

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

OSTEONECROSE EM MAXILARES INDUZIDA POR DENOSUMABE

Leticia Renata de Almeida Araujo, Thalyta de Sousa Gonçalves, Fábio da Silva Matuda

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, leticia.renata31@gmail.com, thalyta.vr@hotmail.com

Resumo - A Osteonecrose é uma complicação definida como a exposição de osso necrótico no paciente. Ela pode ser causada na cavidade oral após procedimentos invasivos em pacientes que fazem uso de Denosumabe (DNO). Este medicamento é indicado para tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa para prevenção de fraturas ósseas, possui um novo agente antirreabsortivo e não pertence à classe dos bisfosfonatos. O objetivo deste trabalho é investigar o resultado da interação medicamentosa do DNO com a ocorrência de osteonecrose nos maxilares. Foi realizada uma revisão bibliográfica selecionando um livro e onze artigos na língua portuguesa e inglesa nas bases de busca: PubMed, Scielo e Google Scholar, entre os anos 2018 a 2023. Por este estudo podemos concluir que o Denosumabe aumenta o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares, é dose-dependente e, embora não ocorra com muita frequência, os casos estudados relatam uma condição desfavorável de prognóstico por não ser autolimitante, podendo levar a complicações mais severas para o paciente.

Palavras-chave: Osteonecrose, Denosumabe, Metabolismo ósseo.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde – Odontologia.

Introdução

A Osteonecrose é caracterizada pela destruição do tecido ósseo por meio de um processo de necrose que pode ser causada por vários fatores, entre eles a induzida por medicações. Na odontologia, esta complicação tem se tornado evidente quando procedimentos cirúrgicos invasivos são realizados em pacientes usuários de medicações antirreabsortivas, como medicações a base de bisfosfonatos e imunossupressores como o Denosumabe (ANDRADE *et al.*, 2014).

O Denosumabe (DNO) é um novo antirreabsortivo indicado para tratamento de mulheres que apresentam osteoporose pós menopausa, insuficiência renal e doenças autoimunes como artrite. O uso desta medicação pode interferir no reparo ósseo intrabucal, levando ao risco da necrose óssea (HELLSTEIN *et al.*, 2011).

A associação do DNO com a osteonecrose é causada pela diminuição da remodelação óssea mediada pelos osteoclastos. Esta complicação se dá pela interação medicamentosa que atua na redução do tempo de vida útil e da função dos osteoclastos, responsáveis pela ativação do processo de reabsorção óssea e liberação de citocinas que iniciam o processo de formação óssea através dos osteoblastos (ANDRADE *et al.*, 2014).

O objetivo deste trabalho é investigar o resultado da interação medicamentosa do Denosumabe com a ocorrência de osteonecrose nos maxilares.

Metodologia

Para a seleção dos artigos, foi realizada uma pesquisa nas bases de busca: PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos em institutos nacionais de saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Google Scholar indexados entre o período de 2018 a 2023. Os descritores foram consultados por meio do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo utilizados: "osteonecrose", "denosumabe", "metabolismo ósseo" em português e inglês. A escolha dos artigos foi baseada na leitura do título e do resumo e sua relevância para o estudo. Artigos que apresentavam osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos mas sem relação com Denosumabe foram

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

excluídos. A estratégia de busca resultou em um total de 11 artigos e 1 livro diretamente relacionados ao tema, publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas.

Resultados

A estratégia de busca resultou em um total de 10 artigos diretamente relacionados ao tema. A compilação dos dados é descrita na Tabela 1.

Tabela 1- Dados bibliográficos dos achados acerca da osteonecrose induzida por Denosumabe.

Autor	Metodologia	Conclusão
WICK <i>et al.</i> (2021)	Estudo realizado com cento e vinte e oito pacientes recebendo Denosumabe (DNO) e divididos em três grupos: grupo 1 – 40 pessoas recebendo DNO com ausência de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ); grupo 2 - 46 pessoas recebendo DNO com presença de MRONJ; e grupo 3 - recebendo DNO e Bisfosfonatos (BF) sequencialmente e com presença de MRONJ.	A presença de câncer, tratamento quimioterápico, dosagem de DNO e afecções orais, bem como diabetes mellitus e hipertensão arterial aumentam os riscos de osteonecrose em pacientes tratados com DNO e a troca de medicação não interferiu nos resultados.
BEAUDOUIN <i>et al.</i> (2021)	Descreveram o acompanhamento de 251 pacientes recebendo 120 mg de Denosumabe, sem histórico pregresso de uso de bisfosfonatos e denosumabe e com consultas odontológicas periódicas pré-tratamento e a cada 4 meses após início do uso.	Um acompanhamento odontológico regular com uma frequência de 3 vezes ao ano podem ajudar a prevenir e tratar precocemente a MRONJ.
JUNG <i>et al.</i> (2022)	Analisado, durante o período de 2016 a 2020, a ocorrência de MRONJ em 98 pacientes que realizaram procedimentos odontológicos invasivos enquanto eram submetidos a Denosumabe	A MRONJ pode se apresentar como uma inflamação crônica independente de procedimento odontológico anterior e para prevenção de MRONJ é necessário realizar tratamento odontológico previamente ao início do uso de Denosumabe.
DUNPHY <i>et al.</i> (2020)	Relato de caso de uma mulher de 73 anos com câncer de mama metastático e osteonecrose de mandíbula e maxila após tratamento com ácido zoledrônico e denosumab por via venosa.	Estratégias como diminuição da dose, quando possível, e atendimento odontológico prévio ao tratamento podem ser adotadas a fim de reduzir o risco de desenvolvimento da MRONJ e é relevante que os médicos conheçam os prejuízos e o impacto da MRONJ na qualidade de vida dos pacientes.
MIHAYLOVA, ALEKSIEV E UGRINOV (2018)	Relato de caso de osteonecrose associada ao uso de Denosumabe em uma mulher de 69 anos realizando tratamento para osteoporose.	Os cirurgiões-dentistas precisam estar atualizados sobre as abordagens de tratamento, como prevenção, bochechos, uso de antibióticos, debridamento conservador e evitar procedimentos cirúrgicos

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

invasivos.

DANTAS E SILVA (2022)	Ação do Denosumabe e a relevância da atuação do cirurgião-dentista no manejo das complicações.	Uma anamnese minuciosa e exame prévio são imprescindíveis para identificar as patologias de base e medicamentos em uso pelo paciente e, assim, identificar fatores de risco. Ressaltam que em todos os casos deve se orientar sobre higiene bucal e realizar os procedimentos odontológicos necessários previamente ao uso de DNO.
VOSS <i>et al.</i> (2018)	O estudo avaliou 52 pacientes com osteonecrose associada a medicamentos.	Novos estudos são indicados para avaliar a eficácia do tratamento em monoterapia com Denosumabe para osteoporose e verificar se esse tratamento é capaz de reduzir os índices de ONM.
EVERTS-GRABER <i>et al.</i> (2022)	Estudo realizado de janeiro de 2015 a setembro de 2019, no qual 3068 pacientes foram tratados com bisfosfonatos ou Denosumabe, sendo 89% mulheres de 63 a 76 anos.	O uso de bisfosfonatos anteriormente ao Denosumabe aumentam o risco de desenvolver osteonecrose
COLELLA <i>et al.</i> (2023)	Avaliou 427 pacientes utilizando DNO para tratar osteoporose submetidos a exodontias durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2021, confrontado com grupo controle sem uso do medicamento.	Pacientes em uso de Denosumabe apresentam, maiores taxas de ONM comparado aos índices de ONM em pacientes utilizando BFs orais (2,3% vs 0,3%), sendo 7,7 vezes maior o risco. Além disso, a quantidade de procedimentos invasivos e o retorno precoce do uso do Denosumabe aumentam o risco de desenvolver a osteonecrose.
ALMEIDA <i>et al.</i> (2021)	Revisão bibliográfica analisando 49 estudos a fim de comparar a eficácia dos tratamentos propostos e os benefícios de cada um.	Cirurgias invasivas obtém melhores resultados principalmente quando ligadas a terapia tecidual complementar e cirurgias conservadoras são indicadas a pacientes com doenças sistêmicas que impeçam as cirurgias maiores.

Fonte: o autor.

Discussão

É possível notar, por meio dos achados na literatura, que vários fatores contribuem para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (ONM), como a presença de câncer, tratamentos quimioterápicos, a dosagem de Denosumabe, afecções orais, bem como diabetes mellitus e hipertensão arterial (Wick *et al.*, 2021). Associado a esses fatores, o uso de bisfosfonatos

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

previamente ao DNO aumenta significativamente o risco de desenvolver osteonecrose (EVERTS-GRABER *et al.*, 2022).

Como demonstrado anteriormente por Colella *et al.* (2023), os pacientes que utilizam Denosumabe apresentam maiores taxas de ONM em comparação aos pacientes que utilizam bisfosfonatos orais, sendo que o risco de osteonecrose é 7,7 vezes maior com o uso de DNO. Do mesmo modo, o retorno precoce do tratamento após procedimentos também aumenta este risco.

Os autores destacam que um acompanhamento odontológico regular, com uma frequência de 3 vezes ao ano, pode ajudar a prevenir e tratar precocemente a osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos (MRONJ) (Beaudouin *et al.*, 2021). Realizar uma anamnese minuciosa e tratamento odontológico antes do início do uso de Denosumabe, bem como a diminuição da dose, quando possível, também são recomendados para minimizar o risco de desenvolvimento da MRONJ (JUNG *et al.*, 2022; DUNPHY *et al.*, 2020).

Diante dessas conclusões, é fundamental que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos, sendo importante destacar a relevância do acompanhamento odontológico regular e da realização de uma anamnese minuciosa e dos procedimentos necessários antes do início do uso de Denosumabe, bem como a importância de abordagens conservadoras no tratamento da MRONJ.

Conclusão

Concluímos que o Denosumabe aumenta o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares e é dose-dependente, e, embora não ocorra com muita frequência, os casos estudados relatam uma condição desfavorável de prognóstico por não ser auto limitante, podendo levar a complicações mais severas para o paciente.

Referências

ALMEIDA, A. C. et al. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos** - revisão de literatura - 2021. Research, Society and Development, v. 10, n. 2, e4210212168, 2021. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12168> > . Acesso em: 13 mai. 2023.

ANDRADE, Eduardo Dias de. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 3º ed. São Paulo: Artes Médicas Editora, 2014. p.232 e 233.

BEAUDOUIN, S. et al. **Jaw osteonecrosis in patients treated with Denosumab 120 mg with regular dental monitoring: 4-year retrospective study** – 2021. Journal of Oral Medicine and Oral Surgery. Disponível em: <<https://doi.org/10.1051/mbcb/2021035>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

COLELLA, A. et al. **What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis?** – 2023. J Oral Maxillofac Surg. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.10.014> > . Acesso em: 26 mai. 2023.

DANTAS, R. C. M; SILVA, A. S. **Denosumabe e osteonecrose dos maxilares: o que o cirurgião-dentista precisa saber?** – 2022. Revista Ciência Plural, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 1–19, 2022. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/29053>>. Acesso em: 26 mai. 2023.

DUNPHY, L. et al. **Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla** – 2020. BMJ Case Rep. Disponível em: <[doi:10.1136/bcr-2018-224455](https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224455)>. Acesso em: 10 mai. 2023.

EVERTS-GRABER J. et al. **Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis** – 2021. Disponível em: < Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis -

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Everts-Graber - 2022 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library>. Acesso em: 10 mai. 2023.

HELLSTEIN J.W. et al. **Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs.** J Am Dent Assoc. 2011;142(11):1243-51.

JUNG, S. et al. **A 5-year retrospective cohort study of Denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients** – 2022. Nature portfolio. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-11615-9>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

MIHAYLOVA, Z; ALEKSIEV, E; UGRINOV, R; **Denosumab-related osteonecrosis of the jaw in a patient with osteoporosis: case report** - 2018. International Journal of Medical Science and Clinical Invention, vol. 5, Issue 11, November, 2018. Disponível em: < DOI:10.18535/ijmsci/v5i11.03>. Acesso em: 10 mai. 2023.

VOSS P. J; et al. **Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to Denosumab treatment for osteoporosis.** Odontology - 2018; 106(4):469-480. Disponível em: <[10.1007/s10266-018-0362-5](https://doi.org/10.1007/s10266-018-0362-5)>. Acesso em: 27 de mai. 2023.

WICK, A. et al. **Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with Denosumab** – 2021. Clinical Oral Investigations (2022) Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00784-021-04261-4>>. Acesso em: 07 mai. 2023.

Agradecimentos

Gostaríamos de aproveitar esta oportunidade para expressar nossa sincera gratidão ao nosso orientador Fabio S. Matuda, pelo seu apoio inestimável, orientação profissional e dedicação ao longo deste projeto de pesquisa. Também gostaríamos de agradecer à nossa família pelo constante encorajamento e suporte emocional. Sem o apoio deles, não teríamos alcançado esse resultado. Estamos verdadeiramente gratos por ter pessoas tão incríveis ao nosso lado.