

# American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD,<sup>\*</sup> Thomas B. Dodson, DMD, MPH,<sup>y</sup> Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,<sup>z</sup> Eric R. Carlson, DMD, MD, EdM,<sup>x</sup> Brent B. Ward, DDS, MD,<sup>k</sup> and Deepak Kademani, DMD, MD<sup>{</sup>

Esta atualização contém revisões para estratégias de diagnóstico e gerenciamento e destaca os atuais padrões de pesquisa sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) designou um comitê nomeado pelo Conselho de curadores da AAOMS e composto por médicos com vasta experiência no atendimento a esses pacientes, bem como pesquisadores científicos e de ciências básicas.

O objetivo deste documento de posição é fornecer atualizações sobre:

1. Estimativas de risco para o desenvolvimento de MRONJ.
2. Comparação dos riscos e benefícios dos medicamentos relacionados à osteonecrose da mandíbula para facilitar a tomada de decisão médica do médico assistente, dentista, especialista em odontologia e paciente com o estabelecimento de algoritmos.
3. Orientação aos médicos sobre:
  - a. O diagnóstico diferencial de MRONJ em pacientes com história de exposição a medicamentos antirreabsortivos
  - b. Medidas de prevenção de MRONJ e estratégias de gerenciamento para pacientes com MRONJ com base no estágio da doença.

Foram avaliados medicamentos antirreabsortivos (Bisfosfonatos e Denosumabe) utilizados no tratamento de condições relacionadas ao câncer, incluindo hipercalemia de malignidade, compressão da medula espinhal e fraturas patológicas (eventos relacionados ao esqueleto [SREs]) associados a metástases ósseas no contexto de tumores sólidos (como como câncer de mama, próstata e pulmão), mieloma múltiplo e prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose (fraturas por fragilidade) em pacientes com osteoporose e osteopenia.

A definição de caso de MRONJ inclui todos os seguintes elementos:

1. Tratamento atual ou anterior com terapia antirreabsortiva isoladamente ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos.
2. Osso exposto ou osso que pode ser comprovado através de fístula(e) intraoral ou extraoral na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas
3. Sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares

O estadiamento da MRONJ se compõe de 03 estágios onde foram avaliados sintomas, sinais radiográficos, achados clínicos locais, objetivando orientar o diagnóstico e o tratamento adequado para cada estágio.

A AAOMS chama atenção para condições comumente mal diagnosticadas como a osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cárie, patologia periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, sarcoma, osteomielite esclerosante crônica, distúrbios da ATM, que podem levar a uma ONJ, mas não relacionadas ao uso de Bisfosfonatos.

Quanto a fisiopatologia da MRONJ, acredita-se estar relacionada com a inibição da remodelação causada pelos antireabsortivos (BFS e DNB) associadas a fatores como inflamação ou infecção, inibição da angiogênese, inata ou adquirida disfunção imunológica, bem como predisposição genética. É bem conhecido que comorbidades médicas como diabetes, artrite reumatóide, pacientes imunossuprimidos submetidos a quimioterapia, estão mais susceptíveis de desenvolver ONJ com ou sem uso dos antirreabsortivos.

A ocorrência de MRONJ é muito maior naqueles pacientes em uso de bisfosfonatos para tratamento oncológico (<5%) do que para aqueles em tratamento da osteoporose (<0,05%), sendo maior naqueles pacientes que utilizam via parenteral se comparados a utilização oral.

Nos estudos avaliados para tratamento da osteoporose o risco de MRONJ para o grupo placebo foi de 0,02%, para o grupo tratado com BFS foi de 0,02 a 0,05%, para BFS orais  $\leq 0,05\%$  (%/10.000) e para o ZOL  $\leq 0,02\%$  (2/10.000). Para o DNB após 10 anos de seguimento o risco foi de 0,3% (30/10.000) enquanto para o RMZ foi de 0,03 a 0,05% (3 a 5/10.000)

Entre os pacientes em tratamento para doenças malignas, o risco com ZOL foi de 0,5% em 1 ano, 1,0% em 2 anos e 1,3% em anos, já para o DNB foi de 0,8% em 1 ano, 1,8% em 2 ou 3 anos.

Independente das indicações da terapia, a duração do tratamento aumenta o risco de MRONJ, porém dados de um grande estudo prospectivo e randomizado por placebo não demonstrou um aumento significativo, o risco permanece baixo.

Em Resumo a literatura atual reafirma que o risco de MRONJ é maior no tratamento de Câncer do que para a osteoporose.

Devido a dificuldade de estudos controlados, os dados são insuficientes para criar protocolos de feriado das drogas, principalmente para os BFS, quanto ao DNB a preocupação é quanto ao possível aumento de fraturas com a interrupção do mesmo. Este grupo recomenda no caso do DNB que a cirurgia dentoalveolar seja planejada 3 a 4 meses após a última dose e o tratamento retomado após 6 a 8 semanas do procedimento.

O presente artigo recomenda que antes de iniciar os antireabsortivos para tratamento de doenças oncológicas seja feito uma avaliação profilática dental, e para o tratamento da osteoporose este procedimento não é crucial, devido a incidência baixa de MRONJ. Também não há evidências dos marcadores ósseos como preditivo para ocorrência de MRONJ.

Boa leitura.