

Osteonecrose maxilar induzida por agentes antirreabsortivos: conceitos, epidemiologia e conhecimento de profissionais e usuários

Antiresorptive maxilar osteonecrosis: concepts, epidemiology and professionals and patients' knowledge

Letícia Fornel Barbosa , **Levi Saulo Rodrigues de Jesus** , **Valdinéia Maria Tognetti** , **Patricia Maria Wiziack Zago** 

Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: patricia.zago@usf.edu.br

Resumo: Introdução: Medicamentos chamados antirreabsortivos podem ser empregados como adjuvantes de tratamentos de enfermidades ósseas e/ou ósseas oncológicas, sendo os bisfosfonatos, inibidores de RANK-L e agentes antiangiogênicos as principais representantes da classe. Revisão: As três classes medicamentosas têm em comum a possibilidade de causarem, a partir de seu uso, um efeito adverso raro, mas de extrema morbidade denominado Osteonecrose Maxilar Induzida por Medicamentos (ONMIM). Devido ao uso cada vez mais difundido desses fármacos para o tratamento de diferentes enfermidades tumorais e ósseas, tem-se tornado cada vez mais importante o conhecimento da classe médica, odontológica e também leiga, representando os próprios pacientes, sobre a possibilidade da ocorrência de ONMIM. Muitos pacientes usuários de medicações antirreabsortivas não têm o conhecimento ou tampouco foram orientados pelos seus médicos sobre o risco de seus efeitos adversos; o que pode acarretar um tratamento odontológico inadvertido e no aparecimento da doença. Discussão: A prevenção antes do uso das medicações através de uma criteriosa avaliação da condição de saúde bucal e um elaborado plano de cuidados entre a equipe de oncologia e os dentistas, podem reduzir o risco de desenvolver a ONMIM. Considerações finais: Os profissionais da saúde devem assumir a responsabilidade de compartilhar seus conhecimentos com os pacientes e enfatizar a importância da prevenção por meio do acompanhamento odontológico. E que assim, o conhecimento e a conscientização podem minimizar a incidência da doença através de cuidados preventivos.

Palavras-chave: conservadores da densidade óssea, denosumabe, osteonecrose, osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonato, medicamentos antirreabsortivos, bisfosfonatos.

Abstract: Introduction: Medications called antiresorptives can be used as adjuvants in the treatment of bone and/or bone cancer diseases, with bisphosphonates, RANK-L inhibitors and antiangiogenic agents as the main representatives of the class. Review: The three drug classes have in common the possibility of causing, from their use, a rare adverse effect, but with extreme morbidity called Drug-Induced Maxillary Osteonecrosis (ONMIM). Due to the increasingly widespread use of these drugs for the treatment of different tumor and bone diseases, the knowledge of the medical, dental and also lay people, representing the patients themselves, about the possibility of the occurrence of ONMIM has become increasingly important. Many patients using antiresorptive medications do not have the knowledge or were not instructed by their physicians about the risk of their adverse effects; which can lead to inadvertent dental treatment and the onset of the disease. Discussion: Prevention before the use of medications through a careful assessment of the oral health condition and an elaborate plan of care between the oncology team and dentists, can reduce the risk of developing ONMIM. Final considerations: Health professionals must take responsibility for sharing their knowledge with patients and emphasize the importance of prevention through dental follow-up. And so, knowledge and awareness can minimize the incidence of the disease through preventive care.

Keywords: bone density conservation agents, denosumab, osteonecrosis, bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, antiresorptive medication, bisphosphonates.

Introdução

Uma diversidade de enfermidades ósseas está descrita na literatura. Os defeitos na reabsorção e deposição desse tecido estão relacionados a patologias específicas como Doença Óssea de Paget, mieloma múltiplo,

metástases ósseas osteolíticas e hipercalcemia maligna. Dentre as doenças oncológicas têm-se diferentes tipos de câncer (mama, próstata, pulmão, fígado entre outros) que podem ou não apresentar metástases ósseas.

Nessa situação, medicações chamadas antirreabsortivas podem ser empregadas como adjuvantes de tratamentos de enfermidades ósseas e/ou ósseas oncológicas, sendo os bisfosfonatos, inibidores de RANK-L e agentes antiangiogênicos as principais representantes da classe (Ruggiero et al., 2014).

Os bisfosfonatos são fármacos que modificam o mecanismo do tecido ósseo em diversos níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Em nível celular, eles recrutam os osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso, o que acarreta em diminuição da reabsorção óssea e assim a remodelação óssea fica comprometida (Brozoski et al., 2012).

Os inibidores de RANK-L correspondem a um anticorpo que impede a ligação da RANKL (proteína ativadora de osteoclastos) ao seu receptor nuclear, impedindo sua atividade osteoclástica. O principal exemplo da classe é o denosumabe (Anastasilakis et al., 2009).

Agentes antiangiogênicos são aqueles que controlam crescimento endotelial vascular ao atuarem no receptor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Esses medicamentos, como o bevacizumab têm propriedades antiangiogênicas favoráveis à restrição tumoral, mas podem também comprometer a integridade dos microvasos, promovendo lesões teciduais ósseas e dificuldades na ação do VEGF. Efeitos como esses, podem prejudicar a diferenciação celular e a função óssea e assim prejudicar o reparo tecidual devido a um trauma (Sivolella et al., 2013).

As três classes medicamentosas têm em comum a possibilidade de causarem, a partir de seu uso, um efeito adverso raro, mas de extrema morbidade denominado Osteonecrose Maxilar Induzida por Medicamentos (ONMIM) (Ruggiero et al., 2014). Primeiramente descrita em 2003 por Marx com o uso de bisfosfonatos, a ONMIM caracteriza-se clinicamente por exposição do osso necrótico em cavidade bucal persistente por mais de 8 semanas em paciente previamente tratado com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, e sem histórico de radioterapia ou lesão metastática evidente nos maxilares (Ruggiero et al., 2014). Entretanto, manifestações clínicas sem exposição óssea, como bolsa periodontal profunda, trismo, hipoestasia/dormência do lábio inferior e dor não odontogênica podem ser classificadas como ONMIM não exposta (Yoneda et al., 2017).

Não existe um tratamento efetivo para ONMIM até o presente momento. Muitas vezes os pacientes podem permanecer com as lesões osteonecroticas na cavidade bucal por anos ou até mesmo evoluírem para uma osteomielite (Ruggiero et al., 2014). Assim, o cirurgião-dentista deve atentar-se para o risco do desenvolvimento de lesões osteonecroticas maxilares em decorrência do uso das medicações antirreabsortivas, principalmente porque diferentes tipos de intervenção em cavidade bucal, como tratamentos endodônticos, exodontias ou a presença de processos infecciosos, como a doença periodontal, colocam o paciente em maior risco do desenvolvimento da lesão (Ruggiero et al., 2014)

Ao mesmo tempo, muitos pacientes usuários de medicações antirreabsortivas não têm o conhecimento ou tampouco foram orientados pelos seus médicos sobre o risco de seus efeitos adversos; o que pode acarretar em um tratamento odontológico inadvertido e no aparecimento de ONMIM.

Devido ao uso cada vez mais difundido desses fármacos para o tratamento de diferentes enfermidades tumorais e ósseas, tem-se tornado cada vez mais importante o conhecimento da classe médica, odontológica e também leiga, representando os próprios pacientes, sobre a possibilidade da ocorrência de ONMIM. Assim, seria possível a prevenção, controle e/ou diagnóstico em tempo hábil de uma doença ainda sem tratamento estabelecido.

Revisão

O levantamento bibliográfico utilizou as bases de dados PubMed, Medline e Google Acadêmico. As palavras-chave para pesquisa dos artigos foram: osteonecrose, antirreabsortivos, bisfosfonatos, denosumabe, conservadores da densidade óssea, osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos. Os artigos analisados incluíram o período estimado entre os anos 2009 e 2020.

Osteonecrose dos maxilares induzidas por medicações antirreabsortivas

De acordo com Ruggiero et al. (2014), a osteonecrose é considerada uma necrose avascular, sendo a inibição da angiogênese uma das principais hipóteses de sua etiologia, levando em consideração uma terapêutica com zoledronato. Entretanto, Aghaloo et al. (2011), mostra que a osteonecrose ocorre principalmente nos maxilares devido aos microtraumas causarem uma elevada taxa de remodelação óssea, já que a atividade osteoclástica está muito diminuída e o osso alveolar não pode ser reabsorvido, dessa forma, o osso é exposto em um ambiente rico em toxinas bacterianas, citocinas ou estresse oxidativo resultando em osteonecrose. O estadiamento da ONMIM está apresentado a seguir (Tabela 1):

Tabela 1. Estadiamento da osteonecrose maxilar induzida por medicamentos.

Estágio da ONMIM	Característica
Estágio de risco	Pacientes em tratamento com bisfosfonatos, sem exposição óssea aparente, assintomáticos;
Estágio 0	Ausência de exposições ósseas de alterações clínicas, mas com alterações radiográficas;
Estágio 1	Exposição óssea assintomática sem evidência de inflamação ou infecção;
Estágio 2	Exposição de tecido necrótico associado a dor, eritema, inflamação e infecção com ou sem drenagem de secreção purulenta;
Estágio 3	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, inflamação, infecção e com um ou mais sintomas como: exposição óssea além do processo alveolar associada a fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral ou buconasal, osteólise se estendendo para base da mandíbula ou assoalho do seio maxilar.

Fonte: Adaptado de Ruggiero et al. (2014).

Para o diagnóstico da ONMIM, três fatores devem coexistir: ter realizado ou estar em tratamento com bisfosfonatos ou antiangiogênicos, não ter histórico de radioterapia ou metástases nos maxilares e apresentar exposições ósseas, ou fístulas que persistam por mais de 8 semanas (Yarom et al., 2019). Shuster et al. (2019) compararam as características histopatológicas entre ONMIM, osteomielite e osteorradionecrose e obtiveram os seguintes resultados: não houve diferença entre os aspectos histológico dentre as lesões, logo se torna impossível diagnosticá-las somente através da análise microscópica, sendo necessário o complemento com exames de imagem análises clínicas e a história do paciente.

Medicamentos relacionados a ONMIM

Bisfosfonatos

Considerando os aspectos farmacológicos, os bisfosfonatos são divididos em nitrogenados e não nitrogenados e possui três gerações, que estão relacionadas com a potência do fármaco, a qual aumenta da primeira para a terceira geração. Os nitrogenados são: alendronato, incadronato, olpadronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato, e possuem maior afinidade por moléculas de cálcio circulantes ou do tecido ósseo, logo são mais potentes. Os não nitrogenados são: etidronato, clodronato e tiludronato (Moraes et al., 2013). Os bisfosfonatos intravenosos, são usados para regular condições que envolvem o tecido ósseo relacionadas ao câncer, como metástases ósseas, câncer de mama, próstata, pulmão e ainda, no tratamento de lesões líticas, como o mieloma múltiplo. Os medicamentos aplicados terapêuticamente por via oral, são usualmente utilizados no controle da osteoporose e osteopenia, doença de Paget e osteogênese imperfeita (Ruggiero et al., 2014).

Antiangiogênicos

Medicamentos antiangiogênicos são bloqueadores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), também conhecidos como anti-VEGF. Esse fator natural é o responsável pela formação de novos vasos sanguíneos, que quando se ligam as moléculas de sinalização, interrompem a cascata de sinalização da angiogênese. São representados pelos fármacos bevacizumabe, sirolimo, sunitinibe e sorafenibe. Eles são eficazes no tratamento de carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos, tumores gastrintestinais e outras doenças malignas com eficácia comprovada na sobrevivência desses pacientes (Ruggiero et al., 2014).

Inibidores do ligante de RANK (denosumabe)

O denosumabe foi descoberto através de camundongos transgênicos (xenomouse) compreendendo genes de imunoglobulina humana um anticorpo monoclonal. Age inibindo o receptor de RANKL a RANKL, dessa forma diminui a osteoclastogênese e a atividade de reabsorção óssea de osteoclastos maduros. Administrado

por via subcutânea esse fármaco inibe a formação, função e a sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo dessa forma a reabsorção óssea e aumentando a massa e a resistência dos ossos corticais e trabeculares, diminuindo o risco de fraturas vertebrais e de quadril em pacientes osteoporóticos, também apresenta eficácia na regulação das metástases ósseas (Ruggiero et al., 2014). Denosumabe não é indicado para tratar mieloma múltiplo, e diferentemente dos bisfosfonatos não possui afinidade com o osso o que faz seus efeitos diminuírem drasticamente após seis meses de cessado tratamento (Ruggiero et al., 2014).

Perfis de pacientes com tendência a desenvolver ONMIM

Os fatores de risco e comorbidades contribuintes no desenvolvimento de ONMIM incluem terapêutica medicamentosa com denosumabe, zoledronato, pamidronato, e o tempo do tratamento com estes fármacos, procedimentos odontológicos invasivos, higienização precária, diabetes melitus, próteses mal adaptadas, uso do cigarro, o local do câncer, quimioterapia, doença renal, uso de corticosteroides, gênero, raça, hipotireoidismo, etnia, terapia com eritropoietina e extremos de idade. Além desses fatores, a mandíbula está mais associada ao desenvolvimento da ONMIM por apresentar um tecido ósseo menos vascularizado (Ruggiero et al., 2014; Yarom et al., 2019). Segundo Kuroshima et al. (2019) a osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos pode ser desencadeada por intermédio de exodontia 61,7%, espontaneamente 14,8%, trauma protético 7,4%, cirurgia oral 7,2%, periodontite 5,0%, implantes 3,9%. Portanto, a prevenção antes do uso das medicações através de uma criteriosa avaliação da condição de saúde bucal com um cirurgião-dentista, orientação de higiene oral, exame odontológico completo, elaborar um plano de cuidados entre a equipe de oncologia e os dentistas, reduziram o risco de desenvolver ONMIM, pois, após a terapia com as medicações, os procedimentos cirúrgicos dentoalveolares não devem ser realizados, ou quando o benefício do procedimento sobrepor os riscos este deve ser feito com um profissional devidamente habilitado para tal procedimento, e acompanhar o paciente por um período de 6 a 8 semanas até a cicatrização local da mucosa (Yarom et al., 2019).

Em um estudo realizado em pacientes com câncer expostos a zoledronato ou denosumabe, a ocorrência de ONMIM foram, respectivamente 0,6% ou 0,5% em 1 ano, 0,9% ou 1,1% em 2 anos e 1,3% ou 1,1% em 3 anos, com estabilização dos riscos em relação ao denosumabe entre os anos 2 e 3. Os pacientes que receberam bisfosfonatos via oral no controle da osteoporose tiveram um aumento na prevalência de ONMIM de praticamente 0% no início para 0,21% após 4 anos aproximadamente. Os pacientes com câncer recebendo tratamento com medicações antirreabsortivas apresentaram prevalência 100 vezes maior no desenvolvimento de ONMIM do que os pacientes que recebem esses medicamentos para o tratamento de osteoporose (Ruggiero et al., 2014). Pacientes com polimorfismo de nucleotídeo único no gene RBMS3 (associado a densidade óssea e formação de colágeno) tinham 5,8 vezes mais probabilidade de desenvolver ONMIM (Nicoletti et al., 2012). No geral, os pacientes com câncer recebendo terapia antirreabsortiva, possuem o risco de desenvolver ONMIM expressivamente maior se comparado aos que estão em tratamento para osteoporose, independentemente do tipo de medicamento (Ruggiero et al., 2014). Além disso, a cirurgia dentoalveolar é um fator predisponente em 52% a 61% dos casos e a exodontia em pacientes com câncer tratados com zoledronato foi associada a um risco 16 vezes maior de ONMIM em comparação aqueles sem ONMIM (Ruggiero et al., 2014).

Epidemiologia

A ONMIM tende a ocorrer com maior prevalência na mandíbula (73%) do que na maxila (22,5%), e pode ocorrer nos dois ossos em 4,5% dos casos (Saad et al., 2012). Nos pacientes utilizando zoledronato, ibandronato ou pamidronato intravenoso, o uso de próteses está associado a um aumento de 2 vezes no risco de desenvolver ONMIM. Estima-se que de 1,6% a 14,8% dos pacientes submetidos a exodontia durante terapia com bisfosfonatos intravenoso para tratamento oncológico desenvolveram ONMIM (Ruggiero et al., 2014).

Dodson (2015), fazendo uma relação dos agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos ao risco de ONMIM, obteve os seguintes resultados: Nos pacientes expostos a medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas para tratamento de câncer, os riscos foram cerca de 1% variando entre 0,2% a 6,7%. Houve um declínio para 0,1% nos pacientes que estavam sendo tratados para osteoporose através de medicações antirreabsortivas. Em um estudo transversal, Lo et al. (2010) aponta que 0,1% dos pacientes expostos aos bisfosfonatos por via oral desenvolveram ONMIM.

Em uma revisão sistemática abrangendo 13.857 pacientes com uma variedade de neoplasias, Limones et al. (2020) concluiu que a incidência de ONMIM em pacientes com câncer tratados com denosumabe após um ano do emprego da medicação teve uma variação de 0,5 a 2,1%, após dois anos 1,1 a 3,0% e 1,3 a 3,2% após 3

anos. Os pacientes com câncer tratados com zoledronato a ocorrência de ONMIM obteve uma variação de 0,4 a 1,6% após um ano, 0,8 a 2,1% após dois anos e 1,0 a 2,3% após três anos. Aponta-se estatisticamente que houve diferenças consideráveis entre o denosumabe e o zoledronato no risco de desenvolver ONMIM após um, dois e três anos de terapêutica, porém não houve diferenças quando se trata do prognóstico destes pacientes.

Em outro estudo, Beuselink et al. (2012), aponta que 10% dos pacientes com carcinoma de células renais tratados com inibidores de tirosina quinase associado a bisfosfonatos tiveram ONMIM, e a associação dos fármacos melhoraram a eficácia do tratamento. A incidência de ONMIM no tratamento de câncer com pamidronato intravenoso foi de 3,2% a 5,0%, zoledronato intravenoso 1,0% a 8,0% e denosumabe subcutâneo 0,7% a 6,9% (Yarom et al., 2019). Pacientes com câncer expostos ao bevacizumabe, um agente antiangiogênico, o risco de ONMIM foi de 0,2%, entretanto, quando o bevacizumabe foi associado ao zoledronato o risco aumentou para 0,9% (Guarneri et al., 2010). Por fim, constata-se que os pacientes com câncer recebendo terapêutica com bisfosfonatos, denosumabe ou medicações antiangiogênicas, apresentam taxas mais elevadas de risco para desenvolver ONMIM comparado aos pacientes em tratamento para osteoporose.

Tratamento

O tratamento do paciente com ONMIM estabelecida visa eliminar a dor, controlar infecções, minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea (Ruggiero et al., 2014). Inclui desde manobras conservadoras tais como bochechos antimicrobianos, antibioticoterapia, melhora na higienização oral até cirurgias mais agressivas que vão da remoção de espículas ósseas até grandes ressecções em bloco (Yarom et al., 2019). Abranger o paciente em uma equipe multidisciplinar para promover cuidados preventivos tais como uma avaliação completa da cavidade oral, acompanhamento da condição de saúde bucal do paciente, radiografias panorâmicas para avaliação, exodontia, ajuste protético, correção dos fatores de risco como tabaco, cigarro, álcool, diabetes descompensada e orientação de higienização pré-tratamento com essas medicações reduziram em 50% o risco de desenvolver ONMIM (Vandone et al., 2012).

Estudos recentes apontam que a cirurgia para remover osso necrótico, alisamento das bordas ósseas afiadas e o fechamento da ferida é válido como tratamento em estágios iniciais da ONMIM (ex., estágio 1 e 2). Nos estágios mais avançados (ex., estágio 3) os pacientes podem ser tratados também com remoção do osso necrótico e alistamento das bordas afiadas e fechamento do tecido, contudo em alguns casos é necessário a remoção em bloco do osso. Outros casos podem ser tratados por acompanhamento clínico. A escolha da abordagem a ser adotada depende da condição e do estado de saúde do paciente (Otto et al., 2018). De acordo com Freiburger et al. (2012) a oxigenoterapia hiperbárica associada à cirurgia e a antibioticoterapia, apresentou taxas expressivamente mais altas de melhora equiparada ao grupo tratado convencionalmente com cirurgia.

É contestável interromper os medicamentos no tratamento da ONMIM, bem como o uso do marcador de metabolismo ósseo C-Telopeptídeo (CTX), não apresenta evidências concretas, quanto ao risco do paciente desenvolver ONMIM. Portanto, seria prudente que médicos e cirurgiões dentistas elaborassem um protocolo de tratamento para esses pacientes antes da terapia com as medicações antirreabsortivas, bem como é realizado nos pacientes que irão se submeter à radioterapia (Ruggiero et al., 2014).

Conhecimento de profissionais, alunos e pacientes sobre ONMIM

O conhecimento da ONMIM pelos profissionais da saúde e pacientes é de suma importância a fim de minimizar as chances de sua ocorrência através de cuidados preventivos. Um estudo realizado através de questionários com pacientes ambulatoriais apresentando osteopenia ou osteoporose, relatou que esses pacientes apresentavam conhecimento mínimo sobre as prováveis associações entre medicamentos para osteoporose e a saúde bucal, informaram também não saber quais tipos de procedimentos orais poderiam desencadear eventos adversos com o tratamento antirreabsortivo. Essa falta de conhecimento era comum entre os pacientes, independentemente do nível de escolaridade, se utilizavam ou não a internet, se havia presença de fraturas osteoporóticas anteriores e tratamento dentário invasivo no ano anterior (Rotman-Pikielny et al., 2019).

Bauer et al. (2012) através de uma pesquisa sobre os efeitos adversos dos bisfosfonatos entre 55 pacientes tratados para osteoporose ou doença maligna apresentou os seguintes resultados: somente um terço dos pacientes sabiam do risco de desenvolver ONMIM durante procedimentos odontológicos invasivos, e apenas

42% dos pacientes foram questionados pelo seu cirurgião dentista sobre o tratamento com bisfosfonatos em relação a um procedimento invasivo. Cirurgiões dentistas de Ontário, Canadá apresentaram ter um bom conhecimento, porém a maioria não se sentia seguro em realizar cirurgia oral em pacientes que tomavam bisfosfonatos (Alhussain et al., 2015). Na Itália, um estudo realizado entre estudantes de odontologia, aponta que apenas 27% sabiam a definição de ONMIM e metade não reconheceu os nomes dos bisfosfonatos disponíveis (Rosella et al., 2017).

Em um estudo avaliando o conhecimento de 74 cirurgiões dentistas da Arábia Saudita concluíram que dos dentistas participantes 60,8% conheciam ONMIM, porém, somente 35,1% podiam defini-la corretamente. A maioria 79,7% nunca encontrou pacientes com ONMIM. Cerca de 18,9% sabiam que o uso de zoledronato intravenoso e o tempo prolongado de uso (mais de 4 anos) estão relacionados com a maior ocorrência de ONMIM, enquanto 68,9% desconheciam esse fato. Por volta de 59,5% dos participantes desconheciam os medicamentos predisponentes da ONMIM ou citaram radioterapia como causa. Grande parte conseguiu identificar a cirurgia dentoalveolar como fator importante e a mandíbula como localização anatômica comum (Al-Eid et al., 2020).

O conhecimento de 72 alunos de Medicina foi avaliado através de um estudo cruzado que mostrou que a grande maioria deles (71 alunos), consideram que o exame da cavidade bucal e avaliação prévia de um dentista é indispensável antes do tratamento com bisfosfonatos, mas apenas 12 deles sabem que denosumabe, bisfosfonatos e drogas antiangiogênicas podem causar ONMIM (Franchi et al., 2020). Avaliando oncologistas através de um questionário, uma pesquisa mostrou que a maioria deles preferem que os pacientes façam uma consulta com o dentista antes do início da terapia com bisfosfonatos, porém, somente uma parte destes de fato realizavam essa prática (Senturk et al., 2016).

Quanto maior o grau de especialização, entre médicos e dentistas, maior é o conhecimento relacionado a ONMIM, desde a prevenção, causas e tratamentos. Entretanto, esses resultados não se aplicam da mesma maneira aos enfermeiros, onde o grau de especialidade desses profissionais não interferiu no seu conhecimento sobre o assunto. É fundamental que se execute programas de educação continuada entre a classe médica e odontológica, visando um maior conhecimento na área bem como uma maior orientação por parte destes aos pacientes (Miranda-Silva et al., 2020).

Discussão

Os autores Aghaloo et al. (2011), Ruggiero et al. (2014), Otto et al. (2018) e Kuroshima et al. (2019), apontam que a fisiopatologia da Osteonecrose Maxilar Induzida por Medicamentos ainda não foi totalmente elucidada, permanecendo ainda desconhecida. No entanto, Ruggiero et al. (2014) e Otto et al. (2018) afirmam que a doença pode ser multifatorial e indicam hipóteses que podem implicar na sua patogênese, como inibição da reabsorção e remodelação óssea (remodelação óssea alterada) causada por bifosfonatos e outras medicações antirreabsortivas, inflamações e infecções locais, que podem ser considerados um fator de risco para a doença, inibição da angiogênese levando a interrupção do suprimento vascular ou necrose avascular, além de outras hipóteses como toxicidade de tecidos moles, traumas ósseos, deficiência de vitamina D e supressão da imunidade inata ou adquirida.

Com base em seus estudos, Aghaloo et al. (2011), propuseram um modelo de fisiopatologia para a doença, o qual a combinação da reabsorção óssea alveolar induzida pelos medicamentos e a presença de doença periodontal fornecem um ambiente único para o desenvolvimento de ONMIM, criando um ambiente inflamatório que com a inibição osteoclástica em decorrência dessas medicações o osso alveolar não é reabsorvido do local da infecção, como ocorre normalmente em pacientes que não fazem uso dos bifosfonatos e outros agente antirreabsortivos, assim, o osso alveolar é exposto a um ambiente rico em toxinas bacterianas, citocinas inflamatórias e estresse oxidativo sendo altamente tóxico para as células ósseas, resultando em osteonecrose. Os autores ressaltam, dessa forma, a importância da doença dentária no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

Os fatores de risco relatados ainda incluem fatores sistêmicos como idade e sexo, sendo a idade avançada um fator de risco, tempo de administração, via de administração, tipo e dose dos medicamentos e tipos de doenças (Kuroshima et al., 2019). Além de fatores locais como procedimentos odontológicos, uso de próteses, doença oral concomitante, como doença periodontal ou distúrbio periapical, fatores anatômicos, fatores genéticos ou outras condições como fatores demográficos (Dodson, 2015).

Ristow et al. (2014), observaram que em 50% dos casos que estudaram houve uma correlação entre o tratamento dentário e o aparecimento de ONMIM, enfatizando também o tratamento odontológico como um fator de risco.

Uma das principais questões sem resposta é a ocorrência de osteonecrose relacionada às medicações apenas na mandíbula, poupando os ossos longos e o esqueleto axial, porém os parâmetros específicos que contribuem para o aumento da sensibilidade da mandíbula permanecem ainda não identificados (Aghaloo et al., 2011).

Os profissionais de saúde precisam estar cientes desses fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento e gravidade da condição, embora os dados disponíveis sejam ainda inconclusivos.

A ocorrência da ONMIM está relacionada ao tempo de exposição às medicações (Beuselinck et al., 2012). No entanto, de acordo com Fantasia (2009), a frequência com que essa complicação se desenvolve é difícil de determinar e geralmente apresenta baixa incidência, porém preocupante devido à morbidade associada.

Segundo Ruggiero et al. (2014), o risco de desenvolver ONMIM é significativamente maior em pacientes com câncer recebendo terapia antirreabsortiva em comparação ao tratamento para osteoporose e que nesse caso, o risco é considerado baixo, independentemente do tipo de medicamento ou esquema de dosagem. A ONMIM ocorre em aproximadamente 1% a 9% dos pacientes com câncer (Yarom et al., 2019).

Uma vez que o risco de desenvolver ONMIM, aparentemente baixo, parece estar relacionado com a exposição cumulativa aos agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, a necessidade de otimizar a segurança dessas terapias é essencial.

A dificuldade em obter dados de incidência precisos pode estar relacionada aos profissionais que prescrevem os medicamentos, assim como cirurgiões dentistas e especialistas que diagnosticam e controlam a condição, muitas vezes sem o conhecimento total com relação ao histórico da medicação utilizada pelo paciente, especificamente a dosagem, duração e consciência das comorbidades relacionadas (Fantasia, 2009).

Em geral, mais pesquisas são necessárias para compreender completamente os complexos mecanismos patogênicos da doença, assim como dos fatores que podem influenciar sua prevalência, duração e gravidade.

Com relação ao conhecimento de pacientes usuários de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, os profissionais de saúde prescritores dessas medicações, devem informar sobre o risco da ONMIM, a literatura indica que há certa carência sobre o assunto.

Alguns estudos como o de Sturrock et al., (2019), demonstram em seus resultados que pacientes sem o diagnóstico de ONMIM apresentam consciência mínima sobre o risco da doença associada e que apenas os pacientes que apresentam o diagnóstico estão cientes da condição e como ela está relacionada às medicações causando um impacto na qualidade de vida devido às complicações potenciais da doença, necessitando de uso de medicação analgésica para controle da dor, tratamento com antibióticos e de intervenção cirúrgica, levando assim a impactos físicos, psicológicos e sociais.

Seria responsabilidade do médico prescritor fornecer informações relacionadas aos efeitos adversos da medicação (Sturrock et al., 2019). O papel dos médicos na prevenção é fundamental para o manejo adequado dos pacientes (Franchi et al., 2020). Em um estudo realizado por Kim et al. (2016), constata que de 192 médicos pesquisados, 150 (78,1%) responderam já ter ouvido falar da doença, e 42 (21,9%) responderam não ter ouvido falar e que o conhecimento de médicos que apresentam experiência com esses pacientes é significativamente maior, ressaltando a necessidade de educar aqueles que não lidam com a doença, através de publicações educacionais contínuas e desenvolvimento de programas educacionais de alta acessibilidade.

Os estudantes de medicina parecem ter um entendimento incompleto da ONMIM, no entanto, o conhecimento da osteonecrose é fundamental pois esses serão os futuros médicos muitas vezes responsáveis pela prescrição dos medicamentos e os quais costumam fazer o acompanhamento das condições gerais desses pacientes (Franchi et al., 2020).

Em um estudo realizado por Al-Eid et al. (2020) os autores observaram que a grande maioria dos estudantes de odontologia tinham pouco conhecimento sobre a doença e com relação aos cirurgiões-dentistas pesquisados, esses também apresentavam um conhecimento mínimo com relação a doença e ao seu gerenciamento, apesar de terem um bom entendimento sobre medidas preventivas, dessa forma, os autores evidenciam através de seus resultados a importância de um conhecimento adequado quanto ao diagnóstico e de questões relacionadas ao manejo e tratamento odontológico.

Com relação à associação entre os medicamentos e saúde bucal, os pacientes apresentam também um conhecimento mínimo, independentemente do nível de escolaridade ou acessibilidade a internet (Rotman-Pikielny et al., 2019). Segundo Rotman-Pikielny et al. (2019), a comunidade médica não está transmitindo informações suficientemente precisas e claras sobre as questões clínicas que envolvem o tratamento odontológico durante o uso das medicações. Os autores apontam que uma educação adequada com

recomendações de cuidados aos médicos e cirurgiões dentistas, podem ajudá-los a transmitir informações precisas aos seus pacientes.

Kim et al. (2016) através de seus estudos, demonstram que médicos com a consciência da doença e prescrição das medicações para prevenir metástases ósseas apresentam um maior grau de encaminhamentos odontológicos em comparação com os médicos que prescrevem o medicamento para o tratamento da osteoporose e enfatizam também a importância do acompanhamento odontológico gerando um sistema de encaminhamento bem coordenado por meio de comunicação aberta e troca de conhecimentos.

É necessário, portanto, uma boa comunicação entre os grupos profissionais para apoiar a prevenção e tratamento da ONMIM, deve também ser realizada uma comunicação eficaz aos pacientes, visto que apresentam pouco conhecimento das estratégias preventivas, dessa forma, podem apresentar atitudes positivas em relação a uma abordagem multidisciplinar de cuidados (Sturrock et al., 2019). Visto que, os esforços para prevenir, diagnosticar e gerenciar a ONMIM requerem essa abordagem multidisciplinar envolvendo oncologistas, dentistas e cirurgiões maxilofaciais. Pois o risco de desenvolver a doença pode ser substancialmente reduzido se medidas preventivas forem tomadas (Otto et al., 2018).

Aumentar a conscientização sobre a Osteonecrose Maxilar Induzida por Medicamentos entre os profissionais de saúde, enfatizando a importância da prevenção e gestão da doença, além de pesquisas relacionadas, através de programas educacionais implementados para melhorar a colaboração interdisciplinar e a compreensão dos efeitos colaterais dos agentes modificadores de ossos nas especialidades odontológicas e médicas, bem como treinamento sobre o reconhecimento dos sinais e sintomas da doença apresentam-se necessários para identificar as barreiras com relação à prevenção e ao manejo adequado da ONMIM.

Assim, os cirurgiões-dentistas e médicos devem assumir a responsabilidade de compartilhar seus conhecimentos com os pacientes e enfatizar a importância da prevenção principalmente por meio do acompanhamento odontológico. Pois a doença pode apresentar um impacto prejudicial significativo na qualidade de vida. Diante disso, o conhecimento e conscientização podem minimizar a incidência da doença.

Considerações finais

O conhecimento sobre a Osteonecrose Maxilar Induzida por Medicamentos, abrangendo os fármacos relacionados, fatores de risco, incidência da doença torna-se essencial principalmente para profissionais da saúde e pacientes usuários de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos. No entanto, trabalhos relataram um déficit desde a formação acadêmica até aos profissionais já graduados quanto ao conhecimento dessa patologia, culminando em falha na orientação dos pacientes usuários das medicações sobre o risco da doença; o que pode influenciar em prognósticos ruins de lesões mal identificadas.

Referências

- Aghaloo, T. L., Kang, B., Sung, E. C., Shoff, M., Ronconi, M., Gotcher, J. E., ... & Tetradis, S. (2011). Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(8), 1871-1882.
- Al-Eid, R., Alduwayan, T., Khuthaylah, M. B., & Al Shemali, M. (2020). Dentists' knowledge about medication-related osteonecrosis of the jaw and its management. *Heliyon*, 6(7), e04321.
- Alhussain, A., Peel, S., Dempster, L., Clokie, C., & Azarpazhooh, A. (2015). Knowledge, practices, and opinions of Ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(6), 1095-1105.
- Anastasilakis, A. D., Toulis, K. A., Polyzos, S. A., & Terpos, E. (2009). RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(8), 1085-1102.
- Beuselink, B., Wolter, P., Karadimou, A., Elaidi, R., Dumez, H., Rogiers, A., ... & Schöffski, P. (2012). Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *British Journal of Cancer*, 107(10), 1665-1671.
- Bauer, J. S., Beck, N., Kiefer, J., Stockmann, P., Wichmann, M., & Eitner, S. (2012). Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(3), 277-282.
- Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52, 265-270.

- Dodson, T. B. (2015). The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(4), 509-516.
- Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H. B., Kraft, K. H., Stolp, B. W., ... & Piantadosi, C. A. (2012). What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1573-1583.
- Franchi, S., Brucoli, M., Boffano, P., Dosio, C., & Benech, A. (2020). Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 121(4), 344-346.
- Fantasia, J. E. (2009). Bisphosphonates—what the dentist needs to know: practical considerations. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 53-60.
- Guarneri, V., Miles, D., Robert, N., Diéras, V., Glaspy, J., Smith, I., ... & Conte, P. (2010). Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 122(1), 181-188.
- Kim, J. W., Jeong, S. R., Kim, S. J., & Kim, Y. (2016). Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*, 16(1), 1-5.
- Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*, 61(2), 99-104.
- Limones, A., Sáez-Alcaide, L. M., Díaz-Parreño, S. A., Helm, A., Bornstein, M. M., & Molinero-Mourelle, P. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 25(3), e326.
- Lo, J. C., O’Ryan, F. S., Gordon, N. P., Yang, J., Hui, R. L., Martin, D., ... & Go, A. S. (2010). Predicting risk of osteonecrosis of the jaw with oral bisphosphonate exposure (PROBE) investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(2), 243-253.
- Miranda-Silva, W., Montezuma, M. A., Benites, B. M., Bruno, J. S., Fonseca, F. P., & Fregnani, E. R. (2020). Current knowledge regarding medication-related osteonecrosis of the jaw among different health professionals. *Supportive Care in Cancer*, 28(11), 5397-5404.
- Moraes, S. L. C. D., Afonso, A. M. D. P., Santos, R. G. D., Mattos, R. P., Oliveira, M. T. F., Zanetta-Barbosa, D., & Duarte, B. G. (2013). Risks and complications to the facial bones after bisphosphonates use. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(2), 114-119.
- Nicoletti, P., Carstos, V. M., Palaska, P. K., Shen, Y., Floratos, A., & Zavras, A. I. (2012). Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of *RBMS3*. *The Oncologist*, 17(2), 279-287.
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 177-187.
- Ristow, O., Gerngroß, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Kehl, V., Jansen, H., ... & Pautke, C. 2014. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(4), 308-313.
- Rosella, D., Papi, P., Pompa, G., Capogreco, M., De Angelis, F., & Di Carlo, S. (2017). Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *European Journal of Dentistry*, 11(04), 461-468.
- Rotman-Pikielny, P., Leonenko, M., Barzilai, L., Nabriski, D., Twito, O., & Kagan, R. (2019). Patients' knowledge and opinions regarding osteoporosis, osteoporosis treatment, and oral health care. *The Journal of the American Dental Association*, 150(10), 830-838.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 72(10), 1938-1956.
- Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., ... & Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341-1347.

- Senturk, M. F., Cimen, E., AM, T. O., & Cambazoglu, M. 2016. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(7), 880-883.
- Shuster, A., Reiser, V., Trejo, L., Ianculovici, C., Kleinman, S., & Kaplan, I. (2019). Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(1), 17-22.
- Sivolella, S., Lumachi, F., Stellini, E., & Favero, L. (2013). Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Research*, 33(5), 1793-1797.
- Sturrock, A., Preshaw, P. M., Hayes, C., & Wilkes, S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open* 2019, 9, e024376.
- Vandone, A. M., Donadio, M., Mozzati, M., Ardine, M., Polimeni, M. A., Beatrice, S., ... & Scoletta, M. (2012). Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Annals of Oncology*, 23(1), 193-200.
- Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., ... & Saunders, D. P. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270-2290.
- Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., ... & Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(1), 6-19.

Minicurriculo

Letícia Fornel Barbosa. Discente do curso de Odontologia da Universidade São Francisco de Bragança Paulista.

Levi Saulo Rodrigues de Jesus. Discente do curso de Odontologia da Universidade São Francisco de Bragança Paulista.

Valdinéia Maria Tognetti. Docente do curso de Odontologia da Universidade São Francisco de Bragança Paulista; Graduada em Odontologia pela Universidade São Francisco (2003), Especialista em Odontopediatria pela São Leopoldo Mandic (2009), Mestre em Saúde Coletiva em Odontologia na UNICAMP/FOP (2012), Doutora em odontologia com ênfase em Odontopediatria na UNICAMP/FOP (2022).

Patricia Maria Wiziack Zago. Docente do curso de Odontologia da Universidade São Francisco de Bragança Paulista; Graduada em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba Unicamp (2005), Especialista em Periodontia pela São Leopoldo Mandic (2015), Mestre em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica Medicamentosa pela UNICAMP/FOP (2008), Doutora em Odontologia com ênfase em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica Medicamentosa UNICAMP/FOP (2015). Projetos de pesquisa: tratamento de osteonecrose maxilar induzida por antirreabsortivos, farmacognosia, citotoxicidade.

Como citar: Barbosa, L.F., Rodrigues de Jesus, L.S., Tognetti, V.M., & Zago, P.M.W. 2022. Osteonecrose maxilar induzida por agentes antirreabsortivos: conceitos, epidemiologia e conhecimento de profissionais e usuários. *Pubsaúde*, 10, a369. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude10.a369>

Recebido: 29 jun. 2022.

Revisado e aceito: 4 jul. 2022.

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).