

REVISÃO

Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos

Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws

Raquel D'Aquino Garcia Caminha¹, Gabriela Moura Chicrala¹,
Luiz Alberto Valente Soares Júnior², Paulo Sérgio da Silva Santos¹

¹ Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil.

² Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019RW4628

RESUMO

Traçar o perfil dos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos e identificar os tratamentos realizados atualmente no manejo odontológico. Foi realizada busca nas bases de dados PubMed[®]/Medline[®] e Scopus por meio dos descritores "osteonecrosis AND antiangiogenic therapy", sendo utilizados os critérios de inclusão: artigos publicados em inglês, relato de caso, disponíveis *on-line* e por período ilimitado. Após análise dos 209 artigos encontrados, foram selecionados 18 artigos para este estudo, resultando em 19 relatos de caso, visto que um dos artigos apresentou dois casos que se enquadravam nos critérios de inclusão. A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos é caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral que não cicatriza em um período de 8 semanas em pacientes que não foram submetidos à radioterapia. Os medicamentos antiangiogênicos são indicados no tratamento de alguns tumores, pois impedem o crescimento de novos vasos sanguíneos, controlando o crescimento do tumor e a chance de metastatização. Torna-se imprescindível a realização de prevenção odontológica do paciente a ser submetido a uso de antiangiogênicos visando a minimizar as chances de desenvolvimento da osteonecrose.

Descritores: Osteonecrose; Assistência odontológica; Metástase neoplásica; Inibidores da angiogênese; Antineoplásicos

ABSTRACT

To establish the profile of patients who developed antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws, and identify the treatments currently used in dental management. We searched the PubMed[®]/Medline[®] and Scopus databases using the words "osteonecrosis AND antiangiogenic therapy", with the following inclusion criteria: articles published in English, case reports, available online, and for an unlimited period. Of the 209 articles retrieved, 18 were selected, for a total of 19 case reports, since one article included two cases that met the inclusion criteria for this study. Medication-related osteonecrosis of the jaws is characterized by exposure of necrotic bone in the oral cavity that does not heal over a period of 8 weeks in patients with no previous history of radiation therapy. Antiangiogenic drugs are indicated in the treatment of certain tumors, since they stop the formation of new blood vessels, controlling tumor growth and the chance of metastasis. Dental prevention is essential in patients who will be put on antiangiogenic agents, to minimize the risk for osteonecrosis.

Keywords: Osteonecrosis; Dental care; Metastatic neoplasm; Angiogenesis inhibitors; Antineoplastic agents

Como citar este artigo:

Caminha RD, Chicrala GM, Soares Júnior LA, da Silva Santos PS. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. *einstein* (São Paulo). 2019;17(3):eRW4628. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RW4628

Autor correspondente:

Paulo Sérgio da Silva Santos
Rua Dr. Octavio Pinheiro Brisolla, 9-75 –
Vila Universitária
CEP: 17012-901 – Bauru, SP, Brasil
Tel.: (14) 3235-8000
E-mail: paulosss@fob.usp.br

Data de submissão:

8/6/2018

Data de aceite:

10/2/2019

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral que não cicatriza em um período de 8 semanas em pacientes que não foram submetidos à radioterapia. Segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), para ser diagnosticado com OMAM, o paciente deve apresentar características como tratamento prévio/atual com bisfosfonatos, antirreabsortivos ou agentes antiangiogênicos.⁽¹⁻⁷⁾

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

A OMAA é uma complicação relativamente atual, visto que esses medicamentos estão sendo usados em larga escala.⁽⁷⁾ Desta forma, ainda não foram realizados estudos longitudinais para verificar os principais fatores de risco odontológicos específicos dessa classe de medicamentos.

OBJETIVO

Traçar o perfil dos pacientes acometidos por osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos e identificar os principais fatores de risco por meio de uma revisão integrativa.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed®/ Medline® e Scopus com os descritores “*osteonecrosis AND antiangiogenic therapy*”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês, de relato e/ou série de casos, disponíveis *on-line* e período ilimitado. Os critérios de exclusão foram pacientes tratados com bisfosfonatos e/ou antirreabsortivos, pacientes irradiados na região acometida pela osteonecrose, osteonecrose não envolvendo os ossos maxilares e estudos realizados em animais.

RESULTADOS

Foram encontrados 209 artigos nas bases de dados, sendo selecionados 18 artigos para a amostra final, em um total de 19 casos relatados, visto que um dos artigos apresentou dois casos que se enquadravam nos critérios de inclusão.

Na figura 1, observa-se o fluxograma com o resultado dos artigos encontrados. Os dados obtidos nos artigos selecionados foram registrados nas tabelas 1 e 2, tendo sido relacionados em ordem cronológica.

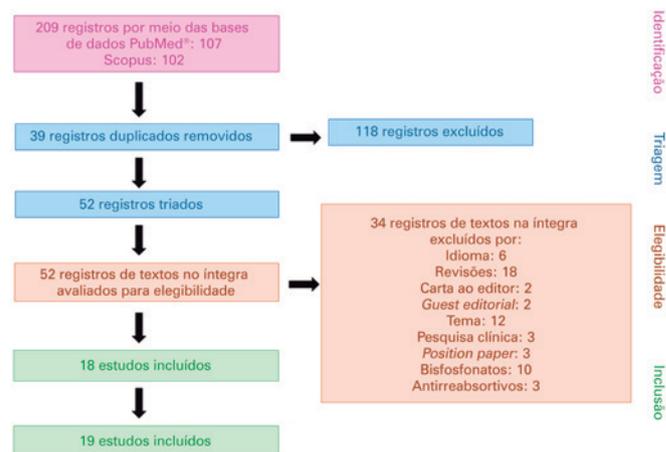


Figura 1. Fluxograma dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed® e Scopus

DISCUSSÃO

A OMAM é uma doença incomum que pode resultar em redução significativa da qualidade de vida, caracterizada quando todas as seguintes características estão presentes: tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; osso exposto ou osso que pode ser sondado por fístula intra- ou extraoral na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas; ausência de histórico de radioterapia nos ossos afetados ou doença metastática evidente na região.⁽⁷⁾

Historicamente, os primeiros medicamentos associados foram os bisfosfonatos, resultando no termo “osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos” (OMAB). No entanto, observou-se a necessidade de incluir outros medicamentos na etiopatogenia da osteonecrose, como os antirreabsortivos e antiangiogênicos. Os casos relatados de osteonecrose associada ao uso de agentes antiangiogênicos têm se acumulado ao longo dos anos e, dessa forma, o termo mais adequado para essa doença é a OMAA.^(2,7,20)

A OMAM foi relatada pela primeira vez por Marx, em 2003,⁽²¹⁾ e, apesar de ser estudada há quase duas décadas, a fisiopatologia da doença ainda não foi totalmente esclarecida. Os processos de inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica, inflamação

Tabela 1. Características de diagnóstico da osteonecrose dos maxilares associada a antiangiogênicos, tipos de agentes antiangiogênicos e seu mecanismo de ação nos artigos selecionados

Artigo (país)	Sexo, idade	Localização	Sinais e sintomas	Manifestação imaginológica	Características histológicas	Droga/dose
Estilo et al. ⁽¹⁾ (Estados Unidos) Caso 1	Feminino, 51	Mandíbula esquerda (lingual)	OE (1×1mm), TM normal, sem evidência de infecção, desconforto	NR	Ossos desvitalizados, bactérias (<i>Actinomyces</i>) e células inflamatórias	Bevacizumabe (anti-VEGF), 15mg/kg, 3 semanas, total de 8 doses
Dişel et al. ⁽²⁾ (Turquia)	Masculino, 51	Mandíbula direita	OE (3×3mm), TM ulcerado e necrótico, sem evidência de infecção, fistula e abscesso, dor, dificuldade para mastigar	RP e TC: lesão óssea esclerótica	Osteonecrose, bactérias (<i>Actinomyces</i>)	Bevacizumabe (anti-VEGF) 5mg/kg, 6 ciclos/2 semanas
Brunamoti Binello et al. ⁽³⁾ (Itália)	Masculino, 47	Mandíbula esquerda (lingual)	OE, edema com moderado exsudato na mucosa, trismo, dor, parestesia do lábio inferior lado esquerdo	RP: imagem insignificante; TC: perda óssea; CT: hipercaptação	NR	Bevacizumabe (anti-VEGF), 15mg/kg/6 meses/8 doses
Erovigni et al. ⁽⁴⁾ (Itália) Caso 1	Masculino, 79	Mandíbula esquerda (linha milo-hióidea)	OE (3×1mm), TM ulcerado e necrótico, fistula, assintomática	TCFC: lesão óssea esclerótica na cortical e resíduo do alvéolo sem imagens de sequestro ósseo	NR	Bevacizumabe (anti-VEGF), dose NR
Erovigni et al. ⁽⁴⁾ (Itália) Caso 2	Masculino, 60	Mandíbula esquerda (lingual)	OE (1cm), dor e lesão gengival	RP: sem sinais de osteólise, apenas o perfil do alvéolo; TC: lesão cortical óssea de 7mm×4mm	NR	Bevacizumabe (anti-VEGF), 5mg/kg/dia/14 dias (8 ciclos/4 meses)
Ponzetti et al. ⁽⁵⁾ (Itália) Jung ⁽⁶⁾ (Coreia)	Feminino, 64 Feminino, 62	Mandíbula direita Mandíbula direita e esquerda	Avulsão não traumática de dois dentes com secreção purulenta, sintomas NR OE ao redor dos implantes nos lados direito e esquerdo, com drenagem de pus, sangramento gengival e edema, dor	RP e TC: múltiplos focos de osteonecrose na mandíbula RP e TC: linhas de fratura/sequestro ósseo ambas regiões; CT: captação bilateral compatível com osteomielite	NR Osteomielite aguda	Aflibercepte (anti-VEGF), dose NR Pazopanibe (ITQ), 6 meses
Pakosch et al. ⁽⁶⁾ (Alemanha)	Feminino, 53	Mandíbula esquerda (lingual)	OE (15×3mm), fistula por V e L, TM inflamado e ulcerado, abscesso, dor e edema	RP e TCFC: osteólise com duas áreas puntiformes de radiodensidade, composto de corpos estranhos, enfisema em TM, osso esponjoso fragmentado, opacidade no seio maxilar direito	Osteomielite crônica com fibrose da medula óssea e osso necrótico	Bevacizumabe (anti-VEGF) e sorafenibe (IMK), dose NR
Greuter et al. ⁽⁹⁾ (Suíça) Serra et al. ⁽¹⁰⁾ (Itália)	Feminino, 63 Masculino, 64	Maxila esquerda Mandíbula esquerda	Fístula, dor, neuralgia do trigêmeo OE na região alveolar, dor	RP e TC: sinusite e osteonecrose RP e TC: área de necrose óssea	Osteonecrose Osso necrótico, bactérias e células inflamatórias	Bevacizumabe (anti-VEGF), dose NR Bevacizumabe (anti-VEGF), 7,5mg/kg, 8g
Koch et al. ⁽¹¹⁾ (Suécia) Bettini et al. ⁽¹²⁾ (Itália)	Masculino, 59 Feminino, 57	Mandíbula esquerda Mandíbula esquerda	OE (10mm), TM normal, dor OE (6×3cm) até osso basal, doença periodontal grave, abscesso periodontal na região posterior direita, dor e halitose	TDV: área de osso hipodenso sem sequestro CT: captação focal e persistente sugestiva de infecção óssea. TC: sequestro ósseo	Osso necrótico, bactérias (<i>Actinomyces</i>) Osteonecrose, infiltrado inflamatório e poucos vasos sanguíneos	sorafenibe (ITQ), sunitinibe (ITQ) 50mg/dia Bevacizumabe (anti-VEGF), 945mg EV/21 dias
Nicolatou-Galitis et al. ⁽¹³⁾ (Grécia) Caso 2 Hopp et al. ⁽¹⁴⁾ (Brasil)	Feminino, 64 Masculino, 58	Mandíbula esquerda (lingual) Mandíbula esquerda (lingual)	OE, TM inflamado, incisivos centrais superiores presentes com doença periodontal, dor OE (5×5mm), TM normal, dentes da região sem alteração pulpar/periodontal, dor	RP: não mostrou alterações radiológicas óbvias ou patologia óssea EX: ausência de afecções periapicais/periodontais	NR Osso necrótico e bactérias	Sunitinibe (ITQ), 50 mg/dia Bevacizumabe (anti-VEGF), 2,5mg (intravítreo)
Fleissig et al. ⁽¹⁵⁾ (Israel) Magremanne et al. ⁽¹⁶⁾ (Bélgica)	Masculino, 58 Masculino, 49	Mandíbula direita Mandíbula esquerda	OE (área pequena), TM inflamado, pouca drenagem de pus, linfonodos submandibulares aumentados, dor e abertura da cavidade oral limitada OE do ângulo da mandíbula até linha média, edema submandibular até clavícula, necrose de parte do nervo mental e artéria facial, dor	RP: incompleta remodelação óssea na região do alvéolo; TC: irregularidade da margem cortical alveolar do 38 RP: ausência de lesões periapicais/periodontais; TC: infiltração; TM, sem evidência de necrose	Osso necrótico e bactérias Tecidos necróticos, infiltrado inflamatório, necrose hemorrágica e trombose local	Sunitinibe (ITQ), 50mg, 1 vez/dia/4 semanas seguidas de 2 semanas sem drogas Bevacizumabe (anti-VEGF), 10mg/kg, dose única
Santos-Silva et al. ⁽¹⁷⁾ (Brasil) Marino et al. ⁽¹⁸⁾ (Itália)	Masculino, 61 Feminino, 51	Mandíbula esquerda (lingual) Mandíbula esquerda	OE (1×1cm), TM normal, dor Inflamação, infecção com drenagem de pus, assintomática	RP: área de destruição óssea com descontinuidade da linha oblíqua externa; TC: perda de integridade e erosão do osso cortical subjacente associado à lesão RP: remodelamento ósseo incompleto; TC: irregularidade cortical e reação esclerótica	NR Necrose óssea atípica	Bevacizumabe (anti-VEGF) EV (10mg/kg a cada 2 semanas) Cabozantinibe (ITQ), 175mg/dia
Garuti et al. ⁽¹⁹⁾ (Itália)	Masculino, 74	Mandíbula direita (região do corpo)	OE sem infecção/sequestro ósseo, lesão gengival	TCFC: área lítica do corpo mandibular contralateral (direito), no local de uma extração dentária prévia (outubro de 2014)	NR	Sorafenibe (ITQ), 400mg/dia

OE: osso exposto; TM: tecido mole; NR: não relatado; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; RP: radiografia panorâmica; TC: tomografia computadorizada; CT: cintilografia; TCFC: tomografia computadorizada de feixe cônico; ITQ: inibidor de tirosina-quinase; V: vestibular; L: lingual; IMK: inibidor de multiquinase; TDV: tomografia digital volumétrica; EV: via endovenosa; EX: exame radiográfico não especificado.

Tabela 2. Fatores locais, sistêmicos e conduta da osteonecrose dos maxilares associada a antiangiogênicos

Artigo (país)	Tempo de aparecimento da lesão	Doença de base	Fator desencadeante	Tratamento	Tratamentos associados	Comorbidades	Desfecho
Estilo et al. ⁽¹⁾ (Estados Unidos) Caso 1	1 semana	Câncer de mama, metástase TM	Espontâneo	Alisamento do OE, BCLX 0,12%, interrupção bevacizumabe e capecitabina	Doxorrubicina, ciclofosfamida, letrozol, paclitaxel, RT tórax e capecitabina	NR	Após algumas semanas: FC
Disel et al. ⁽²⁾ (Turquia)	2 semanas	Câncer de cólon sigmoide, metástase	Espontâneo	Curetagem e curativo	Fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina	NR	NR
Brunamonti Binello et al. ⁽³⁾ (Itália)	10 meses	Câncer de parótida, metástase óssea	Erupção	Remoção OE, antibiótico (amoxicilina + clavulanato)	Epirrubicina e cisplatina	NR	Óbito
Erovigni et al. ⁽⁴⁾ (Itália) Caso 1	3 anos	Câncer de cólon, metástase pulmonar	Exodontia	LTBP, antibiótico (amoxicilina + clavulanato e meropenem) e BCLX 0,2%	Capecitabina, oxaliplatina, leucovorin, oxaliplatina, RT região pulmonar, mitomicina e bisfosfonatos (depois da OMAB)	HAS e hiperplasia prostática	Após 6 meses: FC
Erovigni et al. ⁽⁴⁾ (Itália) Caso 2	8 meses	Câncer renal, metástase pulmonar e cerebral	Exodontia	Antibiótico (amoxicilina + clavulanato e meropenem) e BCLX 0,12%	Leucovorin, oxaliplatina e RT pélvica	NR	Óbito
Ponzetti et al. ⁽⁵⁾ (Itália)	Após 11º ciclo	Câncer de cólon, metástase hepática	Avulsão atraumática de 2 dentes	LTBP e interrupção da QT	Cetuximabe, capecitabina, oxaliplatina, raltitrexede e leucovorin	HAS e periodontite crônica	Óbito
Jung ⁽⁶⁾ (Coreia)	7 semanas	Câncer renal	NR	Remoção dos implantes e sequestros ósseos, instalação de placa de fixação, antibiótico (cefalexina de terceira geração), interrupção do everolimus (terapia com pazopanibe já havia terminado)	Everolimus	NR	Acompanhamento descontinuado
Pakosch et al. ⁽⁶⁾ (Alemanha)	Durante o tratamento de 3 meses	Câncer de pâncreas	Abscesso	Remoção do OE, drenagem abscesso, antibiótico (amoxicilina + clavulanato), interrupção da QT, BCLX 0,12%. SNG para evitar trauma	Gemcitabina, erlotinibe, ácido fólico, 5-FU, oxaliplatina e paclitaxel	NR	Após 2 meses: FC
Greuter et al. ⁽⁹⁾ (Suíça)	1 mês	Câncer de mama	Exodontia	Remoção do OE, drenagem do seio maxilar	Doxorrubicina lipossomal	NR	Após 3 semanas: FC
Serra et al. ⁽¹⁰⁾ (Itália)	1 semana	Câncer de pulmão, metástase óssea	Exodontia	Remoção do OE, antibiótico (amoxicilina + clavulanato), BCLX 0,2%	Cisplatina e gemcitabina	NR	Após 2 semanas: iniciou terapia com ácido zoledrônico. FP
Koch et al. ⁽¹¹⁾ (Suécia)	1 ano e meio	Câncer renal, metástase TM	Exodontia	Remoção do OE	Interferon, viblastina, ramipril, HCT, metoprolol e hyroxin	HAS e hipertireoidismo	Fechamento
Bettini et al. ⁽¹²⁾ Itália	1 mês	Câncer de pulmão, metástase linfonodos	Avulsão atraumática de dois dentes	Remoção prótese, Antibiótico (amoxicilina + clavulanato, lincomicina)	Gemcitabina, cisplatina e corticoterapia	Sem comorbidades	Após 2 semanas: fechamento
Nicolatou-Galitis et al. ⁽¹³⁾ (Grécia) Caso 2	4 anos	Câncer renal, metástase pulmonar	Possível trauma da prótese dentária inferior	Antibiótico: amoxicilina, BCLX, interrupção do sunitinibe	Prednisolona	Hipotireoidismo e vasculite cutânea	Após 3 meses: FC
Hopp et al. ⁽¹⁴⁾ (Brasil)	2 anos	Trombose venosa na retina	Espontâneo	Curetagem óssea, antibiótico (clindamicina), BCLX 0,12%	NR	HAS, gota e trombose vascular retina	Após 3 semanas: FC
Fleissig et al. ⁽¹⁵⁾ (Israel)	6 meses	Câncer renal	Exodontia	Antibiótico (amoxicilina + clavulanato), interrupção temporária do sunitinibe	NR	Hipotireoidismo e osteoporose	Após 6 semanas: FP
Magremanne et al. ⁽¹⁶⁾ (Bélgica)	2 semanas	Glioblastoma	Exodontia	Antibiótico (clindamicina, meropenem), BCLX, desbridamento de TM, ligadura de artéria facial; curativo: gaze com povidona. Uso de SNE para alimentação	Temozolomida, RT e corticoide	NR	Após 4 semanas: FC
Santos-Silva et al. ⁽¹⁷⁾ (Brasil)	55 semanas	Câncer renal, metástase linfonodos	Espontâneo	Interrupção temporária do bevacizumabe e tensiolimus, BCLX 0,12%	Tensiolimus EV (25 mg/semana)	HAS	Após 3 meses: FC
Marino et al. ⁽¹⁸⁾ (Itália)	3 meses	Câncer de tireoide, metástase no fígado	Exodontia	Ostectomia segmentar, desbridamento, antibiótico, BCLX 0,2%.	5-FU, dacarbazina, RT, levotiroxina, calcitriol, vitamina D3, duloxetine, propranolol, lansoprazol e loperamida	NR	Controle de 4 anos: FC
Garuti et al. ⁽¹⁹⁾ (Itália)	1 mês	Câncer de fígado, recidiva	Exodontia	Interrupção do sorafenibe	Furosemdia, canrenoato de potássio, bisoprolol, alopurinol, tansulosina, hidroxicloroquina, vitamina D e sertralina	Hepatite C e estenose artéria aorta	Óbito

TM: tecido molde; OE: osso exposto; BCLX: bochecho com clorexidina; RT: radioterapia; NR: não relatado; FC: fechamento completo; LTBP: laserterapia de baixa potência; OMAB: osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos; HAS: hipertensão arterial sistêmica; QT: quimioterapia; SNG: sonda nasogástrica; 5-FU: irinotecano; HCT: hidroclorotiazida; FP: fechamento parcial; EV: via endovenosa; SNE: sonda nasoesférica.

e infecção, e a inibição da angiogênese são as hipóteses mais aceitas.^(7,20,22)

O processo de angiogênese permite o crescimento e a formação de novos vasos sanguíneos, sendo essas características essenciais para a progressão de doenças, principalmente as oncológicas. Essa etapa é mediada por sinais químicos do organismo, sendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) o mais relevante neste processo. Este sinal liga-se a receptores de células endoteliais, que revestem a parede interna dos vasos sanguíneos, estimulando a angiogênese e alterando o equilíbrio de neoformação vascular.^(7,23,24)

O mecanismo de ação dos antiangiogênicos resume-se em bloquear a ação direta ou indireta do VEGF. Algumas drogas atuam impedindo a ligação entre o VEGF e as células endoteliais, como o bevacizumabe, considerado um anticorpo monoclonal. Já o sunitinibe, outro agente antiangiogênico, atua de forma endógena, impedindo que receptores de VEGF enviem sinalização para as células endoteliais, sendo considerados inibidores da tirosina-quinase.^(24,25)

Nesta revisão, pudemos constatar que os antiangiogênicos foram prescritos nos casos de câncer metastático em 63,2% (n=12),^(1-5,10-13,17,18) sendo o câncer renal o diagnóstico mais prevalente (n=6; 31,6%),^(4,6,11,13,15,17) seguido do câncer de cólon, com 15,8% (n=3).^(2,4,5) A OMAA também foi descrita em um caso não oncológico de trombose venosa de retina.⁽¹⁴⁾

O antiangiogênico mais encontrado foi o bevacizumabe, com 58% dos relatos (n=11),^(1-4,9,10,12,14,16,17) seguido do sunitinibe, com 11% (n=2),^(13,15) e os demais 31% representados por aflibercepte (n=1),⁽⁵⁾ sorafenibe (n=1),⁽²⁰⁾ cabozantinibe (n=1),⁽¹⁸⁾ pazopanibe (n=1),⁽⁶⁾ sorafenibe + sunitinibe (n=1)⁽¹¹⁾ e bevacizumabe + sorafenibe (n=1).⁽⁸⁾

Nos artigos selecionados, a Itália^(3-6,10,12,18,19) foi o país de origem do maior número de artigos com 39% (n=7), seguida do Brasil,^(14,17) com 11% (n=2), e Estados Unidos⁽¹⁾ (n=1), Suécia⁽¹¹⁾ (n=1), Turquia⁽²⁾ (n=1), Grécia⁽¹³⁾ (n=1), Israel⁽¹⁵⁾ (n=1), Bélgica⁽¹⁶⁾ (n=1), Alemanha⁽⁸⁾ (n=1), Coreia⁽⁶⁾ (n=1), Suíça⁽⁹⁾ (n=1), representando, juntos, 50% (n=9) dos artigos. Por meio dessa evidência, sugere-se que não há influência geográfica e econômica em pacientes acometidos por OMAA.

A média de idade dos pacientes acometidos pela OMAA foi de 59,70 anos e a mediana foi de 60 anos, com idade mínima de 47 anos⁽³⁾ e máxima de 79 anos.⁽⁴⁾ Em relação ao sexo dos pacientes, pudemos observar o envolvimento de 11 homens (58%)^(2-4,10,14-17,19) e 8 mulheres (42%);^(1,5,6,8,9,12,13,16,18) dados discrepantes ao relatado pela AAOMS em 2014.⁽⁷⁾ A raça dos pacientes estudados não foi nos artigos, sendo, por esse motivo, excluída a referida coluna da tabela final.

A região mais acometida foi a mandíbula em 95% dos casos, sendo o lado esquerdo envolvido em 69% dos casos (n=13),^(1,3,4,8,10-14,16-18) o direito em 21% (n=4)^(2,5,15,19) e os dois lados simultaneamente em 5%.⁽⁶⁾ O seio maxilar esquerdo foi relatado em 5% dos casos.⁽⁹⁾ Essa predileção pela região de mandíbula é explicada pelo fato de a mesma ser formada por osso compacto, o que significa menor aporte sanguíneo em sua estrutura quando comparada à maxila,^(4,7,8) além de apresentar regiões com mucosa mais delgada, recobrando áreas de proeminências ósseas, como, por exemplo, a linha milo-hióidea.^(4,8)

Os sinais clínicos mais frequentes foram exposição de tecido ósseo em 84,2% dos casos (n=16),^(1-4,6,8,10-17,19) seguida de: supuração (n=4)^(5,6,15,18) e tecido mole inflamado (n=4)^(8,13,15,18) (21% cada), fístula (n=3)^(4,8,9) e úlcera (n=3),^(2,4,8) (15,8% cada), necrose do tecido mole (n=2),^(2,4) abscesso (n=2),^(8,12) doença periodontal (n=2)^(12,13) (10,5% cada) e avulsão atraumática (n=1),⁽⁵⁾ trismo (n=1),⁽¹⁰⁾ e linfadenopatia (n=1)⁽¹¹⁾ e necrose de nervo (n=1)⁽¹⁶⁾ (5,3% cada). Os principais sintomas encontrados foram a dor em 73,7% dos casos (n=14),^(2-4,6,8-17) seguida de edema (n=4),^(3,6,8,16) em 21%, lesão gengival (n=2)^(4,19) e paciente assintomático (n=2)^(4,18) (10,5% cada). Além desses, também foram citados desconforto (n=1),⁽¹⁾ dificuldade de mastigação (n=1),⁽²⁾ halitose (n=1),⁽¹⁾ parestesia de lábio inferior (n=1),⁽³⁾ limitação de abertura da cavidade oral (n=1),⁽¹⁵⁾ sangramento gengival (n=1),⁽⁶⁾ drenagem de pus (n=1)⁽⁶⁾ e nevralgia (n=1)⁽⁹⁾ – cada um representando 5,3% da amostra. Um dos artigos não relatou os sinais e sintomas encontrados.⁽⁵⁾

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

O tempo de aparecimento da lesão varia de acordo com o tipo, a dose e a duração do uso dos antiangiogênicos - e quanto maior a duração da terapia e mais idoso for o paciente, maior é a chance de desenvolvimento da OMAA.^(4,7,12,16) O tempo mínimo encontrado foi de 1 semana⁽¹⁾ e o máximo de 4 anos.⁽¹³⁾

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da OMAA foram procedimentos odontológicos invasivos com manipulação de tecido ósseo, como ex-

tração dentária e cirurgia periapical/periodontal, além de trauma local, doença periodontal, infecção periapical, entre outros.^(1-5,7,10-19) A OMAA também pode se desenvolver de forma espontânea.^(7,10,16,17) Confirmando a descrição da literatura, os principais fatores de risco/desencadeantes encontrados foram exodontias em 50% dos casos (n=9),^(4,9-11,15,16,18,19) Avulsão traumática representou 11,1% dos casos (n=2);^(5,12) trauma (n=1),⁽¹³⁾ erupção (n=1)⁽³⁾ e abscesso (n=1)⁽⁸⁾ representaram 15,8% do total. Houve o desenvolvimento de OMAA de forma espontânea em 22,2% dos relatos de casos (n=4).^(1,2,14,17) Em um dos artigos, o fator desencadeante não foi relatado.⁽⁶⁾

Os casos de OMAA devem ser tratados de acordo com o proposto pela AAOMS,⁽⁷⁾ ou seja, considerando seu estadiamento. Nesta revisão, observamos que os tratamentos mais realizados foram antibioticoterapia em 63,2% dos casos (n=12),^(3,4,6,8,10,12-16,18) enxaguatório bucal antimicrobiano em 52,6% (n=10),^(1,4,8,9,13,14,16-18) interrupção do antiangiogênico em 42,1% (n=8),^(1,5,6,8,13,15,19) remoção do osso exposto em 42,1% (n=8),^(1,3,8-11,14,18) seguido de desbridamento de tecido mole (n=2),^(16,18) curativo (n=2),^(2,16) laserterapia (n=2),^(4,5) sonda nasogástrica para interrupção da alimentação oral (n=2),^(8,16) que representaram 10,5% cada. Curetagem (n=1),⁽²⁾ remoção de prótese total (n=1),⁽¹²⁾ drenagem de abscesso (n=1),⁽⁸⁾ drenagem seio maxilar (n=1)⁽⁹⁾ e remoção de implante (n=1)⁽⁶⁾ representaram 26,3% dos casos restantes. Nos estágios iniciais, o tratamento pode ser realizado de forma mais conservadora, entretanto nos casos mais graves, é necessária a intervenção cirúrgica, almejando a estabilidade do OMAA.^(7,15,17)

Alguns autores acreditam que fatores predisponentes podem aumentar o risco de desenvolvimento da OMAA, como tabagismo e diabetes,^(5,7,11,12) etilismo,⁽⁵⁾ anemia, entre outros. De acordo com a AAOMS, estudos padronizados e com evidências concretas devem ser realizados para comprovar a influência de outras comorbidades e/ou fatores predisponentes no desenvolvimento da OMAA.⁽⁷⁾

Em dois relatos de casos,^(1,18) os pacientes foram submetidos à radioterapia, porém em região diferente da afetada pela OMAA sendo, portanto, incluídos nesta revisão. Em um relato de caso,⁽¹⁰⁾ o paciente estava na vigência do tratamento da OMAA e iniciou terapia com ácido zoledrônico. Pelo fato de a OMAA ter sido diagnosticada antes do uso do bisfosfonato, o relato de caso foi incluído para análise.

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

com a idade do paciente, o estágio de evolução e o tempo de uso do medicamento antiangiogênico.^(7,12)

CONCLUSÃO

É de extrema importância que os pacientes que iniciam tratamento com agentes antiangiogênicos realizem avaliação odontológica criteriosa previamente à terapia visando à adequação da cavidade oral, prevenindo infecções e a necessidade de procedimentos invasivos, e evitando, assim, a osteonecrose dos maxilares.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Caminha RD: <http://orcid.org/0000-0002-8361-3894>

Chicrala GM: <http://orcid.org/0000-0001-6628-3048>

Soares Júnior LA: <http://orcid.org/0000-0003-0717-7354>

da Silva Santos PS: <http://orcid.org/0000-0002-0674-3759>

REFERÊNCIAS

- Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4037-8.
- Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol*. 2012;48(2):e2-3.
- Brunamonti Binello P, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):789-91.
- Erovigni F, Gambino A, Cabras M, Fasciolo A, Bianchi SD, Bellini E, et al. Delayed Diagnosis of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) Associated with Bevacizumab Therapy in Colorectal Cancer Patients: Report of Two Cases. *Dent J (Basel)*. 2016;4(4):E39.
- Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori*. 2016;102(Suppl 2):S74-7. Review.
- Jung TY. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2017;3(2):27-33.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(9):1879. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1440.
- Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg*. 2013;17(4):303-6.
- Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2091-2.
- Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tete S, Dolci M. Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):1121-3.
- Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):63-6.
- Bettini G, Blandamura S, Saia G, Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. pii:bcr2012007284.

13. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(2):234-8.
14. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(3):632-5.
15. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(3):e1-3.
16. Magremanne M, Lahon M, De Ceulaer J, Reyckler H. Unusual bevacizumab-related complication of an oral infection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(1): 53-5.
17. Santos-Silva AR, Belizário GA, Castro Júnior GD, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(6):e32-6.
18. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J.* 2015;60(4):528-31.
19. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori.* 2016; 102(Suppl 2):S69-70.
20. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):2-12.
21. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
22. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
23. Vasudev NS, Reynold AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis.* 2014;17(3):471-94. Review. Erratum in: *Angiogenesis.* 2014;17(3):495-7.
24. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182-6. Review.
25. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet.* 2016;388(10043):518-29. Review.