



# ciência plural

## **DENOSUMABE E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA PRECISA SABER?**

*Denosumab and osteonecrosis of the jaws: what does the dental surgeon need to know?*

*Denosumab y osteonecrosis de mandíbulas: ¿qué necesita saber el cirujano dental?*

**Rebeca Carolina Moraes Dantas** • Cirurgiã-dentista do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano • Docente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus • E-mail: drarebecadantas@gmail.com

**Aline Santos da Silva** • Discente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus • Centro de Ensino Superior • Ilhéus/Bahia • E-mail: a.line15@hotmail.com

**Autora correspondente:**

**Rebeca Carolina Moraes Dantas** • E-mail: drarebecadantas@gmail.com

Submetido: 31/05/2022

Aprovado: 30/09/2022

## RESUMO

**Introdução:** O Denosumabe é um fármaco antirreabsortivo indicado para o tratamento de osteoporose e doenças ósseas metastáticas. O seu uso está associado ao desenvolvimento de reações adversas em diferentes órgãos, como a osteonecrose dos maxilares, que é o evento adverso de interesse odontológico. **Objetivo:** Realizar um levantamento bibliográfico sobre o mecanismo de ação do Denosumabe no tecido ósseo e destacar a importância do cirurgião-dentista na prevenção, no diagnóstico e tratamento da osteonecrose nos maxilares. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa elaborada em duas etapas: inicialmente realizou-se uma busca de artigos publicados entre os anos 2010 a 2022, sobre a osteonecrose em pacientes que fazem uso do Denosumabe nas plataformas de dados Pubmed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. Posteriormente, foi feita uma seleção de partes relevantes para a pesquisa, uma leitura analítica e a organização das informações coletadas pertinentes a cada tópico da pesquisa. **Resultados:** O Denosumabe inibe a ligação da citocina RANKL ao seu receptor RANK, tal mecanismo de ação reduz o processo de reabsorção óssea excessiva. As osteonecroses podem apresentar-se em diferentes níveis de estadiamento e caracterizam-se como área de exposição óssea necrótica na região maxilofacial, permanecendo por mais de oito semanas e sem histórico de radioterapia ou doença metastática evidentes nos maxilares. Alguns fatores predisõem o desenvolvimento das osteonecroses, entre eles: procedimentos odontológicos cirúrgicos. Ainda não existe um protocolo de tratamento definitivo, entretanto, modalidades terapêuticas coadjuvantes são administradas de acordo com a condição clínica do paciente. **Conclusões:** O exame clínico deve ser minucioso, atentando-se a qualquer alteração na cavidade bucal, às doenças preexistentes e às medicações utilizadas pelo paciente. Em todos os casos deve-se, realizar orientações de higiene oral e adequação do meio bucal previamente ao tratamento oncológico e ao uso de drogas antirreabsortivas.

**Palavras-Chave:** Osteonecrose; Denosumabe; Maxilares; Neoplasias; Osteoporose

## ABSTRACT

**Introduction:** Denosumab is an antiresorptive drug indicated for the treatment of osteoporosis and metastatic bone diseases. Its use is associated with the development of adverse reactions in different organs, such as osteonecrosis of the jaws, which is an adverse event of dental interest. **Objective:** Conduct a bibliographic survey on the mechanism of action of Denosumab in bone tissue and to highlight the importance of the dentist in the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis in the jaws. **Methodology:** This is an integrative review carried out in two stages: initially, a search was carried out for articles published between the years 2010 to 2022, on osteonecrosis in patients using Denosumab in the data platforms Pubmed, Scielo and Virtual Health Library (BVS). Subsequently, a selection of relevant parts for the research was made, an analytical reading and the organization of the collected information pertinent to each research theme was carried out. **Results:** The Denosumab inhibits the binding of the RANKL cytokine to its RANK receptor, this mechanism of action reduces the

process of excessive bone resorption. Osteonecrosis can present at different staging levels and are characterized as an area of necrotic bone exposure in the maxillofacial region, lasting for more than eight weeks and without a history of radiotherapy or evident metastatic disease in the jaws. Some factors predispose the development of osteonecrosis, including: surgical dental procedures. There is still no definitive treatment protocol, however, supporting therapeutic modalities are administered according to the patient's clinical condition. **Conclusions:** The clinical examination must be thorough, paying attention to any changes in the oral cavity, pre existing diseases and medications used by the patient. In all cases, guidelines on oral hygiene and adequacy of the oral environment should be carried out prior to oncological treatment and the use of antiresorptive drugs.

**Keywords:** Osteonecrosis; Denosumab; Jaws Neoplasms; Osteoporosis

## RESUMEN

**Introducción:** Denosumab es un fármaco antirresortivo indicado para el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades óseas metastásicas. Su uso está asociado al desarrollo de reacciones adversas en diferentes órganos, como la osteonecrosis de los maxilares, que es un evento adverso de interés odontológico. **Objetivo:** Realizar un levantamiento bibliográfico sobre el mecanismo de acción de Denosumab en el tejido óseo y resaltar la importancia del odontólogo en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteonecrosis en los maxilares. **Metodología:** Esta es una revisión integradora realizada en dos etapas: inicialmente se realizó una búsqueda de artículos publicados entre los años 2010 a 2022, sobre osteonecrosis en pacientes usuarios de Denosumab en las plataformas Pubmed, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Posteriormente, se realizó una selección de partes relevantes para la investigación, se realizó una lectura analítica y la organización de la información recolectada relevante para cada tema de investigación. **Resultados:** Denosumab inhibe la unión de la citoquina RANKL a su receptor RANK, este mecanismo de acción reduce el proceso de reabsorción ósea excesiva. La osteonecrosis puede presentarse en diferentes niveles de estadificación y se caracterizan por un área de exposición ósea necrótica en la región maxilofacial, con una duración mayor a ocho semanas y sin antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica evidente en los maxilares. Algunos factores predisponen al desarrollo de osteonecrosis, entre ellos: procedimientos quirúrgicos dentales. Aún no existe un protocolo de tratamiento definitivo, sin embargo, se administran modalidades terapéuticas de apoyo de acuerdo a la condición clínica del paciente. **Conclusiones:** El examen clínico debe ser minucioso, prestando atención a cualquier cambio en la cavidad bucal, enfermedades preexistentes y medicamentos utilizados por el paciente. En todos los casos se deben realizar pautas de higiene bucal y adecuación del medio bucal previo al tratamiento oncológico y al uso de fármacos antirresortivos.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; Denosumab; Mandíbulas Neoplasias; Osteoporosis

## Introdução

O Denosumabe é um anticorpo monoclonal humano, altamente específico na remodelação óssea e usado no tratamento de osteoporose e outras doenças relacionadas aos ossos. Os osteoblastos expressam na sua superfície uma proteína transmembranar conhecida como RANK-L, que interage com o receptor RANK presente na superfície dos pré-osteoclastos. Este fármaco se liga ao RANK-L, impedindo que este se ligue ao seu receptor RANK, inibindo reversivelmente a osteoclastogênese e reduzindo o processo excessivo de reabsorção óssea<sup>1,2</sup>.

O Denosumabe tem seu uso indicado em diversas situações, tais como na prevenção de dor óssea e fraturas secundárias a mieloma múltiplo ou metástases ósseas de tumores sólidos, tumor de células gigantes do osso, hipercalcemia de malignidade, mulheres na pós-menopausa com osteoporose de alto risco para fratura, bem como homens com osteoporose com alto risco de fratura, osteoporose induzida por glicocorticóides e perda óssea em pacientes com câncer de próstata e mama<sup>3,4,5</sup>.

Apesar do amplo espectro de atuação deste fármaco, o uso do Denosumabe pode contribuir para o desenvolvimento de reações adversas, com frequências e manifestações distintas, como exemplos: infecção do trato urinário, reação anafilática, hipocalcemia, desconforto abdominal, erupção cutânea e dor musculoesquelética<sup>3,4,5</sup>. Além disso, destacamos como principal evento adverso de interesse para a área odontológica a osteonecrose nos maxilares<sup>6,7</sup>.

A osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação caracteriza-se como uma grave alteração ao tecido ósseo causada por diversos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, entre eles os bisfosfanatos, bevacizumab, sunitinib, ziv-aflibercep<sup>8,9</sup>. De acordo com a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS)<sup>10</sup>, na sua última Position Paper, em 2014, a osteonecrose pode ser definida como uma lesão de osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extraoral, com duração superior a 8 semanas e sem histórico de radioterapia ou doença metastática evidentes nos ossos gnáticos.

As lesões de osteonecrose são caracterizadas por diferentes níveis de estadiamento, podendo apresentar uma variedade de sinais e sintomas e até mesmo ser assintomática<sup>10</sup>. O diagnóstico da osteonecrose é estabelecido através dos achados

clínicos, exames de imagens e histórico médico<sup>11</sup>. Apesar da baixa incidência, o risco de desenvolver a osteonecrose geralmente está relacionado às comorbidades sistêmicas, terapias concomitantes com corticosteroides, condição de saúde intraoral, tratamentos dentários invasivos, estilo de vida e fatores genéticos. Além disso, a dose, duração e frequência de exposição ao medicamento antirreabsortivo também devem ser considerados como fatores de risco<sup>12,13</sup>.

Ainda não está claro na literatura científica a relação entre a osteonecrose induzida pelo Denosumabe e a predisposição para os ossos maxilares, sendo incomum ocorrer em outra estrutura óssea<sup>14</sup>. Assim como, não há relatos na literatura de um tratamento específico para a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, sendo empregadas modalidades terapêuticas conservadoras ou invasivas coadjuvantes de acordo com o estadiamento do paciente<sup>15</sup>.

A partir disso, tornam-se indispensáveis às consultas odontológicas antes de iniciar a terapia medicamentosa para a adequação do meio bucal e manutenção da saúde oral do paciente<sup>12</sup>. Dessa forma, o presente estudo tem como finalidade revisar a literatura científica atual sobre o mecanismo de ação do Denosumabe no tecido ósseo e destacar a importância do cirurgião-dentista na prevenção, diagnóstico e tratamento da osteonecrose nos maxilares.

## Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão integrativa elaborado nas seguintes etapas: inicialmente foi realizada uma busca sistemática de artigos, publicados entre os anos 2010 a 2022, pois o medicamento Denosumabe foi aprovado e registrado pela Agência europeia de medicamentos (EMA) em 26/05/2010, sob o número EMEA/H/C/001120. Três bases de dados eletrônicas Pubmed, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) foram utilizadas para pesquisar artigos relevantes ao tema e, além destas plataformas de pesquisas, foram utilizados informativos sobre o medicamento elaborados pela agência europeia de medicamentos (EMA). Os descritores para a busca textual foram os seguintes: Osteonecrose, Denosumabe, Maxilares, Neoplasias e Osteoporose. Com o objetivo de alcançar maior número de

artigos, também foram utilizados, nas plataformas eletrônicas, os mesmos descritores na língua inglesa: Osteonecrosis, Denosumab, Jaws, Neoplasms, Osteoporosis.

As combinações das palavras-chaves e de termos controlados (MESH) foram utilizadas da seguinte forma, com o objetivo de identificar registros relevantes para este estudo: “Osteonecrosis” OR “Bone Necroses” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” AND “Denosumab” OR “Prolia” AND “Jaws” OR “Oral and Maxillofacial Surgeons” OR “Maxillary Fractures” AND “Neoplasms” OR “Breast Carcinoma In Situ” OR “Tumor” AND “Osteoporosis” OR “Bone Loss” OR “Postmenopausal”.

Inicialmente foram selecionados 32 artigos de acordo com os descritores para a elaboração desta pesquisa, sendo 23 na base de dados da Pubmed, e 1 na plataforma Scielo, 6 na BVS e 2 artigos relacionados a descrição do medicamento elaborado pela agência europeia de medicamentos.

Utilizou-se como critérios de inclusão a seleção de artigos publicados em Inglês e Português, artigos de pesquisa original e casos clínicos sobre o tema proposto. Além disso, foram excluídos do estudo artigo em duplicata nas diferentes bases de dados, artigos que não se referiam ao tema de acordo com os descritores selecionados, as cartas ao editor, os artigos de opinião, revisão de literatura e os trabalhos experimentais.

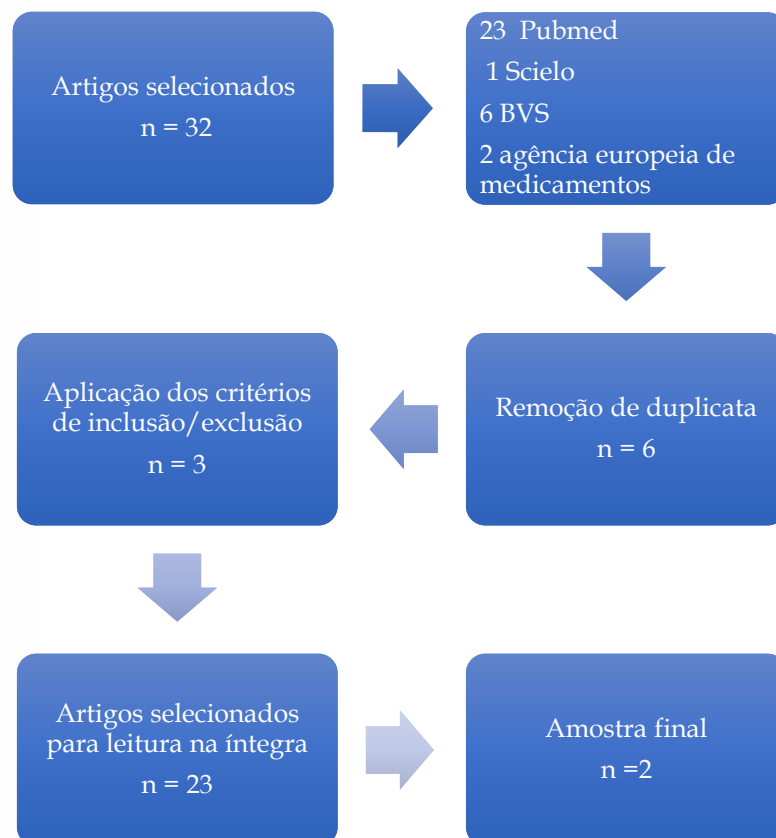
Em seguida, foram excluídos os artigos pelo título, pelo resumo e pelo texto completo após uma leitura dos artigos na íntegra. Por fim, foram organizadas as informações coletadas pertinentes a cada tópico da pesquisa, de modo que permitiu a obtenção de resultados e uma análise descritiva dos dados.

## Resultados

De acordo com a metodologia descrita, a busca inicial resultou em 32 artigos, sendo que 6 trabalhos foram removidos, pois estavam em duplicata. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 3 pesquisas foram eliminadas deste estudo. Em seguida, foram selecionados 23 artigos para leitura completa e a amostra final desta revisão foi constituída por 2 artigos, sendo 1 relato de caso e outro um estudo retrospectivo multicêntrico, cujo objetivo principal foi avaliar as características

clínicas, evolução, fator de risco mais comum e as abordagens terapêuticas que levaram a resolução completa das lesões de osteonecrose associadas ao uso do Denosumabe. O fluxograma com as estratégias de busca para elaboração deste estudo e os resultados com a amostra final estão interpretados e apresentados, respectivamente, na figura 1 e no quadro 1.

Figura 1. Fluxograma das estratégias de busca para elaboração deste estudo. Itabuna-BA, 2022.



Quadro 1. Descrição dos dados dos artigos que compõem a amostra. Itabuna-BA, 2022

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados	Conclusão
T Hasegawa et al . 2018	Osteonecrose da mandíbula relacionada ao denosumabe: um estudo retrospectivo	Avaliar os fatores de risco para osteonecrose em pacientes com câncer que receberam altas doses de denosumabe ou bisfosfanatos.	Constataram que amputação radicular, terapia imunossupressora, extração de dentes mandibulares, extração de dentes com inflamação pré-existente e tratamento com antirreabsortivos maior duração ( $\geq 8$ meses) de alta dose foram todos significativamente associados com osteonecrose.	A extração dentária não deve necessariamente ser adiada em pacientes com câncer. A eficácia de uma pausa de medicamentos de curto prazo não foi confirmada, pois as férias de medicamentos não tiveram impacto significativo na incidência de osteonecrose. A extração do dente pode ser aceitável durante a terapia com altas doses de BMA até 8 meses após o início.
Duininck, J.M. et al. 2018	Maxillary osteonecrosis after denosumab treatment	Relatar processo de cicatrização deficiente após múltiplas extrações dentoalveolar em paciente em uso de Denosumabe.	Foram observados vários locais de osso necrótico exposto com secreção purulenta, e possível fratura de Le Fort 1 na maxila.	O tratamento consistiu em administração intravenosa de antibióticos com sequestrectomia consecutiva da maxila sob anestesia geral.



## Discussão

### Mecanismo de Ação do Denosumabe

A descoberta das citocinas RANK e RANK-L e o seu papel na osteoclastogênese levaram ao desenvolvimento do Denosumabe, um fármaco antirreabsortivo que apresenta um mecanismo de ação altamente específico. Os osteoblastos expressam na sua superfície uma proteína transmembranar conhecida como RANK-L que interage com o receptor RANK presente na superfície dos pré-osteoclastos. O fármaco se liga ao RANK-L impedindo que este se ligue ao seu receptor RANK. Essa ligação inibi, reversivelmente, a sobrevivência, diferenciação e atividade dos osteoclastos e, portanto reduz o processo excessivo de reabsorção óssea<sup>16</sup>.

### Propriedades Farmacocinéticas

De acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2021)<sup>3,4</sup>, o Denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) produzido a partir de um linha de células de mamíferos (células de ovário de hamster) por tecnologia de DNA recombinante. Diante disso, tal fármaco é removido do organismo por meio de uma via de eliminação de imunoglobulina através do sistema reticuloendotelial. Uma vez que os anticorpos monoclonais não são eliminados através das vias metabólicas hepáticas, a farmacocinética da droga não é afetada em pacientes com insuficiência hepática<sup>18</sup>. Portanto, o torna menos nefrotóxico sendo, possivelmente, a droga de escolha para pacientes renais ou doenças com propensão à disfunção renal, como câncer de células renais e câncer de próstata<sup>1</sup>.

A biodisponibilidade do Denosumabe subcutâneo é de 62% e as concentrações séricas foram detectáveis 1 hora após uma única dose do medicamento<sup>17</sup>. Em comparação com os bisfosfanatos, os inibidores do ligante RANK não se ligam ao tecido ósseo, seus efeitos na remodelação óssea permanecem por 6 meses após a interrupção do tratamento e no máximo a meia vida é de 32 dias, enquanto que a meia vida dos bisfosfanatos são de 10 anos<sup>1,10</sup>.

### Indicação e Contra-Indicação

O Denosumab é o princípio ativo encontrado comercialmente como Prolia® e Xgeva®. A forma Prolia® é apresentada em dose de 60mg/ml que deve ser

administrado de 6 em 6 meses e Xgeva® está disponível na concentração de 120mg/ml administrado mensalmente em ambiente intra-hospitalar. Ambas as concentrações devem ser aplicadas por injeção única via subcutânea na coxa, abdômen ou na região posterior do braço<sup>5,14</sup>.

O Denosumabe foi aprovado para o gerenciamento de patologias ósseas induzidas pelas atividades osteoclásticas. A forma Prolia® quando administrado reduz o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, em homens com câncer de próstata associada à ablação hormonal e em pacientes submetidos a tratamento da perda óssea associada a terapêutica adrenocorticosteroide sistêmica<sup>3</sup>. O fármaco Xgeva®, promove a prevenção de eventos relacionado ao esqueleto (fraturas patológicas, radiação óssea, compressão medular ou cirurgia óssea) em adultos com doenças ósseas malignas avançadas e para tratamento de adultos e de adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso irressecável<sup>4</sup>.

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (2021)<sup>3,4</sup>, ambas as formas não devem ser utilizadas em pacientes que tem hipersensibilidade as substâncias ativas que compõe a droga, pacientes com predisposição à hipocalcemia e em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

### Efeitos adversos

As reações adversas identificadas nos ensaios clínicos e na experiência de pós-comercialização com Prolia® e Xgeva® respectivamente, são apresentadas abaixo nos quadros 2 e 3.

Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas : muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2: Reações adversas de ensaios clínicos de fase II e III em doentes com osteoporose e com câncer da mama ou da próstata a receber terapêutica de ablação hormonal; e/ou de notificações espontâneas.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes	Infeção do trato urinário Infeção das vias respiratórias superiores Diverticulite <sup>1</sup> Celulite <sup>1</sup> Infeção do ouvido
Doenças do sistema imunitário	Raros Raros	Hipersensibilidade ao medicamento <sup>1</sup> Reação anafilática <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Hipocalcemia <sup>1</sup>
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Ciática
Doenças gastrointestinais	Frequentes Frequentes	Obstipação Desconforto abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Muito raros	Erupção cutânea Eczema Alopécia Erupções medicamentosas liquenóides <sup>1</sup> Vasculite por hipersensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Muito frequentes Raros Raros Desconhecido	Dor nas extremidades Dor musculoesquelética <sup>1</sup> Osteonecrose da mandíbula <sup>1</sup> Fraturas atípicas do fêmur <sup>1</sup> Osteonecrose do canal auditivo externo <sup>2</sup>

Fonte: Agência Europeia de Medicamentos

Quadro 3. Descreve as reações adversas notificadas em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo, mieloma múltiplo, ou com tumor de células gigantes do osso.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	Frequente	Nova neoplasia maligna primária <sup>1</sup>
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade a fármacos <sup>1</sup>
	Raros	Reação anafilática <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipocalcemia <sup>1,2</sup>
	Frequentes	Hipofosfatemia
	Pouco frequentes	Hipercalemia após descontinuação do tratamento em doentes com tumor de células gigantes do osso <sup>3</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Extração dentária
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperidrose
	Pouco frequentes	Erupções medicamentosas liquenóides <sup>1</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética <sup>1</sup>
	Frequentes	Osteonecrose da mandíbula <sup>1</sup>
	Pouco frequentes	Fratura atípica do fêmur <sup>1</sup>
	Desconhecido	Osteonecrose do canal auditivo externo <sup>3,4</sup>

Fonte: Agência Europeia de Medicamentos

## Osteonecrose

A Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (AAOMS) na sua última Position Paper, de 2014, caracteriza a osteonecrose como lesão de osso exposto ou fístula que persistiu por mais de oito semanas em pacientes submetidos a tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos e sem histórico de radioterapia ou doença metastática evidentes nos maxilares. De acordo com as características desta patologia foi elaborado um sistema de estadiamento a fim de direcionar as diretrizes de tratamento, em pacientes que usam medicamentos antirreabsortivos<sup>10</sup>. O quadro 4 mostra as manifestações clínicas e alterações radiográficas e as medidas de tratamento em cada estágio da doença.

Quadro 4. Descreve o sistema de estadiamento, que caracteriza as lesões de osteonecrose.

Estadiamento	Características Clínicas	Achados radiográficos	Tratamento
<b>Paciente em risco</b>	Não apresenta osso necrótico aparente e encontra-se assintomático	Sem evidências de alterações radiográficas.	Nenhum tratamento é indicado. Entretanto, o paciente deve ser orientado sobre a importância da higiene bucal.
<b>Estágio 0</b>	Sem evidências de necrose óssea, mas apresenta sintomas inespecíficos.	Reabsorção ou perda óssea alveolar, mudanças no padrão trabecular de tecido ósseo denso, regiões de osteosclerose, espessamento do espaço do ligamento periodontal.	Gerenciamento sistêmico, incluindo o uso de analgésicos e antibióticos.
<b>Estágio 1</b>	Osso exposto e necrótico, ou fístula que sonda o osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.	Apresentam achados radiográficos mencionados no estágio 0 localizados na região do osso alveolar.	Recomendar o uso de enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral, orientação de higiene oral e nenhum tratamento cirúrgico imediato é requerido.
<b>Estágio 2</b>	Osso exposto e necrótico, ou fístulas que sondam o osso, com evidência de infecção, dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem.	Apresentam achados radiográficos mencionados no estágio 0 localizados na região do osso alveolar.	Uso de enxaguatório bucal antibacteriano associado com terapia antibiótica, controle da dor e desbridamento para aliviar a irritação dos

<b>Estágio 3</b>	Além das características do estágio 2 o paciente apresenta um ou mais das seguintes características: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar, fratura patológica, fistula extra-oral, comunicação oral antral ou oral nasal, osteólise estendendo-se até a borda inferior do mandíbula ou assoalho do seio nasal.	Apresentam achados radiográficos mencionados no estágio 0 localizados na região do osso alveolar.	tecidos moles e controle da infecção.  Colutório antibacteriano, desbridamento incluindo ressecção cirúrgica e antibioticoterapia para palição de longo prazo da infecção e da dor.
------------------	---	---	---

Fonte: adaptado de RUGGIERO et al., 2014

Não há relatos na literatura de um tratamento específico para osteonecrose, entretanto o cirurgião-dentista pode optar por modalidades terapêuticas conservadoras ou invasivas coadjuvantes de acordo com as características clínicas apresentada pelo paciente. Diante disso, a Associação Americana de Cirurgias Oral e Maxilofacial (AAOMS) recomenda as abordagens de tratamento que foram elaboradas por Ruggiero et al. (2014)<sup>10</sup>, conforme apresentadas no quadro 4.

Além destas recomendações terapêuticas, há relatos de estratégias de tratamento complementares e eficazes usadas nos últimos 10 anos, tais como: antibioticoterapia, cirurgias ressectivas, oxigenação hiperbárica, debridamento não cirúrgico, óleo ozonizado, pentoxifilina e tocoferol, plasma rico em plaquetas, terapia fotodinâmica e terapia a laser de baixa intensidade<sup>18,19</sup>.

Ainda são necessários ensaios clínicos e estudos que justifiquem a osteonecrose induzida pelo Denosumabe ter predisposição diferencial para os maxilares, sendo incomum ocorrer em outra estrutura óssea. Entretanto, a principal justificativa é o aumento na taxa de remodelação óssea nos maxilares em comparação com outros ossos no esqueleto. A literatura relata outras hipóteses no qual incluem: o osso mandibular separado da cavidade bucal por uma camada delgada de mucosa, microtraumas constante, remodelação óssea alterada, procedimentos odontológicos invasivos como a cirurgia dentoalveolar, inibição da angiogênese, supressão da imunidade inata ou adquirida e deficiência de vitamina D<sup>14,15</sup>.

Após a aprovação e comercialização do Denosumabe em 2010, o número de casos relatados de osteonecrose vem aumentando de forma cumulativa. Segundo um estudo realizado por Egloff-Juras et al (2017)<sup>14</sup>, a incidência de osteonecrose aumenta com a duração do acompanhamento: 3% em 1 ano, 7% em 2 anos e 8% a partir de 30 meses. Henry et al (2011)<sup>20</sup>, verificou-se que a incidência de osteonecrose nos maxilares ocorreu de forma cumulativa comparando o ácido zelodrônico com o Denosumabe respectivamente, 0,6% e 0,5% em 1 ano, 0,9% e 1,1% em 2 anos e 1,3% e 1,1% aos 3 anos.

Em um estudo clínico randomizado elaborado por Stopeck et al (2010)<sup>21</sup>, comparou a eficácia entre o Denosumabe e o Ácido Zoledrônico para prevenir ou retardar eventos relacionados ao esqueleto (SRE) em pacientes com câncer de mama metastático. Dentre os efeitos adversos relatados, a osteonecrose mandibular ocorreu com baixa frequência 2% com o uso do Denosumabe e 1,4% Ácido Zoledrônico.

### Diagnóstico e Métodos de Diagnóstico

O diagnóstico da osteonecrose é estabelecido através dos achados clínicos, exames de imagens apropriados e histórico médico<sup>11</sup>. Sinais e sintomas tais como dor, mobilidade dentária, inchaço da mucosa, eritema, ulceração e parestesia podem ocorrer antes do desenvolvimento da osteonecrose clinicamente detectável ou áreas de osso necrótico e exposto podem permanecer assintomáticas por períodos prolongados de semanas, meses ou até anos<sup>10</sup>.

Os exames de imagem, além de auxiliar na condução do tratamento são ferramentas indispensáveis para confirmação das hipóteses diagnósticas. Até o momento, nenhum sinal radiológico específico da doença pode ser definido, embora um volume crescente de evidências reconheça algumas características radiológicas inespecíficas associadas à osteonecrose medicamentosa<sup>1,11</sup>.

De forma geral, trata-se de uma doença óssea que acomete com frequência os tecidos moles, e, portanto requer métodos de imagem direcionados e de acordo com o estágio da doença, tais como radiografia panorâmica, tomografia computadorizada, em casos de diagnóstico duvidoso ressonância magnética, citilografia óssea, tomografia por emissão de pósitrons, Marcador de Telo-peptídeo de reticulação c-terminal-CTX e biopsia que permite distinguir entre uma doença maligna e osteonecrose<sup>11</sup>.

## Fatores de Risco

A maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura apresentava relação direta com fatores de risco sistêmicos e/ou locais. São eles: potência do medicamento, via de administração e doses cumulativas de terapêutica de reabsorção óssea, terapias concomitantes com corticosteroides, inibidores da angiogênese, quimioterapia, radioterapia para cabeça e pescoço, hipertireoidismo, condições cormórbidas, osteoporose, diálise, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos odontológicos invasivos, história de doença dentária, trauma na mucosa pelo uso próteses mal ajustadas, tabagismo, e idade avançada<sup>12</sup>.

De acordo com Hinchy et al (2013)<sup>15</sup>, intervenções dentárias invasivas, tais como, extrações dentárias, cirurgia periodontal e colocação de implantes osseointegrados são consideradas de alto risco para o desenvolvimento da osteonecrose, logo devem ser evitados e de baixo risco ou insignificante por exemplo profilaxia, restauração simples e tratamento endodôntico sem instrumentação agressiva.

A osteonecrose relacionado ao uso do Denosumabe é mais prevalente em locais de pós-cirurgia dentoalveolar<sup>6,7,22,23</sup>. Em alguns casos podem ser decorrentes de traumas, presença de doença periodontal não tratada ou de forma espontânea<sup>11</sup>.

## Medidas preventivas

O manejo dos pacientes com osteonecrose deve ser preventivo, sendo ideal realizar consultas odontológicas com o dentista experiente ou cirurgião bucomaxilofacial antes de iniciar o tratamento com antirreabsortivo. Durante as avaliações odontológicas, o profissional deve realizar exame clínico detalhado e minucioso atentando-se a qualquer alteração na região intra ou extraoral, avaliação de exames radiográficos, alertar o paciente do risco de desenvolver osteonecrose e dá importância de manter uma higiene oral adequada<sup>14</sup>.

Caso o paciente necessite de procedimentos odontológicos invasivos, os riscos e benefícios devem ser avaliados entre o cirurgião-dentista e o médico assistente. Tais procedimentos incluem: tratamento de lesões cáries extensas, extração de restos radiculares, dente não restauráveis, terceiros molares semi-incluso, impactados

associados com cistos odontogênicos, remoção de patologias periapicais, de tórus e exostoses<sup>15</sup>.

Os tratamentos permitidos em pacientes tratados com medicação antirreabsortivas são: eliminação de bordas cortantes nos dentes, raspagem e alisamento radicular, tratamento endodôntico, restaurações de rotina, colocação de coroas e pontes e uso de anestésias locais quando necessário, reembasamento ou até mesmo a confecção de uma nova peça protética. Entretanto, extrações dentárias, colocação de implantes e cirurgia oral que expõe ou manipula osso são procedimentos que devem ser evitados<sup>22</sup>.

Existem controvérsias e poucos suportes literários relacionados à suspensão do medicamento Denosumabe ou outro antirreabsortivo. Em 2011, o Conselho da Associação Dental Americana sobre assuntos científicos<sup>24</sup>, recomendou que pacientes submetidos à terapêutica medicamentosa com Denosumabe, poderiam continuar a terapia durante o tratamento odontológico invasivo. Em contrapartida, a Associação Americana de Cirurgias Oral e Maxilofacial (AAOMS) sugere a interrupção oral 3 meses antes e 3 meses após o procedimento cirúrgico a depender das condições sistêmicas apresentadas pelo paciente<sup>10</sup>.

De acordo com a “International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw”, procedimentos como limpeza, obturações e tratamento endodôntico devem ser realizados normalmente sem que haja a interrupção do tratamento. Recomenda também que as cirurgias dentárias devem ser concluídas e o hábito de fumar interrompido antes de iniciar o tratamento com Denosumabe em pacientes com câncer<sup>11</sup>.

Se o paciente desenvolver osteonecrose é recomendado que a terapia com drogas antirreabsortivas seja interrompida de acordo com o médico prescritor até a cicatrização completa do tecido mole<sup>14</sup>.

## Conclusões

Embora o número de casos de osteonecrose relatados como efeito adverso pelo uso do Denosumabe sejam considerados pequenos e acumulativos, quando ocorrem provocam graves distúrbios funcionais, mastigatórios e mudanças significativas na



qualidade de vida dos pacientes. Por esse motivo, é essencial o cirurgião-dentista buscar o conhecimento contínuo e atualizado sobre os critérios de diagnóstico e protocolos de tratamento.

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma patologia desafiadora, pois carece de respostas sobre sua etiopatologia, tratamento, e forma de prevenção. De acordo com a literatura atual, ainda não existe um tratamento definitivo, entretanto, o cirurgião-dentista pode utilizar diferentes abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas para amenizar o quadro patológico do paciente ou evitar futuras complicações e obter a reparação tecidual completa. A decisão sobre a melhor abordagem para o tratamento de pacientes com osteonecrose, sempre deve ser feita por uma equipe multidisciplinar considerando o estado geral do paciente e a relação de risco/benefício.

## Referências

1. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):369-84.
2. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology.* 2018 Oct 1;106(4):469-80
3. Agência europeia de medicamentos. Ema.europa.eu/en [Internet]. Resumo das características do medicamento, c2021-2022 [updated 2022 Jul 25; cited 2021 May 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proliaepar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proliaepar-product-information_pt.pdf)
4. Agência europeia de medicamentos. Ema.europa.eu/en [Internet]. Resumo das características do medicamento, c2021-2022 [updated 2022 Jul 25; cited 2021 May 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgevepar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgevepar-product-information_pt.pdf)
5. Scott LJ, Muir VJ. Denosumab: in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumours. *Drugs.* 2011;71(8):1059-69.
6. Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis.* 2016;22(4):324-9.
7. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018;46(9):1515-25.

8. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, Manon R, Villa A, Treister N, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):E81–7.
9. Vettori E, Pipinato G, Bussani R, Costantinides F, Nicolini V, et al. Therapeutic Approach in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Case Series of 3 Patients and State of the Art on Surgical Strategies. *J oral Maxillofac Res.* 2021;12(2).
10. 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.
11. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):1–15.
12. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8–24.
13. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2016 351. 2016;35(1):6–19.
14. 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.
15. Hinchey N V, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw - Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013;49(9):878–86.
16. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677–92.
17. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol.* 2014 ;85(2):226–33.
18. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F et al. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(8):930–5.
19. Duininck J.M, de Lange J, Rozema FR, Dubois L. Maxillary osteonecrosis after denosumab treatment. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde.* 2018; 125(12):653–657.
20. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1125–32.

21. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010 ;28(35):5132-9.
22. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015 May 1;43(4):510-4.
23. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis International.* 2018; 30(1):231-239
24. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *The Journal Of The American Dental Association.* 2011;142(11):1243-1251.