADIAMENTO E ABORDAGEM CLÍNICA 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.

RIBEIRO et al (2016), entre outros autores, concluem através de revisões da literatura que também não existe ainda consenso sobre protocolos bem definidos para o tratamento de lesões associadas à MRONJ. Os protocolos propostos tendem a destacar o tratamento de sintomas. Os cirurgiões-dentistas e médicos devem ter em mente que a prevenção do desenvolvimento desta doença é o grande objetivo a ser alcançado na abordagem dos pacientes sob risco.

Assim, 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.

## PROTÓCOLOS

### **PROTÓCOLO 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 peri-odontal
  17. Retorno imediato caso surjam sinais e sintomas sugestivos de progressão para estágio 0
  18. Radiografia panorâmica de face anual
  19. Acompanhamento por tempo indefinido

## PROCOLO 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.

## DISCUSSÃO

### ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO PORTADORA DO HIV, USO DE BF E IMPLICAÇÕES ODONTOLÓGICAS

Devido ao envelhecimento da população portadora do HIV, 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 e, conseqüentemente, no uso de BF (NOF; QAQISH; SIMS, 2004; MCCOMSEY et al, 2010; GEDMINTAS; SOLOMON, 2012).

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.

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.

### POSIÇÕES INSTITUCIONAIS E CONSEQUÊNCIAS PARA A ODONTOLOGIA E OS PACIENTES PORTADORES DO HIV

O site [www.aids.gov.br](http://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](http://www.aids.gov.br) há menção sobre a relação dos BF com o desenvolvimento de MRONJ. Entretanto, nos capítulos denominados “Cuidado contínuo, linha de cuidado e rede de atenção à saúde para o HIV” e “Abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV” 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. Até a última modificação datada de 24 de dezembro de 2018, 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.

O Comitê Especial da AAOMS para pesquisas sobre MRONJ apoia uma abordagem multidisciplinar para pacientes em uso de antirreabsortivos 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.

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 também prevê e estimula o tratamento multidisciplinar, visando não só o aumento da sobrevida como também o ganho de qualidade de vida pelos pacientes.

#### **ATUAÇÃO EFETIVA DO CD DIANTE DO PACIENTE EM RISCO PARA MRONJ**

Durante a troca de informações com o médico prescriptor, 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 oportuno que o cirurgião-dentista indague ao médico prescriptor 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.

À 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.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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.
5. BORDERI, M. et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS (London, England)*, 17 jul. 2009. v. 23, n. 11, p. 1297–1310.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, 2018. 416 p.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. et al. Clinical Investigation of CTerminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.67, p.1167-1173, 2009.
16. 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.
17. \_\_\_\_\_ 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.
18. MCCOMSEY, G. A. 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.
19. 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.
20. NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Virgínia. Disponível em: [www.nof.org](http://www.nof.org). Acesso em: 10 jul.2016.
21. 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.
22. 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.
23. RIBEIRO, J. et al. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Revista Ciência Atual*, 2016, v. 8, n. 2, p. 2-11.
24. 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.
25. 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.
26. \_\_\_\_\_ 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.



27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. \_\_\_\_\_. 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.
32. 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.
33. 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.



**[www.saojose.br](http://www.saojose.br) | (21) 3107-8600**

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro