

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE ODONTOLOGIA**

DANIELE RIBEIRO ALVES

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
(OMIM): PATOGÊNESE, ASPECTOS CLÍNICOS E CONDUTA
TERAPÊUTICA**

Rio de Janeiro

2019

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMIM) constitui uma importante alteração patológica secundária a terapia com fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos. É caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral, resultante de fatores desencadeantes, como processos infecciosos, traumas e medicamentos que altera o mecanismo de remodelação óssea e a antiangiogênese. Recentemente descrita, a OMIM, inicialmente era associada apenas ao uso de bisfosfonatos, porém, notou-se um aumento significativo da doença, relacionada ao uso de outros de fármacos, tais como Denosumab e alguns medicamentos antiangiogênicos (NEVILLE et al, 2016).

Os fármacos atuantes no processo de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares são frequentemente utilizados no tratamento contra tumores malignos, doenças osteometabólicas e condições metásticas. A diminuição das taxas de remodelação óssea, processo fisiológico de deposição e reabsorção são alterações advindas do uso desses agentes. Durante o tratamento, ocorre um desequilíbrio entre a atividade osteoblástica (deposição) e osteoclástica (reabsorção), desencadeando o processo da osteonecrose (RIBEIRO GH et al, 2018).

Em grande parte dos casos, além da exposição de osso necrótico, pode ocorrer ausência de sintomas por dias, semanas, meses ou anos. O quadro torna-se sintomático quando há progressão de inflamação e infecção para os tecidos adjacentes. Os primeiros sinais e sintomas observados incluem dor exacerbada no osso, mobilidade dental sem correlação com fatores que expliquem tal condição. Além da exposição óssea, pode ocorrer a presença de dor, edema, fístula e secreções purulentas. (BROZOSKI et al, 2012).

O objetivo principal do controle da OMIM consiste em eliminar a dor do paciente, controlando a inflamação e infecção e evitando assim, a propagação da doença além de necrose óssea para os tecidos adjacentes. Quando a doença se encontra estabelecida, o tratamento é baseado na mínima intervenção, evitando-se

procedimentos odontológicos invasivos, como extrações e tratamentos periodontais (THOMÉ, 2015).

Em casos de tratamento não cirúrgico, opta-se por antibioticoterapia a base de penicilinas, uma vez que os microrganismos frequentemente encontrados em áreas de exposição óssea são sensíveis a tal fármaco. A fim de minimizar os efeitos colaterais advindos da terapia com os fármacos supracitados, diversos protocolos clínicos têm sido relatados na literatura (BROZOSKI et al, 2012).

A OMIM produz morbidade significativa e afeta adversamente a qualidade de vida do paciente. Em razão disso, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) desenvolveu estratégias para gestão de pacientes com, ou em risco de desenvolvimento da doença. Essas estratégias são chamadas de guidelines e apresentam-se como protocolo mundial para a abordagem e tratamento dos diferentes estágios da osteonecrose (RUGGIERO et al, 2014).

É caracterizada por ser uma emergente entidade clínica que apresenta comportamento indolente e tratamento difícil. Sendo assim, torna-se necessário o conhecimento do cirurgião dentista acerca de suas particularidades para melhor condução clínica dos pacientes. (BROZOSKI et al, 2012)

Este trabalho tem como objetivo descrever a OMIM sob o ponto de vista de sua patogênese, seus aspectos clínicos e sua conduta terapêutica. Relatando os fatores associados ao estabelecimento dessa patologia; e destacando a importância do cirurgião dentista no diagnóstico, tratamento e prevenção.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Patogênese

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos caracteriza-se por ser uma alteração patológica recentemente descrita, que possui comportamento agressivo, deixando importantes sequelas para os pacientes que a desenvolvem. Sua fisiopatologia não é completamente compreendida, uma vez que seu desenvolvimento pode ser multifatorial, contudo, sabe-se que a patogênese surge de um defeito fisiológico na remodelação óssea e alterações que impedem uma cicatrização correta de lesões existentes nos tecidos moles da cavidade oral (THOMÉ, 2015).

No passado, a osteonecrose foi relacionada ao uso de radioterapia para o tratamento de tumores malignos. Mais tarde, identificou-se a relação do desenvolvimento da osteonecrose com o uso contínuo de alguns medicamentos que atuam sobre os mecanismos de remodelação óssea e angiogênese (RIBEIRO GH et al, 2018).

Atualmente, diversas teorias têm sido discutidas, a fim de elucidar o mecanismo da osteonecrose, frente a utilização de determinados fármacos. Tem sido avaliado a susceptibilidade dos maxilares, em relação a diversos fatores. Dentre eles destaca-se o local de acúmulo dos fármacos e sua inibição do mecanismo dos osteoclastos, o que culmina na interrupção da remodelação óssea (SCARPA et al, 2010).

Os medicamentos apontados como indutores da osteonecrose dos maxilares atuam no tratamento de doenças osteometabólicas, osteonecrose e doenças de características neoplásicas. Em virtude disso, evidencia-se a importância da realização de uma anamnese correta e completa. (RIBEIRO GH et al, 2018).

Tais medicamentos são divididos em duas categorias distintas e formulados de acordo com as rotas de administração, sendo elas, intravenosa e oral. Apresenta, características físico-químicas e biológicas distintas, sendo medicamentos antirreabsortivos, que incluem os bisfosfonatos e os medicamentos antiangiogênicos, como o Denosumab. (SCARPA et al, 2010).

Entre os fatores que predisõem o desenvolvimento da osteonecrose, a via de administração desses fármacos possui grande importância e deve ser observada. A prevalência de desenvolvimento da OMIM na via de administração endovenosa mostra-se superior quando comparada a via oral. Além de ser menos frequente, o desenvolvimento da osteonecrose através da administração por via oral também é menos grave e responde melhor ao tratamento quando os fármacos são suspensos (BROZOSKI et al, 2012).

Outro fator importante é que aqueles que recebem o tratamento por via oral necessitam de mais tempo para apresentar exposição óssea, que por sua vez é menor do que naqueles que fazem uso endovenoso dessas drogas. Contudo, apesar de pequeno, o desenvolvimento da osteonecrose como seqüela da via oral tem aumento significativo quando o uso excede três anos (SCARPA et al, 2010).

2. Aspectos Clínicos

Em 2014, o Comité Especial criado pela América Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) para tratar de assuntos voltados a osteonecrose dos maxilares, alterou o termo que caracterizava a doença relacionada somente ao uso de bisfosfonatos, uma vez que aumentou os casos relacionados ao uso de outros antitumorais e terapias angiogênicas. Dessa forma, o termo foi alterado para Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (RUGGIERO et al, 2014).

A osteonecrose induzida por medicamentos deve ser distinguida de outra condição de cicatrização atrasada, para isso, a AAOMS adota alguns critérios. A presença de tratamento atual ou recente com medicamentos, exposição óssea necrótica nos maxilares, que não cicatriza antes de 8 semanas e nenhum antecedente de tratamento radioterápico, caracteriza e ajuda a diferenciar a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamento de outra manifestação patológica (NEVILLE et al, 2016).

A exposição óssea é a principal característica para identificação das osteonecrose e na maioria das vezes esse sinal vem acompanhado de dor, o que muitas vezes dificulta a mastigação e fala. Contudo, este sinal pode não estar presentes em alguns

casos. Em geral, os indivíduos acometidos pela osteonecrose desenvolvem sinais e sintomas quando há a presença de inflamação (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Mobilidade e perdas dentárias, formação de abscessos, fístulas intra e extra orais, edema, eritema e inflamação da mucosa oral, e dificuldades de movimentação óssea, são manifestações clínicas que podem fazer parte dessa patologia. Quando a osteonecrose ocorre na mandíbula, alterações como fraturas e envolvimento do nervo alveolar inferior também podem estar presentes. Na maxila, a ocorrência de fístulas oro-nasais e sinusite maxilar também é possível (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é classificada em estágios, onde: O estágio I, caracteriza-se por exposição óssea em estado necrótico, em pacientes dependentes de bisfosfonatos, de caráter assintomático e sem focos de infecção; no estágio II, repete-se a condição inicial do estágio I, porém há sintomatologia dolorosa, presença de infecção, podendo haver ou não a presença de drenagem purulenta; no estágio III, ocorre a associação dos eventos supracitados com a presença de uma ou mais alterações, tais como fraturas patológicas, fístula extraoral ou osteólise (YAROM et al, 2019).

Tabela 1. Estratégias de estadiamento e tratamento

Estágios da OMIM e seus respectivos tratamentos		
Estágio	Apresentação clínica	Conduta
Em risco	Sem exposição óssea	Orientações ao paciente
1	Exposição óssea em estado necrótico, de caráter assintomático e ausência de focos de infecção	Desinfecção com antimicrobianos (clorexidina 0,12%), instruções de higiene oral e acompanhamento criterioso
2	Repete-se a condição inicial do estágio anterior, porém há sintomatologia dolorosa, presença de infecção, podendo ocorrer ou não Presença de drenagem purulenta.	Orientações ao paciente, desinfecção com antimicrobianos, antibioticoterapia e desbridamento ósseo superficial
3	Exposição óssea em estado necrótico, presença de infecção, associada a uma ou mais alterações: fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oro antral, e osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou seio maxilar	Desinfecção com agentes antimicrobianos, terapia anti biótica, controle da dor desbridamento/ ressecção cirúrgica para alívio prolongado da dor e infecção
Fonte: YAROM et al, 2019		

Tabela 2. Aspectos Clínicos

Estágio	Características Clínicas
1	
2	
3	

3. Fármacos

O mecanismo de ação de um dos fármacos ligados ao desenvolvimento da OMIM, os bisfosfonatos, dependem da presença de um átomo de nitrogênio na cadeia molecular. Quando os bisfosfonatos não apresentam esse átomo, há uma conversão intracelular em análogos não hidrolisáveis da molécula de ATP, tornando-se tóxico para as células. Uma vez que, os bisfosfonatos possuam o átomo de nitrogênio ligado a cadeia molecular, os osteoblastos maduros o retomam perdendo assim sua capacidade

de remodelação, tornando-se inativos e morrendo por apoptose (CASTILHO et al, 2013).

Os maxilares encontram-se frequentemente suscetíveis a exposições infecciosas, de origem periodontal e endodôntica, em razão do meio oral ser colonizado por muitas bactérias. Quando ocorre acúmulo dos bisfosfonatos nos ossos maxilares, o que diminui seu metabolismo, a reparação tecidual frente a um trauma (induzido ou fisiológico) não ocorre como esperada, levando a uma exposição óssea necrótica extraoral (BROZOSKI et al, 2012).

Os bisfosfonatos apresentam duas vias de administração: a via oral, mais utilizada para o tratamento de doenças osteoporóticas, e a via intravenosa, comumente utilizada para tratamento de doenças com características de malignidade. Na administração oral, a absorção intestinal desse fármaco é relativamente reduzida o que leva a 1% a biodisponibilidade da dose administrada. A biodisponibilidade da dose ministrada na via intravenosa é superior a via oral, sendo mais de 60% (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Outro medicamento associado à alteração descrita, OMIM, é o inibidor de RANK- L, que se caracteriza como um anticorpo monoclonal que se liga e inibe o mediador final da reabsorção óssea, ocasionando assim a perda de células osteoclásticas e alterando o mecanismo da mesma (RUGGIERO et al, 2014).

O denosumab é considerado um antirreabsortivo que dificulta e altera a ação osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea e por consequência aumentando a densidade do osso, sendo empregado no tratamento efetivo da osteoporose e metástases ósseas (NEVILLE et al, 2016).

Um fator importante a ser observado com relação ao mecanismo do Denosumab, encontra-se na ausência da ligação deste medicamento ao osso, opondo-se aos bisfosfonatos. Por essa característica, o Denosumab possui diminuição dos seus efeitos sobre a remodelação óssea, em sua grande maioria, no prazo de 6 meses após a suspensão de seu uso (NEVILLE et al, 2016).

A biodisponibilidade da Denosumab encontra-se por volta de 62% da dose administrada, apresentando uma semivida de 25.4 dias no osso, quando comparados aos do Bisfosfonatos. O Denosumab encontra-se disponível sem solução injetável e deve ser ministrado via subcutânea (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

4. Tratamento

Exames de imagens como radiografias panorâmicas e tomografias, podem ser realizados quando há suspeita de osteonecrose. Para identificação de defeitos ósseos menores, radiografias do tipo intraoral mostram-se bem eficientes. Ressalta-se, todos os exames devem ser correlacionados com a coleta da história clínica do paciente para que assim o diagnóstico seja realizado de forma mais eficaz (THOMÉ, 2015).

Antes do tratamento com antirreabsortivos, bisfosfonatos e denosumab, os pacientes devem ser avaliados clinicamente por um cirurgião dentista, onde serão previamente realizados todos os procedimentos de caráter invasivo, como exodontias e cirurgia periodontais. Os pacientes que não desenvolveram a osteonecrose, mas possuem risco de desenvolvê-la, devem ser orientados quanto ao risco, assim como os sinais e sintomas característicos de tal condição (SCARPA et al, 2010).

Como forma de prevenção, aqueles que já se encontram sob tratamento com antirreabsortivos e antiangiogênicos deverão receber uma atenção especial quanto a evidência de focos de infecção intraoral e se utilizam próteses dentárias mal adaptadas, avaliando possíveis pontos de pressão que causariam lesões da mucosa oral. Na presença de infecção na cavidade oral o tratamento é realizado com antibioterapia e desinfecção com antibacterianos (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Quando a intervenção odontológica for indispensável, alguns critérios devem ser adotados e respeitados, devendo-se sempre priorizar um tratamento endodôntico a uma extração dentária. Se mesmo assim a cirurgia se fizer necessária, o cirurgião dentista deve ponderar quando será o melhor momento para intervir e qual a melhor forma para esse tratamento (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Diversos métodos de tratamento podem ser abordados visando a reparação dos tecidos ósseos e moles, entre eles encontra-se medidas terapêuticas, que são

essenciais para evitar que o tratamento seja realizado da forma menos invasiva possível. Independente do estadiamento da OMIM, a clorexidina 0,12% foi prescrita para a maioria dos pacientes. Em vários estudos é possível notar os testes com antibióticos como penicilina, metronidazol e clindamicina, sendo que nenhum estudo aponta com certeza qual destes é o mais eficaz (THOMÉ, 2015).

O tratamento da OMIM encontra desafios, pois esta deve ser tratada de acordo com os estágios pré-estabelecidos, levando sempre em conta a preservação da qualidade de vida do doente, condição essa que deve ser sempre o objetivo principal do tratamento. Para um tratamento adequado e eficaz a *América Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* estabeleceu os chamados guidelines, que são protocolos direcionados para os diferentes tipos de estágios da OMIM (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Quando o paciente apresenta uma condição favorável ao desenvolvimento da OMIM, o tratamento consiste em proervação, devendo estar presentes a educação e conscientização do paciente, estimulando uma higiene oral de rotina e mais minuciosa, visando reduzir agravos como prevalência de cáries e doenças periodontais (RIBEIRO GH, 2018).

A partir do estadiamento da doença, realizado pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, o tratamento para a osteonecrose foi estabelecido de forma menos invasiva possível, prezando sempre o bem-estar do paciente, devolvendo estética e função aos maxilares sempre que possível (RUGGIERO et al, 2014).

Pacientes identificados no estágio 0 da doença são submetidos a um tratamento forma sintomática, onde é tratada a dor crônica e os focos de infecção através da terapia medicamentosa com antibióticos. Aqui também devem ser identificados doença locais como cárie e periodontia a fim de evitar a progressão da osteonecrose para outros estágios (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

No estágio I da osteonecrose, o tratamento cirúrgico ainda não é recomendado, ficando restrito a desinfecção com antimicrobianos como clorexidina 0,12%, educação

do paciente para a manutenção de uma boa higiene oral e reavaliação da real necessidade da terapia com fármacos antiangiogênicos e antirreabsortivos (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

A fim de uma abordagem menos invasiva possível, a lucidez quanto as indicações para intervenção cirúrgica são de extrema importância por parte do cirurgião dentista, portanto duas abordagens cirúrgicas são apresentadas, o desbridamento cirúrgico e ressecção. O desbridamento cirúrgico consiste em uma curetagem cuidadosa e empírica para reduzir o osso necrosado. Em contrapartida, na ressecção realiza-se a eliminação completa de todo o osso necrosado, com a remoção de uma margem de osso sadio, a fim de evitar recidivas da doença (THOMÉ, 2015).

Para o tratamento do estágio II faz-se necessário, além da desinfecção com antimicrobianos, a terapêutica antibiótica e, em alguns casos, a redução da área de infecção através do desbridamento cirúrgico, observando sempre a importância do controle da dor do paciente. É de grande utilidade que se faça a cultura dos microrganismos e o teste de sensibilidade a antibióticos para que a terapêutica medicamentosa seja mais específica, aumentando as chances de sucesso do tratamento (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

O tratamento para o estágio III da osteonecrose apresenta-se de forma pouco mais agressiva, uma vez que aqui é necessária a redução da área de infecção através de intervenção cirúrgica, mantendo a terapêutica com antibióticos. É necessário o desbridamento cirúrgico ou a ressecção, acompanhada da reconstrução, procurando devolver função e estética o mais rápido possível para o paciente. É importante lembrar que toda a peça removida da área operada deverá passar por exame histológico (PINTO E FIGUEIREDO, 2016).

Além dos tratamentos já mencionados, encontra-se presente na literatura, terapêuticas alternativas como a utilização de plasma rico em plaquetas, utilização de oxigênio hiperbárico ou ozono, terapias com laser de baixa dose, entre outras (PINTO E FIGUEIREDO, 2016)

Independente da abordagem cirúrgica adotada, o cirurgião dentista deve se atentar as seguintes recomendações: Na presença de elementos dentários afetados pela osteonecrose a exodontia do mesmo é recomendada, a fim de remover completamente a doença, assim como a suavização de cristas ósseas cortantes para que essas não dificultem a cicatrização e nem lesione mais ainda a mucosa que cobrirá a área operada (THOMÉ, 2015).

A elaboração de um plano de tratamento adequado para o paciente é de extrema importância, uma vez que após a intervenção cirúrgica é comum a existência de áreas com grandes defeitos nos maxilares. Após as ressecções realizadas, comunicações oroantrais também podem ocorrer em virtude de distúrbios advindos relacionados a cicatrização (THOMÉ, 2015).

Métodos como a utilização de obturadores para reconstruções dos defeitos decorrentes da intervenção cirúrgica são utilizados e mostram resultados positivos, uma vez que reduzem o tempo de internação hospitalar e proporcionam resultados funcionais e estéticos favoráveis a recuperação do paciente. A reabilitação protética do paciente, como forma de minimizar as sequelas deixadas pela OMIM, encontra-se sob debate científico, uma vez que ela pode causar traumas e aumentar as chances de recidiva da doença, sendo esse tipo de tratamento um fator de risco (THOMÉ, 2015).

O tratamento obturador de comunicações oroantrais, apesar de se mostra eficaz, não substitui o tratamento primário da OMIM, uma vez que somente tecidos saudáveis seriam capazes de suportar a carga oferecida pelas próteses obturadoras (THOMÉ, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose dos maxilares é uma alteração recentemente descrita, com incidência reduzida, porém com consequências devastadoras para os indivíduos em que ocorre. A avaliação dos riscos e benefícios da utilização desses fármacos deve ser criteriosa sendo crucial que, de forma preventiva, infecções dentárias sejam tratadas antes da terapia medicamentosa.

A decisão sobre o tratamento dos estágios da osteonecrose deve ser sempre multiprofissional, visando sempre alcançar a recuperação rápida e com o mínimo de sequelas para o paciente. Faz-se necessário, durante o tratamento da osteonecrose, que o cirurgião dentista conheça os protocolos adotados, bem como os medicamentos causadores da alteração e a melhor forma de conduzir o paciente frente ao tipo de tratamento adotado.

REFERÊNCIAS BLIOGRÁFICAS

BROZOSKI, MA; TRAINA, AA; DEBONI, MCZ; MARQUES, MM et al. Osteonecrose Maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. São Paulo: **Revista Brasileira de Reumatol**, 2012.

CASTILHO, LS; LISBOA, SSM; COSTA, LN; VILAÇA, EL et al. **Considerations about the patient being treated with bisphosphonates: what every dentist needs to know**. Belo horizonte: **Revista Científica do Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais**, 2013.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; CHI, AC. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 912p.

OTTO, S et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases**. Cancer Treatment Reviews: Elsevier Ltd, 2018.

PINTO, CSM; FIGUEIREDO, JP. **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Medicamentos**. Coimbra: Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, 2016.

RIBEIRO, GH; CHRUN, ES; DUTRA, KL; DANIEL, FI et al. **Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment**. São Paulo: **Braz J Otorhinolaryngology**, 2018.

RUGGIERO, SL; DODSON, TB; FANTASIA, J; GOODDAY, R et al. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update**. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014.

SCARPA, LC; LEITE, LCM; LACERDA, JCT et al. **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of sodium bisphosphonates**. Minas Gerais: Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, 2010.

THOMÉ, ACA. **Osteonecrose maxilar relacionado ao uso de medicamentos**. p. obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária. Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz, Portugal, 2015.

YAROM, N; SHAPIRO, CL; PETERSON, DE; POZNAK, CHV et al. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline**. American Society of Clinical Oncology: **Journal of Clinical Oncology**, 2019.

