

Osteonecrose nos maxilares relacionada ao uso de denosumabe

Jaw osteonecrosis related to the use of denosumab

Osteonecrosis maxilar relacionada al uso de denosumab


Ademim Almeida Rodrigues Júnior 

Josélia da Silva Leite 

Anne Helena Duarte de Aguiar 

Matheus Simões Medeiros 

Felipe Germoglio Cardoso Macêdo 

Eduardo Dias Ribeiro 

Endereço para correspondência:

Ademim Almeida Rodrigues Júnior

Rua Major Salustino Ribeiro, 55

Tambauzinho

58042-090 - João Pessoa - Paraíba - Brasil

E-mail: dr.ademimrodrigues@gmail.com

RECEBIDO: 31.01.2024

MODIFICADO: 08.02.2024

ACEITO: 11.03.2024

RESUMO

Este artigo examina a literatura contemporânea acerca da osteonecrose maxilar relacionada ao uso de denosumabe, um medicamento que interfere na remodelação óssea ao inibir a osteoclastogênese. Discute os estágios da condição, frequentemente associada a cirurgias orais após tratamento farmacológico. Sintomas, como dor profunda no osso e mobilidade dental, são destacados, enfatizando a importância do diagnóstico precoce. Métodos de diagnóstico, como radiografia panorâmica e tomografia computadorizada de feixe cônico, são abordados, assim como a incidência da osteonecrose maxilar em pacientes tratados com denosumabe. Preventivamente, destaca-se a necessidade de tratamento odontológico antes do início do uso desses fármacos. A literatura abrange estratégias de tratamento, desde abordagens medicamentosas até intervenções cirúrgicas, ressaltando a im-

portância da monitorização odontológica regular. Conclui-se que a compreensão abrangente da osteonecrose maxilar relacionada ao denosumabe pelo cirurgião dentista requer uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico, prevenção e tratamento eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças maxilomandibulares. Osteonecrose. Denosumab.

ABSTRACT

This article examines contemporary literature on jaw osteonecrosis related to the use of denosumab, a medication that interferes with bone remodeling by inhibiting osteoclastogenesis. It discusses the stages of the condition, often associated with oral surgeries following pharmacological treatment. Symptoms such as deep bone pain and dental mobility are highlighted, emphasizing the importance of early diagnosis. Diagnostic methods, such as panoramic radiography and cone-beam computed tomography, are addressed, as well as the incidence of jaw osteonecrosis in patients treated with denosumab. Preventively, the need for dental treatment before the initiation of these drugs is emphasized. The literature covers treatment strategies, from medicinal approaches to surgical interventions, highlighting the importance of regular dental monitoring. It is concluded that a comprehensive understanding of jaw osteonecrosis related to denosumab by the dentist requires a multidisciplinary approach for effective diagnosis, prevention, and treatment.

KEYWORDS: Jaw diseases. Osteonecrosis. Denosumab.

RESUMEN

Este artículo examina la literatura contemporánea sobre la osteonecrosis maxilar relacionada con el uso de denosumab, un medicamento que interfiere en la remodelación ósea al inhibir la osteoclastogénesis. Se discuten los estadios de la condición, a menudo asociada con cirugías orales después del tratamiento farmacológico. Se destacan síntomas como dolor profundo en el hueso y movilidad dental, enfatizando la importancia del diagnóstico temprano. Métodos de diagnóstico, como radiografía panorámica y tomografía computarizada de haz cónico, se abordan, así como la incidencia de la osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con denosumab. Preventivamente, se destaca la necesidad de tratamiento odontológico antes del inicio de estos fármacos. La literatura cubre estrategias de tratamiento, desde enfoques medicamentosos hasta intervenciones quirúrgicas, resaltando la importancia de la monitorización odontológica regular. Se concluye que una comprensión integral de la osteonecrosis maxilar relacionada con el denosumab por parte del odontólogo requiere un enfoque multidisciplinario para un diagnóstico, prevención y tratamiento efectivos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades maxilomandibulares. Osteonecrosis. Denosumab.

INTRODUÇÃO

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano altamente específico utilizado para tratar condições como osteoporose e outras doenças relacionadas aos ossos¹.

O denosumabe é indicado para diversas situações, incluindo a prevenção de dor óssea e fraturas secundárias a mieloma múltiplo ou metástases ósseas de tumores sólidos.

No entanto, o denosumabe e os bifosfonatos têm efeitos colaterais comuns, como hipocalcemia, hipersensibilidade a produtos (reações alérgicas na pele, hipotensão, dispneia e angioedema), mas também uma fratura atípica do fêmur ou uma osteonecrose da mandíbula².

A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos é um efeito adverso raro e grave da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica, podendo resultar na exposição de osso necrótico na cavidade bucal e afetar a qualidade de vida dos pacientes³.

Este estudo visa trazer uma visão atual do tema com a perspectiva informativa para o cirurgião-dentista. Foram pesquisadas nas bases de saúde PubMed e SciELO artigos lançados desde 2020 contendo os termos em seu título ou palavras chave: “Osteonecrose dos maxilares” “Osteonecrose da mandíbula” “Osteonecrose por medicamentos” e “Osteonecrose por denosumabe” em português, espanhol e inglês. Entre os mais de 200 resultados achados, 12 foram escolhidos para essa revisão.

REVISÃO DE LITERATURA

O denosumabe é amplamente conhecido na literatura, ele atua na remodelação óssea ao se ligar à proteína transmembranar RANK-L presente na superfície dos osteoblastos. Essa proteína interage com o receptor RANK nos pré-osteoclastos. O Denosumabe atua inibindo reversivelmente a osteoclastogênese, reduzindo assim o processo excessivo de reabsorção ós-

sea, ao impedir que o RANK-L se ligue ao seu receptor RANK¹.

A osteonecrose maxilar resulta na degradação progressiva do osso na região maxilofacial, causada por medicamentos. É identificada pela exposição prolongada de osso necrótico na cavidade oral por mais de oito semanas, sem histórico de tratamento radioterápico ou doenças metastáticas nos maxilares. Essa condição, dolorosa e debilitante, impacta a saúde bucal e a qualidade de vida do paciente⁴.

Pode ocorrer espontaneamente, mas, na maioria das vezes, a osteonecrose maxilar é resultado de cirurgias orais em pacientes que foram previamente ou imediatamente submetidos a tratamento farmacológico com medicamentos que induzem essa condição⁵.

Os primeiros sinais e sintomas geralmente incluem dor profunda no osso e mobilidade dental, sem associação com doenças periodontais, traumas dentais ou outras lesões. Podem também apresentar aumento do volume da mucosa, eritema, odor desagradável, ulceração, drenagem de secreção na boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica, além de fístula sinusal³.

No auxílio de seu diagnóstico, pode-se utilizar de exames de imagem. A radiografia panorâmica costuma ser o primeiro exame complementar empregado na investigação, pois ela fornece uma visão geral de todo o complexo maxilofacial, é de fácil aquisição e baixo custo. A tomografia computadorizada de feixe cônico (cone beam) é um exame imaginológico que possibilita o diagnóstico precoce. Neste exame, podemos identificar com precisão áreas de osteólise e esclerose, bem como a neoformação periosteal e a redução do trabeculado ósseo⁶.

Resumidamente, os estágios vão do inicial aos estágios de 0 a 3⁷.

Tabela 1 - Estágios da osteonecrose dos maxilares⁷.

Estágio 1
- Osso necrótico exposto ou fístulas sondáveis, assintomáticos.
- Resultados radiográficos semelhantes ao Estágio 0.
- Tratamento: higiene oral, educação do paciente, enxaguatórios bucais antibacterianos, acompanhamento clínico trimestral, proteção do osso exposto, revisão de próteses e reconsideração da terapia com BPs.

Estágio 2

- Osso necrótico exposto ou fístulas sondáveis, associados à infecção.
- Sintomas incluem dor, eritema na região do osso exposto, mobilidade dental sem relação com problemas periodontais.
- Tratamento: enxaguatórios bucais antibacterianos, analgésicos, irrigação local, antibióticos à base de penicilina, debridamento para controlar a infecção.

Estágio 3

- Osso necrótico exposto ou fístulas sondáveis, associados à infecção e dor.
- Achados clínicos indicam extensão significativa da osteonecrose.
- Tratamento semelhante ao Estágio 2, com atenção especial para a extensão da necrose e possíveis complicações como fraturas patológicas e fístulas extraorais.

Ehrenstein e autores estudaram a incidência desse efeito adverso em um estudo do tipo Cohort por cinco anos nos países Dinamarca, Noruega e Suécia. A incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com denosumabe foi de 5,7% em 5 anos. Mais de metade dos pacientes tinham histórico de trauma oral, incluindo extração ou cirurgia. A incidência aumentou mais notavelmente com o tempo de acompanhamento nos grupos de denosumabe, possivelmente devido a uma maior mediana de doses mensais⁸.

Em estudo retrospectivo os cientistas constataram que: a taxa de osteonecrose dos maxilares relacionada ao desonumabe foi de 1% nos primeiros 6 meses de tratamento e 8% até 30 meses. Após 12 meses, a taxa atingiu 3%, superando as médias frequentemente relatadas na literatura. Apenas 25.5% dos pacientes receberam acompanhamento odontológico regular. A extração dentária pré-tratamento foi identificada como fator de risco. A existência de uma lesão protética não foi identificada como fator de risco devido à falta de dados, mas é mencionado que 1/3 dos casos de necrose estavam relacionados a lesões protéticas⁹.

Prevenção e Tratamento

A prevenção desempenha papel crucial na re-

dução das incidências de osteonecrose induzida por medicamentos. Acredita-se que pacientes que recebem tratamentos odontológicos de forma preventiva, antes do início do uso de fármacos antirresorptivos e antiangiogênicos, experimentam uma redução de 50% nessas manifestações. O teste do CTx sérico, que avalia a reabsorção óssea, pode ser empregado como indicador de risco¹⁰.

A monitorização odontológica regular de pacientes em tratamento antirreabsortivo e/ou antiangiogênico é essencial para identificar seus sinais ou sintomas indicativos, como dor, inchaço ou mobilidade dentária³.

O plano de tratamento visa erradicar completamente infecções agudas e áreas potencialmente infecciosas, implementando protocolos preventivos e uma higiene oral rigorosa. Extrações são necessárias para raízes residuais, dentes não restauráveis, aqueles com doenças periapicais, mobilidade ou envolvimento de furca. A remoção de terceiros molares impactados ou parcialmente irrompidos, associados a cistos odontogênicos, é recomendada. Idealmente, essas intervenções odontológicas devem ocorrer até 3 semanas antes do início dos fármacos antirresorptivos ou antiangiogênicos. Pacientes com próteses parciais ou totais devem passar por avaliação para evitar qualquer trauma à mucosa¹¹.

Tabela 2 - Tratamentos complementares¹².

Tratamento	
Medicamentoso	Método principal para estágios iniciais (Estágios 0 e 1) de MRONJ. Envolve antibióticos sistêmicos e/ou enxágue antimicrobiano. Aplicado como terapia adjuvante nos Estágios 2 e 3. Reduz a necessidade de tratamento cirúrgico desnecessário e pode facilitar cirurgias menos invasivas.
Cirúrgico	Essencial para estágios avançados (Estágio 2 e além) Inclui desbridamento, curetagem, sequestrectomia e resseção com ou sem reconstrução microvascular. Tratamento padrão, com eficácia comprovada nos Estágios 2 e 3. Alta taxa de sucesso e curto período de

	tratamento nos estágios iniciais. Proporciona controle da dor e infecção, alívio da irritação do tecido mole e redução da osteólise.
Aplicação de Materiais Regenerativos	<p>Uso de materiais específicos durante o tratamento cirúrgico</p> <p>BMP-2: Pertence à família do fator de crescimento transformador-β. Usado para aumentar a remodelação óssea. Aplicado em conjunto com cirurgia, frequentemente com esponjas de colágeno absorvíveis como carregadores. Pode causar efeitos colaterais significativos, como inchaço e inflamação.</p> <p>APC (Concentrado de Plaquetas Autólogas): Rica em fatores de crescimento secretados por plaquetas. Aplicada localmente para estimular a cicatrização. Composto por grupos como PRP (plasma rico em plaquetas) e L-PRF (fibrina rica em leucócitos e plaquetas).</p>
HBO (Oxigenoterapia Hiperbárica) e OT (Ozonioterapia)	<p>HBO e OT são tratamentos adicionais considerados eficazes em situações de cicatrização óssea prejudicada.</p> <p>HBO: Aumenta a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), influenciando processos de sinalização na cicatrização.</p> <p>OT: O ozônio afeta tecidos duros e moles, estimulando antioxidantes endógenos.</p>
Terapia a Laser	Promissora como terapia adjuvante, regula metabolismo celular, alivia dor e melhora cicatrização.

DISCUSSÃO

O denosumabe, amplamente reconhecido na literatura, atua na remodelação óssea ao inibir a osteoclastogênese, reduzindo a reabsorção óssea excessiva¹. A osteonecrose maxilar, uma condição debilitante, resulta na degradação progressiva do osso maxilofacial, frequentemente ligada a cirurgias orais e medicamen-

tos. Sintomas incluem dor, exposição óssea e complicações graves².

Autores destacam aspectos diagnósticos, estágios clínicos; conceitos de grande importância para o cirurgião-dentista^{1,3-5,7}, pois identificar precocemente leva ao tratamento correto, sendo esse o menos invasivo possível. A incidência da osteonecrose em pacientes tratados com denosumabe, relacionando-a a traumas orais e extrações⁸⁻⁹. A prevenção é crucial, com tratamento odontológico preventivo e monitorização regular.

Estudos propõem abordagens terapêuticas variadas. O tratamento medicamentoso, principalmente nos estágios iniciais, envolve antibióticos e enxágues antimicrobianos. Intervenções cirúrgicas, como desbridamento e sequestrectomia, são essenciais em estágios avançados. Materiais regenerativos, como BMP-2 e APC, são aplicados para estimular a cicatrização. Além disso, terapias como HBO, OT e laser se mostram promissoras¹².

CONCLUSÃO

Em conclusão, a osteonecrose maxilar associada ao Denosumabe é uma preocupação significativa, destacando a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento multidisciplinar. A abordagem terapêutica diversificada, incluindo tratamentos medicamentosos, cirúrgicos e regenerativos, demonstra a complexidade do manejo dessa condição. A constante monitorização odontológica e a conscientização sobre fatores de risco são cruciais para minimizar complicações e melhorar o prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Dantas RCM, Silva AS. Denosumabe e osteonecrose dos maxilares: o que o cirurgião-dentista precisa saber? *Rev Cienc Plur.* 2022;8(3):29053.
2. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(9):981-4
3. Hochmuller M, Velaski DP, Koth VS, Barbieri S. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. *RBM.* 2021;24(2):233-47.
4. Maluf G, Caldas RJ, Fregnani ER, Santos PSS. A rare case of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):34.
5. Eguía A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e71-83.
6. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(4):20160260.
7. Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, López-Ortega K. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontol.* 2018;31(2):48-63.
8. Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, Akre O, Herlofson BB, Hansen S, et al. Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer.* 2021;127(21):4050-8.
9. Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):66-70.
10. Nonato KO, Sanches TWP, Aviz FGT, Costa MA, Cerqueira AEN, Portilho FM, et al. A osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia: revisão de literatura. *e-Acad.* 2022;3(3):e3433318.
11. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Cureus.* 2020;12(2):e6944.
12. On S-W, Cho S-W, Byun S-H, Yang B-E. Various therapeutic methods for the treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and their limitations: a narrative review on new molecular and cellular therapeutic approaches. *Antioxidants.* 2021;10(5):680.