

OSTEONECROSE DA MAXILA POR AÇÃO MEDICAMENTOSA

AUTORES

Izadora de Lima SANTOS

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Luis Fernando LANDUCCI

Clara Theodoro SILVA

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma condição clínica complexa e desafiadora que tem se destacado nas últimas décadas. Ela está intrinsecamente associada ao uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, com destaque para os bisfosfonatos e o denosumab, amplamente utilizados no tratamento de condições como osteoporose, metástases ósseas e tumores sólidos. A MRONJ se caracteriza pela exposição de osso necrótico na cavidade oral, sendo uma condição que pode causar considerável desconforto, dor e disfunção, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Essa condição, embora rara, demanda atenção especial de profissionais da saúde, principalmente cirurgiões-dentistas e médicos, que precisam estar preparados para identificar, diagnosticar e tratar a MRONJ de maneira adequada. A complexidade da MRONJ envolve uma série de fatores, incluindo sua etiologia multifatorial, fatores de risco específicos e uma abordagem terapêutica variada, adaptada ao estágio e gravidade da doença em cada paciente. Este trabalho visa realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a MRONJ, abordando aspectos cruciais relacionados à sua origem, fatores de risco, diagnóstico e opções de tratamento disponíveis. A compreensão desses aspectos é essencial para garantir um cuidado adequado aos pacientes que fazem uso desses agentes medicamentosos e minimizar os impactos negativos associados à MRONJ. Ao destacar a importância do conhecimento e da abordagem multidisciplinar, espera-se contribuir para uma melhor gestão clínica dessa condição desafiadora.

PALAVRAS - CHAVE

Osteonecrose maxilar; medicamentos; bisfosfonatos; denosumab.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose é usualmente aplicada à morte óssea estéril, geralmente devido ao suprimento sanguíneo danificado. A exposição de um osso necrosado a osteonecrose pode ser obtida de inúmeras maneiras como trauma, toxicidades químicas, radiação, infecção, medicação e outras etiologias (TARDAST et. al., 2015; SOULAFÁ; ALMAZROOA; WOO, 2011).

A ingestão de agentes modificadores ósseos (BMAs), envolvendo bisfosfonatos (BPs), denosumab e agentes inibidores angiogênicos são responsáveis pelo desenvolvimento de osteonecrose da maxila relacionada à medicação (VAHTSEVANOS; KYRGIDIS; VERROU, 2009; ALJOHAN; GAUDIN; WEISER, 2018).

Os bisfosfonatos (BPs) são usualmente indicados no tratamento de osteoporose (OP), doença de Paget ou como agente preventivo de metástases ósseas e mieloma múltiplo. É inibidor de reabsorção óssea e ajuda na redução do risco de fratura (EASTELL et. al., 2011).

Indicado para inibir fraturas em pacientes osteoporóticos, doenças ósseas de tumores sólidos o denosumab é um agente de antireabsorção administrado por via subcutânea. Inibidores de angiogênese mostram eficácia para tratar tumores gastrointestinais, tumores neuroendócrinos e carcinomas das células renais (SOUNDIA et. al. 2016).

O diagnóstico da Osteonecrose relacionada a medicamentos exibem as subseqüentes características: tratamento atual ou anterior com agentes anti-reabsortivos, antiangiogênicos, exposição óssea ou osso exposto que pode ser sondado por meio de fístulas intraorais ou extraorais na localidade maxilofacial persistente a mais de oito semanas, ausência de histórico de radiação em mandíbula ou maxila (RUGGIERO et. al., 2014).

A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) é um raro e grave efeito adverso de terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica que pode causar exposição de osso necrótico em cavidade bucal, o que implica na qualidade de vida dos pacientes. O acompanhamento odontológico sistemático de pacientes que estejam em terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica é fundamental para a identificação de sinais ou sintomas sugestivos de MRONJ como dor, tumefação ou mobilidade dentária (HOCHMULLER et. al., 2021).

Os sinais e sintomas da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) incluem: dor, edema, eritema, infecção dos tecidos moles, halitose, exposição de osso necrótico, supuração, formação de sequestro ósseo, parestesia, mobilidade dentária e/ou avulsão. No entanto, alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por semanas, meses ou anos sem franca exposição de osso necrótico na cavidade oral (KHAN et. al., 2015; KOTH et. al., 2016).

A Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) classifica a MRONJ em quatro estádios diferentes: Estádio 0: Não apresenta evidência clínica de exposição óssea, o diagnóstico é feito por meio de sinais e sintomas típicos, achados clínicos e radiológicos. Estádio 1: É definido como a presença de osso necrótico exposto ou visível à sondagem, sem evidência de infecção de tecidos moles. Estádio 2: É definido como a presença de osso necrótico exposto ou visível à sondagem, associado a infecção de tecidos moles. Estádio 3: É definido como a presença de osso necrótico ou visível à sondagem com evidência de um dos seguintes sinais: osteonecrose que se estende além do osso alveolar; fraturas patológicas de mandíbula; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal. Nesse estágio apresentam-se lesões amplas, podendo ocorrer envolvimento de toda a extensão da maxila ou mandíbula (RUGGIERO et. al., 2014, SANTOS et. al., 2019).

O objetivo desse trabalho foi apresentar, por meio de uma revisão bibliográfica, o desenvolvimento dos estádios da osteonecrose por ação medicamentosa visando enfatizar etiologia, prevenção e tratamento.

2. METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica através de um levantamento de artigos e periódicos publicados no Pubmed e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) como intuito de escrever a etiologia, prevenção e tratamento da osteonecrose da maxila por ação medicamentosa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ)

A osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação, comumente conhecida como MRONJ, tem sido objeto de extensa pesquisa nos últimos anos (KATSARELIS et. al., 2015). Essa condição representa uma reação adversa grave causada pelo uso de agentes anti-reabsortivos e antiangiogênicos. Trata-se de uma condição potencialmente dolorosa e debilitante que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A MRONJ é caracterizada pela destruição progressiva do osso na região maxilofacial em indivíduos submetidos ao tratamento com medicamentos associados ao risco de osteonecrose (FEDE et. al., 2018).

Dentro dessas categorias de medicamentos, incluem-se os bisfosfonatos e o denosumab, que são principalmente utilizados para reduzir o risco de complicações relacionadas ao esqueleto em pacientes que apresentam perda óssea, seja devido a tratamentos de longo prazo para osteoporose ou em casos de metástases ósseas associadas a tumores primários (NICOLATOU-GALITIS et. al., 2019)

3.2 Bisfosfonatos e Denosumab: Abordagem terapêutica e considerações clínicas

Em 2003, a osteonecrose da maxila induzida por bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez, envolvendo 36 lesões ósseas na mandíbula ou maxila em pacientes que estavam em tratamento com esse medicamento (MARX, 2003). A classe medicamentosa dos bisfosfonatos é indicada para tratar patologias do metabolismo ósseo (FLEISCH, 1998; ADA, 2006). Esses medicamentos atuam na modificação dos processos de reabsorção e remodelação óssea, sendo empregado em condições como: metástases ósseas, câncer de pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio, entre outras (FLEISCH, 1998).

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano altamente específico, utilizado no tratamento de condições relacionadas aos ossos, como a osteoporose. Seu mecanismo de ação envolve a interação com os osteoblastos, células responsáveis pela remodelação óssea, que expressam uma proteína transmembranar chamada RANK-L. Esta proteína interage com o receptor RANK presente na superfície dos pré-osteoclastos. O denosumab atua ligando-se ao RANK-L, impedindo que esta proteína se conecte ao seu receptor RANK. Esse processo inibe de forma reversível a formação de osteoclastos, células envolvidas na reabsorção excessiva de osso. Dessa forma, o denosumab desempenha um papel fundamental na redução do processo de reabsorção óssea, contribuindo para o tratamento de doenças ósseas, como a osteoporose (UYANNE; CALHOUN; LE, 2014; VOSS et. al., 2018).

Apesar dos seus benefícios, o uso de denosumab pode contribuir para o desenvolvimento de reações adversas, como frequências manifestações clínicas. Entre os exemplos dessas reações incluem-se infecções do trato urinário, reações anafiláticas, hipocalcemia, desconforto abdominal, erupções cutâneas e dor musculoesquelética como exemplos notáveis (SCOOT; MUIR, 2011). Além disso, é de particular relevância destacar na esfera odontológica a preocupação central em relação à possibilidade de

osteonecrose nos maxilares como um evento adverso de interesse primordial (ALJOHANI et al 2018; BAGAN et al. 2016).

3.3 Estágios progressivos da MRONJ

Essa condição patológica pode ser categorizada em diferentes estágios, de acordo com a progressão da doença nos pacientes. No estágio 0, não há sinais clínicos de necrose, apenas evidências radiográficas e sintomas inespecíficos. O estágio 1 é caracterizado por exposição e necrose óssea ou pela presença de uma fistula, sem evidência de infecção. No estágio 2, ocorre infecção, sintomas dolorosos e eritema local. Já no estágio 3, o osso exposto e necrótico se estende além da região alveolar, podendo resultar em fratura patológica (RUGGIERO et. al., 2014).

3.4 Localização e critérios de diagnósticos da MRONJ

A localização mais comum da MRONJ é na mandíbula, representando 65% dos casos, enquanto a maxila é afetada em uma menor proporção, ocorrendo em 26% das situações. É importante notar que em alguns casos, ambos os ossos podem ser afetados simultaneamente, com uma incidência de cerca de 9% ((WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

No diagnóstico de MRONJ, são consideradas as seguintes características: histórico de tratamento com bisfosfonatos, denosumab ou terapia antiangiogênica; presença de uma área de osso exposta ou lesão óssea que persiste por mais de 8 semanas e pode ser sondada por meio de uma fístula intraoral ou extraoral; e a ausência de radioterapia prévia na mandíbula ou sinais evidentes de doença metastática na mandíbula. No entanto, é importante observar que podem ocorrer exceções a esses critérios gerais. Em alguns casos, um período de observação de oito semanas pode ser apropriado para confirmar o diagnóstico, enquanto em outros casos, o diagnóstico pode ser estabelecido de forma mais evidente e períodos de observação mais longos podem não ser necessários (NICOLATOU-GALITIS et. al., 2019).

3.5 Abordagem de tratamento e manejo da MRONJ

O tratamento da MRONJ é bastante variado, com o protocolo voltado para o grau de gravidade da doença. O procedimento integrado abrange o uso de antibióticos, irrigação com solução antimicrobiana, desbridamento local da ferida, sequestrectomia, cirurgia quando necessário, aplicação de plasma rico em plaquetas e terapia de oxigenação hiperbárica, dependendo das necessidades específicas de cada caso (RUGGIERO et. al., 2004; RUGGIERO et. al., 2006; ENGROFF; KIM, 2007).

No osso exposto, as espécies bacterianas mais frequentemente encontradas incluem *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona*. É importante notar que essas bactérias geralmente demonstram sensibilidade à penicilina, tornando-a a escolha preferencial para o tratamento não cirúrgico desta condição (SAWATARI; MARX, 2007; WOO; HANDE; RICHARDSON, 2005).

Pacientes que apresentam extensas áreas de exposição óssea e/ou drenagem da região sinusal requerem intervenção cirúrgica, que inclui a drenagem de secreções purulentas, bem como a realização de culturas e antibiogramas para orientar o tratamento (MARX et. al., 2005; LAM et al., 2007; RUGGIERO et. al., 2004).

Em alguns casos, a completa cicatrização se torna inviável, e o tratamento se concentra em proporcionar alívio da dor e controlar a progressão da doença, sem a perspectiva imediata de eliminar completamente a exposição óssea (DIEGO et. al., 2007).

Figura 1 - Osteonecrose por ação medicamentosa



FONTE: Próprio Autor

Figura 2 - Osteonecrose por ação medicamentosa



FONTE: Próprio Autor

Figura 3 - Osteonecrose da região alveolar após exodontia do elemento 35



FONTE: Próprio Autor

4. CONCLUSÃO

A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma condição clínica desafiadora que afeta a qualidade de vida de pacientes sob terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica. Este estudo revisou os estágios da MRONJ, suas causas, diagnóstico e opções de tratamento.

Os bisfosfonatos e o denosumab foram identificados como agentes de risco para MRONJ. O diagnóstico precoce e o tratamento dependem do estágio da doença, que varia em gravidade.

A abordagem terapêutica envolve o uso de antibióticos, desbridamento local, cirurgia quando necessário e terapias adjuvantes. Profissionais de saúde devem considerar cuidadosamente o plano de tratamento de acordo com a gravidade do caso.

Em suma, a MRONJ requer uma abordagem multidisciplinar e um acompanhamento odontológico sistemático. O diagnóstico precoce e a intervenção adequada são cruciais para minimizar o impacto da MRONJ na qualidade de vida dos pacientes. Este estudo fornece informações essenciais para a gestão eficaz dessa condição clínica complexa.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **J Am Dent Assoc.** 137(8): 1144-50, 2006.

ALJOHANI, et al. Osteonecrose da mandíbula em pacientes tratados com denosumabe: um caso multicêntrico série. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 46, n. 9, 2018.

BAGAN, J. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. **Oral Dis**, v. 22, n. 4, p. 324-329, 2016.

DIEGO, R. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, n. 3, p. e1-5, 2007.

EASTELL, R. et al. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. **Bone**, v.49, 2011.

ENGROFF, S. L.; KIM, D. D. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? **J Oral Maxillofac Surg.** 65(11): 2374-85. 2007

FEDE, O. D. et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. **BioMed Research International**, 2684924, 2018.

FLEISCH H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocr Ver.** 19(1): 80-100, 1998.

HOCHMULLER, M. et al. Diagnostico, Tratamento e Prevenção da Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos. **Revista Brasileira Multidisciplinar.** v. 24, n. 2, 2021.

KATSARELIS, H. et al. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 4, p. 534-539, 2015.

KHAN, A. A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, 2015.

KOTH, V. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: From the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 45, n. 7, 2016.

LAM, D. K. et al. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. **J Can Dent Assoc**, v. 73, n. 5, p. 417-422, 2007.

MARX R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, n. 9, p.1115-1117, 2003.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.

NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. Oral Surgery, Oral Medicine, **Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 127, n. 2, p. 117-135, 2019.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004.

RUGGIERO, S. L. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **J Clin Oncol Prac**, v. 2, p. 7-14, 2006.

RUGGIERO, S.L. et. al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, 2014.

SANTOS, M. et al. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 2, 2019.

SAWATARI, Y.; MARX, R. E. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 19, n. 4, p. 487-498, 2007.

SCOTT, L.J.; MUIR, V.J. Denosumab: in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumours. **Drugs**, v. 71, n. 8, p. 1059-1069, 2011.

SOULFAFA, A. ALMAZROOA, B.D.S.; WOO, S.D.M.D. Osteonecrose dos maxilares associada à bifosfonatos e não-bifosfonatos. **JADA**. v.11, n.2, 2011.

SOUNDIA, A.; HADAYA, D.; ESFANDI, N. DE MOLON, R.S.; BEZOUGLAIA, O.; DRY, S.M; PIRIH, F.O.; AGHALLO, T. 'TETRADIS. S. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. **Bone**. v. 90, 2016.

TARDAST. A. et al. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. **J Appl Oral Sci**. v.23, n.3, 2015.

UYANNE, J.; CALHOUN, C. C.; LE, A. D. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. **Dent Clin North Am**, v. 58, n. 2, p. 369-384, 2014.

VAHTSEVANOS, K.; KYRGIDIS, A.; VERROU, E. Estudo de coorte longitudinal de fatores de risco em pacientes com câncer de osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 2009.

VOSS, P. J. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. **Odontology**, v. 106, n. 4, p. 469-480, 2018.

WOO, S., HELLSTEIN, J. W., & KALMAR, J. R. Bisfosfonatos e Osteonecrose dos Maxilares: Revisão Sistemática. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 10, p. 753-761, 2006.

WOO, S. B.; HANDE, K.; RICHARDSON, P. G. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med**, v. 353, n. 1, p. 99-102, 2005.