A TERAPIA COM TERIPARATIDA É EFICAZ PARA A OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

LUISE DOS SANTOS FERREIRA[1]; LUCAS GUIMARÃES ABREU[2]; CAMILA BARCELLOS CALDERIPE[3]; MANOELA DOMINGUES MARTINS[4] ; LAUREN FRENZEL SCHUCH[5] ; ANA CAROLINA UCHOA VASCONCELOS [6]

[1]*Universidade Federal de Pelotas – luiseferreira1@gmail.com*
[2]*Universidade Federal de Minas Gerais – lucasgabreu01@gmail.com*
[3]*Universidde Federal de Pelotas – camilabcalderipe@gmail.com*
[4]*Universidade de Campinas – UNICAMP – manomartins@gmail.com*
[5]*Universidade de Campinas – UNICAMP – laurenfrenzel@gmail.com*
[6]*Universidade Federal de Pelotas – carolinauv@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é definida pela presença das seguintes características: tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extraoral na região maxilofacial - persistente por mais de oito semanas; e ausência de história de radioterapia ou doença metastática nos maxilares (RUGGIERO et al., 2014).

Com o crescente envelhecimento da população, observa-se um aumento de indivíduos expostos a drogas antirreabsortivas, especialmente os bisfosfonatos. Embora estudos apontem diversas formas para manejo clínico da OMAM, a compreensão das opções terapêuticas não invasivas ainda é um desafio (MIGLIORATI et al., 2019; MIGLIORATI et al., 2010). O insucesso das atuais modalidades terapêuticas descritas para tratamento da OMAM tem incentivado a pesquisa sobre o uso da teriparatida (TPTD). A TPTD é uma molécula que constitui os primeiros 34 aminoácidos do PTH intacto (EASTELL & WALSH, 2017).

Atualmente, faltam estudos que determinem a eficácia do TPTD em diferentes grupos de indivíduos que desenvolvem OMAM. Com isso, o objetivo da presente pesquisa é combinar os dados disponíveis publicados na literatura sobre casos de OMAM tratados com TPTD em uma revisão sistemática das características demográficas e clínicas dos indivíduos acometidos por esta condição.

2. METODOLOGIA

Essa revisão foi elaborada de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement* (PAGE et al., 2020) e registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) conforme número: CRD42020219298. Uma busca eletrônica foi realizada em dezembro de 2020, em seis bases de dados: *PubMed, Web of Science, Scopus, Ovid, Embase* e LILACS. A chave de busca utilizada foi: ((Medication-related osteonecrosis of the jaw [MeSH]) AND (Hormone, Parathyroid OR Parathyrin OR PTH (1-84) OR Parathormone OR Parathyroid Hormone (1-84) OR Parathyroid Hormone Peptide (1-34) OR Parathyroid Hormone (1-34) OR PTH(1-34) OR Teriparatide)).

Artigos descrevendo relatos de casos, série de casos ou estudos clínicos sobre a eficiência da TPTD em pacientes com OMAM, foram incluídos. Os títulos/resumos de todas as referências recuperadas por meio das pesquisas eletrônicas foram lidos, de forma independente, por dois autores (L.S.F. e C.B.C.) e selecionados conforme critérios de elegibilidade. Os seguintes dados foram extraídos de cada artigo incluído- e registrados em um formulário padronizado: autor/ano, dados demográficos, motivo para uso do antirreabsortivo, fator desencadeante da OMAM, dados clínicos da lesão (sítio, estágio e tempo de evolução), e informações sobre o tratamento com a TPTD (dose, tempo de uso e eficiência).

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada usando a ferramenta *Joanna Briggs Institute - University of Adelaide* para relatos de casos ou séries de casos (GAGNIER, 2013). As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS, (versão 25.0, Armonk,EUA). Análises descritivas dos dados demográficos e clínicos foram realizadas. Regressão de Poisson foi executada para avaliar preditores da resolução total de OMAM tratado com TPTD.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca eletrônica nas bases de dados resultou em 283 referências. Após a retirada de 90 duplicatas, 196 referências foram avaliadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídas vinte e seis publicações, totalizando 111 casos.

A maioria dos casos notificados acometeu o sexo feminino (n=91; 82,0%) com média de idade de 76,54 anos. Essa predileção por mulheres, não é, necessariamente, explicada por razões biológicas. É provável que esteja mais relacionada às doenças subjacentes como osteoporose ou câncer de mama para as quais os grupos de medicamentos que causam osteonecrose são prescritos (RUGGIERO et al., 2014; MIGLIORATI et al., 2019).

A osteoporose (n=49; 76,5%) representou o principal motivo do uso de drogas antirreabsortivas, condição a qual estima-se afetar cerca de 200 milhões de mulheres em todo o mundo (KANIS, 2007). Dentre as drogas antirreabsortivas, os bifosfonatos (98,1%) foram os mais frequentemente relatados.

O fator desencadeante de OMAM mais comum relatado foi a exodontia (n=50; 61,7%). Sabe-se que, na presença de drogas antirreabsortivas, ocorre um retardo na cicatrização após o procedimento cirúrgico, interrompendo a homeostase do tecido e a remodelação óssea (KANWAR et al., 2020).

A mandíbula (n=75; 75,8%) foi o local mais prevalente, com tempo médio de evolução de cinco meses. A predileção pelo osso mandibular pode ser atribuída à presença de um único suprimento sanguíneo arterial, que, por vezes, torna a mandíbula mais susceptíve à necrose e infecções (RUGGIERO et al., 2014). O estágio de OMAM mais prevalente, foi o estágio 2 (n=68; 61,3%), seguido pelo estágio 3 com 27 (24,3%) casos.

Em relação ao tratamento do TPTD, em 45,1% dos casos (n=50)o TPTD foi utilizado isoladamente, com resolução total observada em 59,5% (n=66) dos indivíduos. A regressão de Poisson demonstrou que indivíduos com OMAM em estágio 1 tiveram 1,218 vezes mais chance de apresentar resolução total da osteonecrose do que indivíduos com OMAM em estágio 3 (IC = 1,027 - 1,438; p <0,023). A regressão também demonstrou que tratamentos com TPTD em associação com outra modalidade terapêutica tiveram 1,218 vezes mais chance

de apresentar resolução total da osteonecrose do que o tratamentos com a TPTD empregada de forma isolada (IC = 1,04 - 1,40;p <0,010).

Os artigos apresentaram uma descrição clara das características demográficas do paciente, apresentaram o histórico médico de forma adequada, e a condição clínica foi bem descrita. Informações sobre o tratamento e a condição clínica pós-intervenção foram bem descritas. Eventos adversos foram pouco descritos.

4. CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática mostrou que indivíduos que realizaram tratamento com TPTD em associação com outra modalidade terapêutica apresentaram maior probabilidade de apresentar resolução total da OMAM quando comparados aos que realizaram tratamento com TPTD isolada. Embora os resultados sejam promissores, as evidências sobre esta questão, em sua maior parte, são baseadas nos achados de séries de casos e relatos de casos, que reduzem o nível de confiança nas estimativas. Evidência de maior qualidade é necessária para apoiar os achados desta revisão para então auxiliar as partes interessadas no desenvolvimento de uma abordagem de gestão reprodutível.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EASTELL, RICHARD; WALSH, JENNIFER S. Anabolic treatment for osteoporosis: teriparatide. **Clin Cases Miner Bone Metab**, 14:173-178, 2017.

GAGNIER, JOEL J; KIENLE, GUNVER; ALTMAN, DOUGLAS G; MOHER, DAVID; SOX, HAROLD; RILEY, DAVID; CARE GROUP. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. **Glob Adv Health Med**, 2:38-43, 2013.

KANIS, J. A; Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report, **World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases**, 66, 2007.

KANWAR, N; BAKR, M.M; MEER, M; SIDDIQI, A. Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. **Br Dent J** 228:886–892, 2020 .https:// doi.org/ 10. 1038/ s41415- 020-1642-3

MIGLIORATI, C. A; BRENNAN, M. T; PETERSON, D. E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Natl Cancer Inst Monogr**, Ago, 1:53, 2019.

MIGLIORATI, C. A; WOO, S.B; HEWSON, I et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. **Support Care Cance,** 18(8): 1099–1106, 2010.

PAGE, M. J; MCKENZIE, J; BOSSUYT, P; BOUTRON, I; HOFFMANN, T; MULROW, C. D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **MetaArXiv**, 2020.

RUGGIERO, S.L; DODSON, T. B; FANTASIA, J; GOODDAY, R; AGHALOO, T; MEHROTRA, B; O'RYAN, F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication- related osteonecrosis of the jaws–2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, 72:1938–56, 2014