

## **A RELAÇÃO ENTRE A ADMINISTRAÇÃO DE METOTREXATO E O DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES – REVISÃO DE LITERATURA**

**Teófilo Felipe Santiago<sup>1</sup>; Maria Priscylliana de Fátima Arcelino Couto<sup>1</sup>; Samuel Dantas Nogueira<sup>1</sup>; Vilana Maria Adriano Araújo<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Discentes do Curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá;  
E-mail: teoqxbqxb@gmail.com; priscylliana.ac@gmail.com;  
samuel.dantas8@hotmail.com.

<sup>2</sup>Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá;  
E-mail: vilanamaria@unicatolicaquixada.edu.br

### **RESUMO**

A osteonecrose dos maxilares consiste em uma patologia óssea localizada, que pode ser desencadeada por traumas mastigatórios, tratamentos odontológicos invasivos, uso em longo prazo em grandes dosagens de medicamentos imunossupressores, alcoolismo e doenças sanguíneas. Dentre os fármacos capazes de desencadear esta enfermidade, destaca-se o Metotrexato (MTX), o qual consiste em um medicamento antirreumático e imunossupressor. Nesse contexto, objetivou-se revisar a literatura acerca da relação entre a administração de MTX e o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Para tanto, pesquisaram-se os correspondentes em inglês dos descritores “Metotrexato, osteonecrose e maxilares”, na base de dados Pubmed, sendo encontrados 9 artigos nos últimos 10 anos. Após a leitura de títulos e resumos, selecionaram-se 7 artigos. Destes, 5 artigos se tratavam de relatos de casos, os quais abordavam pacientes com osteonecrose induzida por MTX. 1 estudo retrospectivo avaliou os dados clínicos e farmacológicos e pacientes com osteonecrose induzida por MTX. Ainda, 1 estudo objetivou explicar como o MTX era capaz de desenvolver a osteonecrose. Em suma, todos os artigos mostraram que os pacientes que foram submetidos ao uso do MTX consistiram de um grupo de alto risco para o desenvolvimento da osteonecrose.

**PALAVRAS-CHAVE:** metotrexato; osteonecrose; maxilares.

### **INTRODUÇÃO**

A osteonecrose dos maxilares é definida como áreas de osso exposto na região maxilofacial que não cicatrizou dentro de seis a oito semanas, em que esta patologia óssea pode ser desencadeada por múltiplos fatores, como procedimento odontológico invasivo, infecções, traumas mastigatórios, assim como também o uso de medicamentos imunossupressores por um longo período de tempo (ARAGON-CHING et al., 2009). Esta condição se estabelece quando o suprimento sanguíneo é suspenso na região acometida (ROSELLA et al., 2016).

Entre os fármacos responsáveis por essa anormalidade no tecido ósseo, destacam-se os glicocorticoides, bisfosfonatos e os antirreumáticos, como o Metotrexato (MTX). Este fármaco é um antimetabólito que interfere no metabolismo do ácido fólico sendo

assim utilizado no tratamento de muitos tipos de câncer, assim como no tratamento da artrite reumatoide, a qual consiste em uma doença autoimune caracterizada pela inflamação das articulações (HOWARD et al., 2016).

Recentemente, tem sido relatados casos na literatura em que indivíduos submetidos ao tratamento com MTX apresentam focos de sequestro ósseo, os quais foram desencadeados pelo uso prolongado deste medicamento associado ou não a traumas e/ou procedimentos odontológicos invasivos (FURUKAWA et al., 2018). Esses eventos ocorrem pelos efeitos indesejáveis do MTX no metabolismo ósseo, uma vez que tem efeito inibitório na renovação óssea, na osteoclastogênese e na proliferação osteoblástica, como também estimula a apoptose dos osteócitos. Isso é um fator determinante na cavidade oral, pois existe uma demanda funcional bastante elevada, pela alta remodelação da taxa maxilar, pela intensidade das forças mastigatórias e pelos tratamentos dentários invasivos (NETO et al., 2011).

Diante do exposto, objetivou-se revisar a literatura acerca da relevância da administração de MTX no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

## **METODOLOGIA**

Foram pesquisados correspondentes em inglês dos descritores “metotrexato, osteonecrose, maxilares” na base de dados Pubmed, sendo encontrados 9 artigos nos últimos 10 anos. Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 7 artigos. Destes, 5 se tratavam de relatos de casos abordando pacientes com osteonecrose induzida por MTX; 1 estudo retrospectivo realizado a partir de dados clínicos e farmacológicos de pacientes com osteonecrose induzida por MTX, e 1 estudo que objetivou explicar como o MTX era capaz de desenvolver a osteonecrose dos maxilares. Foram excluídos os artigos que não abordavam o assunto e os que não estavam disponíveis na íntegra.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Mathai et al. (2018) analisaram três casos de osteonecrose em mandíbula e constataram que um tratamento de Artrite Reumatoide com baixas dosagens de Metotrexato pode desenvolver ou até mesmo acelerar o processo de osteonecrose em mandíbula. Para o tratamento, nos três casos, foi suspenso o uso do Metotrexato, assim como também foi realizado o debridamento cirúrgico, curetagem dos locais afetados, removendo assim os sequestros ósseos. Ainda, foram prescritos antibióticos por via intravenosa, durante sete dias. No final do tratamento, observaram-se resultados positivos e melhora no quadro ósseo da osteonecrose, cessando o problema.

Furukawa et al. (2018) objetivaram relatar um caso de um paciente com doença linfoproliferativa e submetida ao tratamento com Metotrexato. O paciente desenvolveu uma osteonecrose severa da mandíbula, sendo necessária a interrupção do tratamento farmacológico. Acreditou-se ser prudente à substituição do Metotrexato pela prednisona, e o paciente foi tratado com irrigação de clorexidina 0,05% três vezes por semana. Após 4 meses com este tratamento, o tecido necrótico obteve melhoras, reduzindo assim a ulceração sobre o osso exposto. Houve uma regressão da lesão da osteonecrose e realizaram-se as exodontias dos dentes adjacentes à área acometida.

Henien et al. (2017) relataram dois casos de osteonecrose na mandíbula em pacientes que apresentavam artrite tratada com Metotrexato. No primeiro caso, a paciente não possuía sintomatologia dolorosa. Assim, optou-se pelo tratamento conservador com bochechos de peróxido de hidrogênio, além de orientação de higiene bucal. No segundo caso, o paciente foi submetido ao tratamento cirúrgico e à prescrição de antibióticos para controle de infecções secundárias. Nos dois casos, houve resolução da lesão.

Furudate et al. (2018) investigaram três casos de osteonecrose de pacientes com doença linfoproliferativa tratada com Metotrexato. No primeiro caso, a paciente foi diagnosticada com lesões semelhantes ao linfoma Hodgkin, no segundo e terceiro caso foi diagnosticado com linfoma difuso de células B. Os três casos foram submetidos ao tratamento conservador, o qual consistiu na suspensão do uso do MTX, controle da dor e de possíveis infecções secundárias, e debridamento do sequestro ósseo. Todos os casos obtiveram melhoras significativas, visto que houve a cicatrização na região óssea afetada.

Fede et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo em que foram coletados dados clínicos e farmacológicos de 18 pacientes portadores de Artrite Reumatoide e osteonecrose mandibular. Os autores objetivaram relacionar a gravidade da osteonecrose e a opção de tratamento farmacológico utilizado. Assim, concluíram que os pacientes que faziam uso do Metotrexato possuíam osteonecrose mandibular de forma mais grave.

Alsaleeh et al. (2014) relataram um caso de uma mulher portadora Artrite Reumatoide, submetida ao tratamento com Metotrexato e acometida pelo desenvolvimento de osteonecrose na mandíbula. A abordagem farmacológica foi suspensa, e realizou-se a exodontia do elemento dentário comprometido pela lesão. Ainda, prescreveu-se amoxicilina por 4 meses, e bochechos diários com clorexidina 0,12%. Após 18 meses, a paciente apresentou um tecido ósseo com parâmetros de normalidade.

Neto et al. (2011) buscaram a justificativa da presença de osteonecrose mandibular em pacientes com artrite reumatoide. Os autores constataram que pacientes com artrite reumatoide, submetidos à administração de Metotrexato, apresentavam uma imunossupressão da renovação óssea, inibição da osteoclastogênese, estímulo da apoptose de osteócitos e diminuição da proliferação osteoblástica.

Todos os artigos estudados comprovaram a íntima relação entre o uso do Metotrexato e o desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares, uma vez que todos destacaram o seu poder imunossupressor sobre o metabolismo ósseo, comprometendo o reparo ósseo do organismo. Ainda, deve-se ressaltar a necessidade do acompanhamento do cirurgião-dentista perante esses pacientes, assim como também a importância da anamnese antes da realização de qualquer procedimento odontológico, principalmente os mais invasivos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em suma, os estudos observaram que o Metotrexato, quando administrado em qualquer dosagem durante um grande período de tempo, pode se tornar um fator determinante para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares, por causa de seu

alto poder imunossupressor. Assim, os pacientes que são submetidos ao tratamento com esse antirreumático devem ser acompanhados pelo cirurgião-dentista, visto que podem ser um grupo com predisposição a ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

## REFERÊNCIAS

ALSALLEEH, F.; KEIPPEL, J.; ADAMS, L.; BAVITZ, B. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Jaw Reoccurrence after Methotrexate Therapy: A Case Report.

**Journal of Endodontics.** v.40, n.9, pp.1505-1507, 2014.

ARAGON-CHING, J. B.; NING, Y. M.; CHEN, C. C.; LATHAM, L.; GUADAGNINI, J. P.; GULLEY J. L.; ARLEN, P. M.; WRIGHT, J. J.; PARNES, H.; FIGG, W. D.; DAHUT, W. L. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents.

**Cancer Investigation.** v.27, n.2, pp.221-226, 2009.

CONTE NETO, N.; BASTOS, A. S.; CHIERICI-MARCANTONIO, R. A.; MARCANTONIO, E. J. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws? **Medical Hypotheses.** v.77, n.5, pp.905-911, 2011.

DI FEDE, O.; BEDOGNI, A.; GIANCOLA, F.; SAIA, G.; BETTINI, G.; TOIA, F.; D'ALESSANDRO, N.; FIRENZE, A.; MATRANGA, D.; FEDELE, S.; CAMPSI, G. BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case series. **Oral Diseases.** v.22, n.6, pp.543-548, 2016.

FURUDATE, K.; SATAKE, A.; NARITA, N.; KOBAYASHI, W. Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder in Patients With Osteonecrosis of the Jaw: A 3-Case Report and Literature Review. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg.** v.76, n.1, pp.97-111, 2018.

FURUKAWA, S.; OOBU, K.; MORIYAMA, M.; KAWANO, S.; SAKO, S.; HAYASHIDA, JN.; MATSUBARA, R.; OGATA, KL.; KIYOSHIMA, T.; NAKAMURA, S. Oral Methotrexate-related Lymphoproliferative Disease Presenting with Severe Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report and Literature Review **The Japanese Society of Internal Medicine.** v. 57, n.4, pp. 575-581, 2018.

HENIEN, M.; CAREY, B.; HULLAH, E.; SPROAT, C.; PATEL, V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** v.124, n.6, pp.283-287, 2017.

HOWARD, S. C.; McCORMICK, J.; PUI, C. H.; BUDDINGTON, R. K.; HARVEY, R. D. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. **The International Peer-Reviewed Journal for the Practicing Oncologist/Hematologist.** v.21, n.12, pp.1471-1482, 2016.

MATHAI, P. C.; ANDRADE, N. N.; AGGARWAL, N.; NERURKAR, S.; KAPOOR, P. Low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: a potential risk factor for

bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery.** v.22, n.2, pp.235-240, 2018.

ROSELA, D.; PAPI, P.; GIARDINO, R.; CICALINI, E.; PICCOLI, L.; POMPA, G.  
Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **Journal of International Society of Preventive e Community Dentistry.** v.6, n.2, pp. 97-104, 2016.