

EVOLUÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS: REVISÃO DE LITERATURA

Fael de Souza Veiga¹

Samira Ferreira Cavalcante²

Cezar Thaycer Campos Carvalho³

RESUMO

A Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMRM) é definida pela presença de tecido ósseo exposto ou sondável por fístula intra ou extrabucal na região maxilofacial, que não cicatriza no período de 8 semanas e reflete um processo de necrose óssea associada ao uso de bisfosfonatos, denosumabe e agentes antiangiogênicos, em pacientes que não se submeteram a radioterapia de cabeça e pescoço. Essa condição clínica é cada vez mais frequente na prática odontológica e se manifesta por meio de dor, inchaço, inflamação local e abscessos decorrentes da destruição do tecido ósseo. Sua origem é multifatorial e envolve fatores locais como infecções, cirurgias dentárias, próteses mal adaptadas e fatores sistêmicos, como câncer e osteoporose. As alternativas para o tratamento da ONMRM descritas nesse estudo, são as abordagens cirúrgicas, uso de medicamentos, concentrados plaquetários, imunofluorescência e laser de baixa e alta potência, trazendo um parâmetro comparativo e descritivo sobre o manejo clínico referente a cada estágio da doença. O presente trabalho visa revisar a literatura e relatar sobre a ONMRM em sua complexidade, tendo como foco a evolução dos meios de tratamento e condutas clínicas terapêuticas. Diante o exposto, mostra-se necessário o desenvolvimento de estudos que versem sobre maiores esclarecimentos no que tange à evolução dos tipos de tratamento existentes e sobre a melhor conduta do cirurgião dentista frente a condição da ONMRM.

Palavras-chave: medicação relacionada a osteonecrose mandibular; bisfosfonatos; agentes antiabssortivos; métodos de tratamento; terapia cirúrgica e conservadora.

¹Graduando em odontologia – faelveiga100@gmail.com

²Graduando em odontologia – samiraferreiracavalcante@gmail.com

³Professor orientador – cezarthaycer@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é uma condição patológica que se apresenta por meio de uma área de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza em 8 semanas após a sua descoberta. A manifestação clínica é variável e pode oscilar entre apresentação de dor, edema, inflamação e formação de abscessos nos pacientes afetados (Hinchey et al., 2013). Quando apresenta antecedentes de terapia com radiação na região da cabeça e pescoço recebe o nome de osteorradionecrose (ORN), apesar das consequentes lesões patológicas serem similares a ela (Torsten et al., 2006).

A etiologia da ONM é multifatorial e são considerados fatores de risco aspectos locais, sistêmicos e associação medicamentosa. É descrito na literatura que o tratamento com drogas antiabsortivas, higiene oral precária, doenças periodontais, trauma local causado por próteses mal adaptadas, patologias periapicais, doenças oncológicas, diabetes, osteoporose, alcoolismo, consumo de tabaco e hipotireoidismo podem ter associação com o surgimento da ONM e com a manutenção das lesões presentes. (Nicole et al., 2013).

A ONM apresenta forte relação com o uso de terapias antirreabsortivas por via parenteral em doses oncológicas, especialmente os medicamentos bifosfonatos (BF's), os inibidores da RANKL e das proteínas associadas denosumabe (Dmab) (Khan et al., 2014). Estima-se que a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM) apresenta-se prioritariamente na mandíbula (65%-73%) quando comparada à maxila (22,5%-25,8%), podendo ainda, entretanto, envolver ambas as estruturas ósseas simultaneamente (4,4-6,5%) ou outras áreas do corpo que fogem do interesse odontológico (0,1%) (Shinichiro et al., 2022).

As consequências ocasionadas pela ONMRM foram divididas e estadiadas clinicamente por (Ruggiero et al., 2022), sendo tal classificação posteriormente adotada pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS). Elaborada como um sistema que aborda sua identificação, características, progressão de estágio e fornecimento de uma terminologia apropriada para diagnóstico e tratamento, os níveis variam de 1 a 3 e as manifestações clínicas são diversas e englobam dores difusas nos dentes, mandíbula e maxila, mobilidade dentária, achados

radiográficos como reabsorção óssea, alterações ósseas no padrão trabecular e regiões de osteosclerose ou espaçamento do ligamento periodontal, além de osso necrótico exposto à cavidade oral, infecção presente, eritema, osteólise e presença de fístula extra ou intraoral. (Kün-darbois e Fauvel, 2021).

A partir do exposto, várias estratégias terapêuticas têm sido recomendadas com base na gravidade da ONMRM e oscilam entre abordagens mais conservadoras ou mais invasivas, uma vez que as decisões e condutas clínicas devem ser estabelecidas em cada caso (Tenore *et al.*, 2020).

2. METODOLOGIA

O presente trabalho tem como objetivos evidenciar a incidência e o risco associado ao desenvolvimento da ONMRM, esclarecer os fatores de risco que predispõem os pacientes odontológicos ao desenvolvimento da entidade patológica e conduzir um parâmetro de evolução das abordagens, regimes terapêuticos e manejo clínico às vítimas da condição.

O atual estudo se caracteriza como uma revisão abrangente da literatura e emprega uma abordagem de natureza qualitativa e descritiva. Com foco em explorar o conteúdo científico fornecido em relação à osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos e os tratamentos terapêuticos multidisciplinares aplicados a ela.

O argumento que instruiu a presente pesquisa foi “Quais são os meios de tratamentos propostos pela literatura em relação a osteonecrose dos maxilares relacionados a medicamentos baseados em relatos científicos, os quais são de suma importância para o conhecimento do cirurgião dentista? Diante dos fatos apresentados qual método terapêutico seria o mais viável, ou ainda não há um protocolo definitivo?”.

A obtenção dos dados foi conduzida em bases científicas de ampla relevância como PubMed e Scholar Google. Recorrendo a descritores como *medication-related osteonecrosis of the jaw*, *bisphosphonates*, *antiresorptive agents*, *treatments methods* e *conservative and surgery therapy*, a análise contemplou produções científicas publicadas no período de 2005 a 2025, uma vez que o intervalo compreende o período mais recente de estudos e pesquisas científicas em relação ao tema.

Entre os critérios de inclusão, destacaram-se os artigos originais, as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos publicados em português, inglês, espanhol e alemão que abordavam a temática proposta e discutiam a etiologia, epidemia e sintomatologia

da patologia quando relacionada a pacientes submetidos a terapia medicamentosa com antiabssortivos. Adicionalmente, a farmacocinética e farmacodinâmica desses medicamentos também foi levada em consideração, além dos métodos terapêuticos voltados para cada estágio da doença.

Foram excluídos os estudos experimentais que não proporcionaram métodos de tratamentos relevantes ou com baixa relevância científica. A seleção dos estudos ocorreu por meio de triagem manual e independente, envolvendo leitura detalhada dos títulos, resumos e textos completos, o que assegurou a qualidade do processo seletivo.

Com a finalização do processo de identificação e refinamento das publicações, os dados foram devidamente organizados e categorizados em parágrafos subdivididos em suas esferas para distinguir os conflitos entre as discordâncias e concordâncias sobre os tratamentos terapêuticos utilizados, proporcionando melhor compreensão da leitura e visando o potencial auxílio em estudos futuros.

Por tudo isso, o presente trabalho tem como objetivos evidenciar a incidência e o risco associado ao desenvolvimento da ONMRM, esclarecer os fatores de risco que predispõem os pacientes odontológicos ao desenvolvimento da entidade patológica e conduzir um parâmetro de evolução das abordagens, regimes terapêuticos e manejo clínico às vítimas da condição.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A Osteonecrose dos Maxilares (ONM) é uma condição rara, grave e debilitante, caracterizada pela morte do tecido ósseo da mandíbula ou maxila. (Fusco *et al.*, 2016). A exposição óssea é a principal característica da doença além da sintomatologia de dor e apresentação clínica de inchaço, inflamação e formação de abscesso. Embora a patogênese ainda não seja completamente esclarecida, essa condição permanece como um possível efeito colateral em pacientes submetidos a tratamentos para câncer ou osteoporose. (Hinchypaul *et al.*, 2013).

Em 2003, a Osteonecrose Maxilar (ONM) foi relatada pela primeira vez em pacientes oncológicos que receberam os medicamentos bisfosfonatos (BF's) pamidronato e zoledronato por via intravenosa (Marx *et al.*, 2005). Portanto, o termo Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Bifosfonatos (ONMRB) foi inicialmente proposto. Todavia, em um segundo momento, novos medicamentos associados à ação osteoclástica

também foram relatados como iniciadores da ONM, o que levou, em 2014, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) a alterar o termo para Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos (ONMRM). (Kanwar *et al.*, 2020).

Uma vez estabelecida a relação da ONM a medicamentos, a AAOMS determinou critérios para o diagnóstico e definiu que a ONMRM deve apresentar características concomitantes cuja identificação se dá pela história pregressa e exame clínico. Dentre elas, estão a presença de osso exposto com fístula intra ou extraoral passível de sondagem que persiste por mais de 8 semanas e nenhum histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares, além do tratamento (atual ou pregresso) com agentes antirreabsortivos, como o Denosumabe, antiangiogênicos e os bisfosfonatos (BF's) (Ruggiero *et al.*, 2022).

Os BF's são medicamentos utilizados em sua grande maioria para o tratamento de condições como a osteoporose, doença de Paget, otosclerose, hipercalcemia, displasia fibrosa, lesões osteolíticas decorrentes de mieloma múltiplo e metástases ósseas de neoplasias malignas, uma vez que provocam a redução da atividade osteoclástica, impedem a reabsorção do osso trabecular e, conseqüentemente, mantém a densidade mineral elevada (Siddiqi, Zafar e Payne, 2009). (Cheng *et al.*, 2005).

Os BF's podem ser administrados por via oral ou intravenosa a depender do manejo e da decisão do corpo clínico responsável. Dentre os mais conhecidos, destacam-se etidronato, risedronato, clodronato, tiludronato, alendronato, pamidronato, ibandronato e zoledronato (Sevinc, 2024).

Os denosumabes, por sua vez, são agentes antirreabsortivos que apresentam alta afinidade ao sítio RANKL - proteína presente na membrana osteocástica - e inibem de forma reversível a formação e a atividade dos osteoclastos, resultando na diminuição da reabsorção óssea (Moraes Santos, 2022). Adicionalmente, atuam como anticorpos monoclonais humanos com alta especificidade para o processo de remodelação óssea, uma vez que inibem a reabsorção e promovem o aumento da sua densidade (Lorenzo, 2023).

Além dos agentes que inibem a reabsorção óssea, como os BFs e o denosumabe, os medicamentos antiangiogênicos também estão associados ao surgimento de ONMRM pois atuam em diferentes vias e são responsáveis pela captura dos fatores de crescimento, bloqueio de receptores e interferência na sinalização intracelular (Lopes-Coelho *et al.*, 2021). Desse modo, inibem a formação de novos vasos

sanguíneos e podem comprometer a vascularização óssea, aumentando o risco de necrose na região maxilofacial. (Pimolbutr *et al.*, 2018).

A ONMRM tem sido observada em pacientes tratados com diversos agentes antiangiogênicos, incluindo bevacizumabe, sunitinibe, imatinibe, everolimus, ipilimumabe e azacitidina. A literatura descreve que a patogênese dessa condição esteja associada aos efeitos vasculares desses fármacos, levando a regiões ósseas que não cicatrizam e necrosam. (Lucien *et al.*, 2022).

A ONMRM é influenciada por fatores de risco sistêmicos e locais. Entre os fatores locais, destacam-se infecções dentárias, periodontais e peri-implantares, bem como procedimentos invasivos como extrações dentárias, instalação de implantes e cirurgias dentoalveolares. Além disso, o uso de próteses mal adaptadas e variações anatômicas também contribuem para o desenvolvimento da condição. Esses fatores locais podem atuar isoladamente ou em conjunto com fatores sistêmicos, como o uso de medicamentos anti-reabsortivos e antiangiogênicos, comprometendo a cicatrização óssea e aumentando o risco de ONMRM. (Mauceri *et al.*, 2025).

Em estudos epidemiológicos globais, a incidência de ONMRM demonstrou ser maior em pacientes com câncer tratados por agentes anti-reabsortivos em comparação aos pacientes com osteoporose — cerca de 6,22% no primeiro grupo versus apenas 0,58% no segundo. (Alrowis *et al.*, 2022). Evidências clínicas indicam que essa condição é mais comum em indivíduos submetidos a terapias oncológicas pelas doses elevadas e uso prolongado de agentes antirreabsortivos e inibidores da angiogênese, em comparação a pacientes tratados para osteoporose (Kuroshima *et al.*, 2022).

A ONMRM também apresenta uma prevalência significativamente maior em mulheres. Em um estudo clínico envolvendo 51 pacientes diagnosticados com ONMRM, observou-se predominância marcante do sexo feminino, representando 94,1% dos casos, enquanto apenas 5,9% eram homens. A idade média dos indivíduos afetados foi de aproximadamente 76 anos, variando entre 45 e 92 anos. Verificou-se também que a prevalência da ONMRM aumentava de forma proporcional à idade, sendo menos comum em pacientes com menos de 60 anos e mais frequente entre aqueles acima de 70 anos. (Kang *et al.*, 2018).

A ONMRM acomete principalmente as estruturas da região craniofacial. Entre as áreas acometidas, a mandíbula é a mais afetada com cerca de 65% dos casos, enquanto 28,4% envolvem a maxila, 6,5% acometem ambas as estruturas e apenas 0,1% ocorrem em outras regiões. (Khan *et al.*, 2014).

A maxila e a mandíbula são revestidas por uma mucosa muito fina, o que favorece a ruptura dessa barreira durante funções fisiológicas simples. Adicionalmente, a cavidade oral abriga uma grande quantidade de microrganismos e em procedimentos dentoalveolares como extrações, cirurgias periodontais e apicectomias é comum haver exposição óssea a um ambiente altamente colonizado por bactérias. Por tanto, a taxa de remodelação óssea nos maxilares é superior à observada nos ossos longos (Tretadis, Allen e Ruggiero, 2023). sendo relatado, durante a pesquisa bibliográfica, apenas um caso de ONMRM acometendo a tíbia e o fêmur. (Bansal *et al.*, 2009).

Em nível microscópico, o osso afetado na ONMRM apresenta trabéculas com lacunas vazias e bordas irregulares ou fragmentadas indicativas de perda da vitalidade óssea, além de regiões com modificações estruturais compatíveis com necrose. (Kawashima *et al.*, 2020). Clinicamente, os sinais e sintomas incluem demora na cicatrização após procedimentos cirúrgicos odontológicos, dor, ruptura de tecidos moles, dormência, parestesia, exposição ou sequestro ósseo e formação de fístulas de caráter crônico. (Ünsal e Orhan, 2021).

Os estudos apresentam muitas terapias auxiliares para os protocolos cirúrgicos e não cirúrgicos, como o plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas, irradiação a laser de baixa potência, hormônio da paratireoide e medicamentos como pentoxifilina e proteína morfogênica óssea. (Kun-darbois e Fauvel, 2021). Além de que é de suma importância a avaliação odontológica prévia ao início do uso de medicamentos antireabsortivos como medida preventiva essencial. (Atalay *et al.*, 2011).

As terapias conservadoras tendem a ser indispensáveis em todos os estágios da doença, principalmente onde comorbidades significativas impossibilitam o tratamento cirúrgico. Sua aplicação se concentra acerca da educação do paciente em relação aos cuidados bucais, controle de dor e infecção secundária que podem acarretar o sequestro do osso necrótico. Comumente aplicadas aos estágios iniciais, no estágio 1 há o uso de agentes como o digluconato de clorexidina 0,12%, cuidados com as feridas e melhora da higiene bucal. Já no estágio 2 há uma dificuldade maior sobre o tratamento local, assim havendo a necessidade de prescrição de antibióticos no intuito de controlar os sintomas. (Salvatore *et al.*, 2022).

O tratamento cirúrgico da ONM é atribuído ao estágio mais avançado da doença em que há a retirada completa do osso afetado, viabilizando condições necessárias para a cicatrização dos tecidos duros e moles e evitar uma reinfecção ocasionada pelas partes necróticas. Em seguida é feito o alisamento das bordas ósseas e

minuciosamente a ferida é fechada, sendo recomendado o fechamento em dupla camada se possível, no intuito de garantir que a cicatrização retardada possa ocorrer sem intervenções externas. A terapia com antibióticos é associada à cirurgia no pré e pós-operatório para proteger a cicatrização controle da infecção bacteriana e de uma possível reinfecção. (Sven Otto *et al.*, 2016).

A delimitação entre o osso afetado e o osso saudável é pouco clara, tornando-se uma das maiores complicações durante o procedimento cirúrgico. Como a quantidade óssea removida deve ser a mínima necessária, utiliza-se a visualização intraoperatória de padrões fluorescentes para aperfeiçoar os resultados pós cirúrgicos. (Sven Otto *et al.*, 2018).

A aplicação da fluorescência como estratégia durante o procedimento cirúrgico possibilita uma maior preservação do osso e traz resultados positivos. Atualmente o uso desta como guia para visualizar o osso afetado é subentendido pela presença da autofluorescência marcante no osso saudável, enquanto o osso necrótico apresenta perda dessa autofluorescência, caracterizando uma cor mais escura. (Sven Otto *et al.*, 2020).

A sua capacidade de promover a marcação óssea se dá através do uso de medicamentos como as tetraciclinas. Elas se ligam ao cálcio e incorporam ao mineral ósseo em locais de remodelação ativa, e sob excitação violeta/azul liberam fluorescência característica que permite marcar osso saudável. (Christoph Pautke *et al.*, 2010).

Por ser um tratamento multidisciplinar, novas abordagens como a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) são desenvolvidas. Estudos demonstram taxas de até 75% sobre a cicatrização gengival após lesões após administração de antibioticoterapia, desbridamento cirúrgico e suspensão do tratamento com BF's. Além disso, evidências mostram que a OHB potencializa a atividade osteoclástica e a renovação óssea (John J. *et al.*, 2012), como também contribui na oxigenação tecidual, promove cicatrização e encurta o tempo de recuperação (Kaitlyn R. *et al.*, 2019).

As abordagens conservadoras têm adquirido visibilidade junto ao tratamento da ONM, como o uso da pentoxifilina e trocoferol como terapias adjuvantes. Estudos pilotos demonstraram melhoras significativas em pacientes com ONM em acompanhamento clínico, apresentando boa resposta e cicatrização do tecido ósseo. (EPSTEIN *et al.*, 2010), (JIEN J. *et al.*, 2019).

Tais fármacos têm influência na melhora do fluxo sanguíneo, redução da viscosidade do sangue, melhora na microcirculação, aumento na flexibilidade dos glóbulos vermelhos, melhora na oxigenação nos tecidos, diminuição da inflamação, estímulo na cicatrização, eliminação de radicais livres e redução do estresse oxidativo e proteção das membranas celulares. (Matthew S. *et al.*, 2010). Seu uso no pré-cirúrgico atua na isquemia crônica e favorece, por meio do aumento do fluxo sanguíneo, o recrutamento de células de defesa para a indução do tecido de granulação, reduzindo os danos causados pelo desbridamento cirúrgico. (Gianluca C. *et al.*, 2023).

De acordo com literatura, os quatro elementos essenciais para a formação óssea são a fonte celular, o arcabouço, a indução tecidual e o estímulo mecânico. (Cyril L. *et al.*, 2024). Atualmente a terapia celular tem sido explorada como adjuvante ao tratamento da ONM por meio da utilização de agregados plaquetários que atuam no crescimento de plaquetas, crescimento transformador, crescimento endotelial vascular (CEV), produção de colágeno e agentes antiinflamatórios, incentivo no crescimento interno dos vasos sanguíneos, diferenciação celular, controle da resposta inflamatória e no auxílio da cicatrização dos tecidos. (Lu Tao *et al.*, 2024).

Os concentrados de plaquetas são divididos em quatro subtipos de acordo com suas propriedades celulares: O plasma rico em plaquetas puro (PRP-P), plasma rico em leucócitos e plaquetas (PRL-P), fibrina rica em plaquetas pura (FRP-P) e fibrina rica em leucócitos e plaquetas (FRL-P). Entre eles os mais utilizados são o PRL-P, que contém alta concentração de leucócitos, fatores de crescimento e induz a neoangiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), a homeostase inflamatória; e a FRL-P por possuir alta intensidade de fibrina e promover boa resistência aos estresses mecânicos da cavidade oral e à degeneração proteolítica (processo natural de quebra de proteínas em peptídeos e aminoácidos). (Tenore *et al.*, 2020).

De forma resumida, a FRL-P ou em inglês, L-PRF, atua como um andaime para diversas células como leucócitos, macrófagos, neutrófilos e plaquetas presentes, potencializando a cicatrização da ferida. A escolha dela como intervenção na ONM, se dá por sua capacidade de estimular a migração, proliferação celular e de atuar no osso autólogo induzindo a síntese maciça de colágeno do tipo 1, fibronectina e fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), evitando assim a osteonecrose com uma epitelização precoce. (Michele Miranda *et al.*, 2021).

Na odontologia contemporânea, os estudos relacionados à laserterapia são crescentes em virtude das suas ótimas propriedades e da sua consolidação como abordagem adjuvante pouco agressiva. (S. Latifyan *et al.*, 2016). Em decorrência disso, sua prática tem sido aplicada no tratamento de lesões necróticas relacionada a mandíbula e maxila com melhora da cicatrização, redução do risco de infecção, diminuição do inchaço e dores pós-operatórias. (Fiilip M. *et al.*, 2025).

A terapia de laser de baixa intensidade (TLBI) tem grande influência sobre os efeitos biológicos perante a ONM pelo fato de que enquanto os BF's suprimem a remodelação óssea e da mucosa, ela potencializa a neutralização dos efeitos, estimula a atividade celular e melhora o reparo tecidual quando comparados à falta da sua utilização. (Vescovi *et al.*, 2010). Adicionalmente, é nítida a sua influência na melhora da função dos osteoblastos, no aumento do FCEV e na promoção da proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno. (Vicenzo B. *et al.*, 2025).

Além da TLBI, há relatos da associação do laser de alta potência (LAP) em procedimentos cirúrgicos, uma vez que ele detém notável potencial para tratar tecidos ósseos, alta afinidade e absorção por água e hidroxiapatita, o que favorece a remoção parcial ou completa do osso necrótico de forma precisa ou controlada, e evita, portanto, o uso de instrumentos rotatórios convencionas com redução dos danos térmicos e mecânicos nos tecidos adjacentes. (João B. B. Weber e Renata S. Camilotti., 2016).

4. DISCUSSÃO

Salvatore *et al.* (2022) postularam que a escolha do tipo de tratamento para a ONMRM e a decisão do momento ideal para a implementação da abordagem permanecem sendo discutidos sem a consolidação de um protocolo terapêutico universal, todavia, ressaltaram a necessidade do manejo com terapias conservadoras e a importância da associação com antibióticos quando os pacientes estão no segundo estágio. Concomitantemente, Kanwar *et al.* (2014) corroboram o exposto e acrescentam que terapias conservadoras de suporte como lavagens antimicrobianas e o uso da clorexidina podem cooperar eventualmente em casos onde o procedimento cirúrgico seja necessário.

Entretanto, o estudo de Ruggiero *et al.* (2022) aponta limitações claras da abordagem conservadora quando utilizada isoladamente, uma vez que há a possibilidade do controle de sintomas, mas não é possível remover o osso necrótico

sem a abordagem cirúrgica, não solucionando a etiopatogenia da doença. Atalay *et al.* (2011) acrescentam que a terapia conservadora de enxaguatórios bucais junto a terapias medicamentosas apenas auxilia no alívio de dor temporariamente e que não estaria associado a uma melhora no acompanhamento a longo prazo dos pacientes. Sendo assim, há uma concordância parcial que a terapia conservadora é indispensável, porém insuficiente em casos avançados.

Jiean J. *et al.* (2019) defendem o uso de medicamentos como a pentoxifilina em associação ao tocoferol juntamente ao tratamento conservador, uma vez que há evidências sugestivas de que essa terapia representa uma modalidade de baixo custo, simples aplicação, segura e com notável eficácia. Em contraponto, Gianluca C. *et al.* (2023) revisaram que a pentoxifilina e o tocoferol proporcionaram uma melhora significativa nos pacientes, mas apenas em um número limitado de casos, necessitando de maiores evidências científicas.

Os estudos de Kaitlyn *et al.* (2019) demonstram que a OHB, em suas diferentes modalidades, mantém papel coadjuvante no manejo da osteonecrose dos maxilares. Em conjunto, Lorenzo e Érika (2023) acrescentam que a OHB demonstra potencial para favorecer a cicatrização e otimizar a resposta a terapias combinadas, com manutenção clínica prolongada e ausência de necessidade cirúrgica.

Entretanto, estudos como os de Marx *et al.* (2005) reforçam que a OHB pouco interfere na evolução do osso necrótico, direcionando o tratamento para controle sintomático. Assim sendo, Kün-darbois e Fauvel (2021) corroboraram essa posição e propuseram que a OHB fosse utilizada apenas como terapia adjuvante perioperatória, à luz de suas limitações logísticas, contraindicações e ausência de eficácia isolada.

Pautke C. *et al.* (2011), destacam o protocolo de cirurgia guiada por fluorescência como alternativa inovadora para superar uma das limitações clássicas do manejo cirúrgico da ONM: a dificuldade em distinguir de forma confiável osso necrótico para tecido saudável. Adicionalmente, demonstraram a utilidade da fluorescência intraoperatória em lesões de estágio 2, ao passo em que as pesquisas subsequentes de Sven Otto *et al.* (2016; 2018) ampliaram o seu emprego, sugerindo que a técnica aumenta a reprodutibilidade do procedimento e reduz a dependência exclusiva da habilidade individual do cirurgião.

Entretanto, apesar do entusiasmo inicial, Sven Otto *et al.* (2020) em novos estudos verificaram que o método ainda carece de estudos comparativos diretos entre técnicas

convencionais, conservadoras e guiadas por fluorescência, bem como de dados de acompanhamento em longo prazo para confirmar a consistência dos resultados.

Descrito recentemente na literatura por Lorenzo e Érika, (2023), a PRF pode contribuir de forma significativa para o reparo tecidual em pacientes sob risco de ONMRM, atuando como fonte concentrada de fatores de crescimento e mediadores inflamatórios capazes de acelerar angiogênese e epitelização. Outros estudos, como o de Lu Tao *et al.* (2024), apoiam essa contribuição e demonstram melhora significativa na cicatrização e redução do risco de complicações pós-exodontia, além de resultados favoráveis quando associado a procedimentos cirúrgicos e fotobiomodulação. Conjuntamente, Miranda *et al.* (2021) consideram que fármacos antirreabsortivos comprometem precisamente esses processos e a PRF se destaca como modulador potencialmente compensatório.

Estudos clínicos e experimentais como o de Weber & Camilotti (2016) apontam que tanto a LLLT quanto procedimentos cirúrgicos assistidos por laser apresentam desempenho superior às abordagens exclusivamente medicamentosas ou cirúrgicas convencionais. Contudo, resultados como os de Atalay *et al.* (2011), demonstram que a superioridade do laser não é universal, sugerindo que fatores como seleção dos casos, estágio da doença e parâmetros operatórios influenciam o sucesso terapêutico. Adversamente, estudos com amplas séries de casos, como a de Vescovi *et al.* (2010), sugerem eficácia especial da LLLT em pacientes em estágio 2, mas destacam que embora amplamente utilizada e fundamentada em décadas de estudos sobre cicatrização tecidual, a terapia a laser ainda carece de padronização de protocolos e maior robustez metodológica para consolidar seu papel definitivo no tratamento.

É observado na literatura um debate relevante sobre a necessidade de realizar cirurgia precocemente ou apenas quando os sintomas se tornam severos. Estudos desempenhados por Sven Otto *et al.* (2016) e Sven Otto *et al.* (2020) defendem a abordagem cirúrgica precoce junto à fluorescência e demonstram melhores taxas de cicatrização e previsibilidade graças à possibilidade de delimitação do osso vital e necrótico. Adicionalmente, Gianluca Tenore *et al.* (2020) sugerem que a cirurgia precoce associada a adjuvantes biológicos contribui para melhores resultados do que a espera prolongada associada ao manejo exclusivamente conservador. Por outro lado, autores como Kün-darbois e Fauvel (2021) sugerem que a cirurgia deve ser preferencialmente determinada para estágios avançados como os estágios 2 e/ou 3, já que os procedimentos invasivos podem agravar os quadros iniciais.

Diante de todo o exposto, é importante ressaltar que João B. B. Weber e Renata S. Camilotti (2016) corroboram e explicitam enfaticamente que os protocolos de ação são variáveis entre os estudos, o que dificulta sua padronização e representam uma crítica louvável à literatura e aos vieses existentes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante o exposto, a ONMRM configura-se como uma condição clínica complexa, multifatorial e de impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes submetidos a terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas. A literatura analisada evidencia que a condição envolve uma interação dinâmica entre fatores sistêmicos, locais e farmacológicos, destacando-se a supressão da remodelação óssea, o comprometimento da vascularização e a suscetibilidade aumentada a processos infecciosos na região maxilofacial.

Observa-se que a ONMRM acomete predominantemente pacientes oncológicos, com maior prevalência em mulheres idosas, sendo a mandíbula a estrutura mais frequentemente afetada. Procedimentos odontológicos invasivos, infecções bucais pré-existentes e o uso prolongado ou em altas doses de medicamentos antirreabsortivos configuram-se como importantes fatores desencadeantes e agravantes da doença, reforçando a relevância da avaliação odontológica prévia e do acompanhamento contínuo desses pacientes.

No que se refere às abordagens terapêuticas, constata-se que não há, até o momento, um protocolo universalmente aceito para o tratamento da ONMRM. As estratégias variam de acordo com o estágio da doença, as condições sistêmicas do paciente e a resposta clínica individual. As terapias conservadoras mostram-se indispensáveis para o controle sintomático, redução da carga infecciosa e estabilização dos quadros iniciais, porém apresentam limitações quando utilizadas de forma isolada em estágios mais avançados. A abordagem cirúrgica, especialmente quando associada a técnicas modernas como a cirurgia guiada por fluorescência, demonstra maior previsibilidade na remoção do osso necrótico e melhores taxas de cicatrização.

Adicionalmente, terapias adjuvantes como a fotobiomodulação, o uso de concentrados plaquetários (L-PRF), a oxigenoterapia hiperbárica e o emprego de fármacos como a pentoxifilina associada ao tocoferol têm ganhado destaque por potencializar a cicatrização, modular a inflamação e favorecer a neoangiogênese.

Apesar dos resultados promissores, tais intervenções ainda carecem de maior padronização de protocolos e de evidências robustas provenientes de estudos clínicos controlados e de longo prazo.

Diante desse cenário, torna-se evidente que o manejo da ONMRM deve ser individualizado, multidisciplinar e baseado em uma avaliação criteriosa do risco-benefício de cada intervenção. A prevenção, por meio da educação do paciente, do controle rigoroso da saúde bucal e da integração entre cirurgiões-dentistas e equipe médica, permanece como a estratégia mais eficaz para minimizar a incidência da doença.

Por fim, ressalta-se a necessidade de investimentos contínuos em pesquisas clínicas e experimentais que possibilitem a consolidação de protocolos terapêuticos mais seguros, reprodutíveis e eficazes. O avanço do conhecimento científico nessa área é fundamental para aprimorar a tomada de decisão clínica, reduzir as complicações associadas à ONMRM e proporcionar melhores desfechos funcionais e biológicos aos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BITONTI, V. et al. Low-Level Laser Therapy in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 13, p. 4441–4441, 23 jun. 2025.

BOULAND, C. L. et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw with cell therapy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 12, 26 jan. 2024.

COLAPINTO, G. et al. Outcomes of a Pharmacological Protocol with Pentoxifylline and Tocopherol for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Randomized Study on 202 Osteoporosis Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 14, p. 4662, 1 jan. 2023.

EPSTEIN, M. S. et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 110, n. 5, p. 593–596, nov. 2010.

FUSCO, V. et al. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 7, p. 925–935, 3 maio 2016.

HEIFETZ-LI, J. J. et al. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 128, n. 5, p. 491-497.e2, nov. 2019.

KANWAR, N. et al. Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. **British Dental Journal**, v. 228, n. 11, p. 886–892, 1 jun. 2020.

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, p. 3–23, 26 dez. 2014.

KÜN-DARBOIS, J.-D.; FAUVEL, F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. **Morphologie**, dez. 2020.

KUROSHIMA, S. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. **genesis**, v. 60, n. 8-9, set. 2022.

LATIFYAN, S.; GENOT, M. T.; KLASTERSKY, J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 9, p. 3687–3693, 31 mar. 2016.

LOPES-COELHO, F. et al. Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3765, 5 abr. 2021.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 63, n. 11, p. 1567–1575, 1 nov. 2005.

MAUCERI, R. et al. Oral health status and quality of life in female patients receiving low dose bone-modifying agents for cancer treatment-induced bone loss: a single-center exploratory study. **Frontiers in Oral Health**, v. 6, 31 out. 2025.

MICHALAK, F. et al. Photobiomodulation in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Outcomes in Stage I and Its Adjunctive Role in Advanced Cases. **Biomedicines**, v. 13, n. 5, p. 1042–1042, 25 abr. 2025.

MIRANDA, M. et al. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **BioMed Research International**, v. 2021, p. e4948139, 15 maio 2021.

OTTO, S. et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 8, p. 1073–1080, ago. 2016.

PAUTKE, C. et al. Characterization of eight different tetracyclines: advances in fluorescence bone labeling. **Journal of Anatomy**, v. 217, n. 1, p. 76–82, 26 abr. 2010.

PINHO, Lorenzo Galli. Osteonecrose medicamentosa em mandíbula após implante imediato: relato de caso com abordagem conservadora baseada em oxigenoterapia tópica. 2025. **Monografia (Especialização em Implantodontia) – Faculdade ILAPEO**, Curitiba, 2025. RE, K. et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. **Medical Gas Research**, v. 9, n. 2, p. 0, 2019.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 80, n. 5, p. 920–943, maio 2022.

TAO, L. et al. The preventive effect of photocrosslinked Hep/GelMA hydrogel loaded with PRF on MRONJ. **BMC Oral Health**, v. 24, n. 1, 29 ago. 2024.

TENORE, G. et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3505, 1 nov. 2020.

WEBER, J. B. B.; CAMILOTTI, R. S.; PONTE, M. E. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a

systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 6, p. 1261–1272, 30 mar. 2016.

ZHANG, W. et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 25 fev. 2021.