

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS**

**Maria Eduarda Souza de Jesus e Silva<sup>1</sup>;**

<sup>1</sup>Centro Universitário Facol (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/1205290652996824>

**Ana Julia Monteiro de Lima<sup>2</sup>;**

<sup>2</sup>Centro Universitário Facol (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/2173497228530713>

**Anna Luíza Konig Hunka<sup>3</sup>;**

<sup>3</sup>Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/1644762748706389>

**Maria Luísa Alves Lins Varela Ayres de Melo<sup>4</sup>;**

<sup>4</sup>Centro Universitário Facol (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/5154097470609616>

**Milena Mello Varela Ayres de Melo<sup>5</sup>;**

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/4548671026303487>

**Rodrigo Henrique Mello Varela Ayres de Melo<sup>6</sup>;**

<sup>6</sup>Hospital Padre Jeremias, Cachoeirinha, Rio Grande do Sul.

<http://lattes.cnpq.br/3205783375055533>

**Victor Leonardo Mello Varela Ayres de Melo<sup>7</sup>;**

<sup>7</sup>Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/5866782828889397>

**Ricardo Eugenio Varela Ayres de Melo<sup>8</sup>.**

<sup>8</sup>Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/2232999916086745>

**RESUMO:** A osteonecrose dos maxilares é uma condição caracterizada pela destruição do tecido ósseo, geralmente associada à redução do suprimento sanguíneo e a alterações no processo de remodelação óssea. Pode apresentar etiologia multifatorial, envolvendo fatores locais, sistêmicos e terapêuticos, com destaque para o uso de agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, sendo este último um anticorpo monoclonal anti-RANKL que reduz a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea, além de radioterapia, quimioterapia, infecções, traumas, alcoolismo e doença falciforme. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os principais aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos relacionados à osteonecrose dos maxilares. Clinicamente, a condição pode variar de quadros assintomáticos a manifestações graves, como dor, exposição óssea, infecção, fístulas, parestesia e fraturas. Conclui-se

que o diagnóstico precoce, o diagnóstico diferencial e o tratamento individualizado são fundamentais para reduzir complicações e melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bisfosfonatos. Denosumabe. Necrose óssea.

## **OSTEONECROSIS OF THE JAWS: CLINICAL, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS**

**ABSTRACT:** Osteonecrosis of the jaws is a condition characterized by the destruction of bone tissue, generally associated with reduced blood supply and changes in the bone remodeling process. It may have a multifactorial etiology, involving local, systemic, and therapeutic factors, with emphasis on the use of antiresorptive agents, such as bisphosphonates and denosumab, the latter being an anti-RANKL monoclonal antibody that reduces osteoclastic activity and bone resorption, in addition to radiotherapy, chemotherapy, infections, trauma, alcoholism, and sickle cell disease. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the main etiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects related to osteonecrosis of the jaws. Clinically, the condition may range from asymptomatic cases to severe manifestations, such as pain, bone exposure, infection, fistulas, paresthesia, and fractures. It is concluded that early diagnosis, differential diagnosis, and individualized treatment are essential to reduce complications and improve the prognosis of affected patients.

**KEYWORDS:** Bisphosphonates. Denosumab. Bone necrosis.

### **INTRODUÇÃO**

A osteonecrose é caracterizada pela morte do tecido ósseo em decorrência da interrupção ou redução do suprimento sanguíneo local, podendo manifestar-se por exposição óssea, dor, infecção secundária, fístulas ou atraso no processo de cicatrização, especialmente após procedimentos cirúrgicos, como exodontias. Essa condição apresenta etiologia multifatorial, podendo estar associada a traumas, infecções, alterações vasculares e ao uso de medicamentos que interferem no metabolismo ósseo, como os bisfosfonatos (RUGGIERO et al., 2004; YUON; WOO, 2015). Além dos fatores medicamentosos, a osteonecrose também pode estar relacionada a outras condições sistêmicas e terapêuticas, como alcoolismo, doença falciforme, radioterapia e quimioterapia, reforçando a necessidade de investigação clínica individualizada (WU et al., 2013; ZHENG et al., 2022).

Nesse contexto, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de agentes antirreabsortivos representa uma das formas mais discutidas da doença, especialmente em pacientes oncológicos que utilizam doses elevadas de bisfosfonatos ou denosumabe, medicamentos que apresentam como principal efeito a diminuição da renovação óssea (NOGUEIRA; CALDAS; DINIS-OLIVEIRA, 2023). O risco tende a ser maior quando esses fármacos são administrados por via parenteral e por períodos prolongados, como ocorre em indivíduos com câncer metastático ou mieloma múltiplo. Em contrapartida, pacientes

tratados por osteoporose ou doença de Paget geralmente recebem doses menores e em intervalos mais espaçados, o que pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento da condição. Assim, a dose, a via de administração, o tempo de tratamento e a condição sistêmica do paciente constituem fatores importantes na avaliação de risco (KOCH et al., 2010; MORRISON et al., 2015).

Clinicamente, a osteonecrose pode apresentar diferentes graus de severidade, desde casos assintomáticos até quadros dolorosos associados a edema, infecção e distúrbios sensoriais, como parestesia. Com a progressão da doença, podem surgir complicações importantes, incluindo perda dentária, fístulas intra e extraorais, comunicação oroantral e fraturas mandibulares. Essas manifestações podem comprometer diretamente a qualidade de vida do paciente, dificultando a alimentação, a higiene bucal e o bem-estar geral (VASSILIOU; TSELIS; KARDAMAKIS, 2010; JELIN-EILUN et al., 2024).

De acordo com a classificação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), os pacientes podem ser considerados em risco quando utilizam terapias associadas à osteonecrose, mas ainda não apresentam evidência clínica de osso necrótico. O estágio 0 corresponde aos casos sem exposição óssea evidente, porém com sinais, sintomas ou alterações radiográficas inespecíficas. No estágio 1, observa-se osso exposto ou sondável por fístula, geralmente sem sinais de infecção. O estágio 2 envolve exposição óssea associada à dor e infecção local, enquanto o estágio 3 representa quadros mais avançados, com dor, infecção e complicações como fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral ou osteólise extensa (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares deve associar anamnese, exame clínico e exames de imagem. A condição pode ser identificada pela presença de osso necrótico exposto ou sondável por fístula na região maxilofacial, persistente por pelo menos oito semanas. Radiografias e tomografias auxiliam na avaliação da extensão da lesão, enquanto a biópsia pode ser indicada em casos duvidosos, principalmente para excluir osteomielite, osteorradionecrose, tumores ósseos e metástases (FONCEA et al., 2020). Quanto à localização anatômica, observa-se maior acometimento da mandíbula, correspondendo a aproximadamente dois terços dos casos, enquanto a maxila representa cerca de um terço das lesões descritas na literatura (VOSS et al., 2016).

O diagnóstico diferencial deve incluir outras condições capazes de produzir alterações ósseas semelhantes nos maxilares, como histiocitose de células de Langerhans, metástases ósseas e tumores malignos. Dessa forma, embora a osteonecrose relacionada a medicamentos seja frequentemente descrita na literatura, lesões osteolíticas persistentes, áreas de necrose óssea, exposição óssea e falhas de cicatrização devem ser investigadas com cautela, podendo ser necessária a associação entre avaliação clínica, exames de imagem e biópsia para confirmação diagnóstica (LUZ et al., 2018).

O tratamento da osteonecrose dos maxilares envolve diferentes abordagens, que devem ser selecionadas de acordo com o estágio da lesão, presença de dor, infecção, exposição óssea e resposta clínica do paciente. As medidas conservadoras e

medicamentosas são frequentemente indicadas como conduta inicial, principalmente para controle da sintomatologia e da infecção local (YAROM et al., 2019; RUGGIERO et al., 2022). Além disso, terapias adjuvantes, como a oxigenoterapia hiperbárica e a ozonioterapia, vêm sendo estudadas por seus possíveis efeitos na oxigenação tecidual, controle microbiano e estímulo ao reparo local (RIPAMONTI et al., 2011; FREIBERGER et al., 2012). No tratamento medicamentoso, substâncias como a pentoxifilina associada ao tocoferol e a teriparatida também têm sido avaliadas como alternativas complementares para favorecer o reparo tecidual e ósseo em pacientes selecionados (EPSTEIN et al., 2010; SIM et al., 2020).

## OBJETIVO

Analisar, por meio de uma revisão da literatura, os aspectos relacionados à osteonecrose dos maxilares, com ênfase em sua etiologia multifatorial, fatores de risco, manifestações clínicas, estadiamento, diagnóstico, diagnóstico diferencial e principais abordagens terapêuticas.

## METODOLOGIA

Este capítulo foi desenvolvido como revisão narrativa crítica da literatura, de abordagem qualitativa, natureza básica e objetivo exploratório-descritivo. Quanto aos procedimentos, caracteriza-se como pesquisa bibliográfica, fundamentada na análise de diretrizes clínicas, revisões narrativas, estudos retrospectivos, ensaios clínicos, séries de casos e estudos experimentais relacionados à osteonecrose dos maxilares, com ênfase nas formas associadas ao uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe.

Foram analisadas publicações entre 2004 e 2026, período que abrange desde os estudos iniciais sobre a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos até atualizações mais recentes sobre etiologia, diagnóstico, classificação, fatores de risco e estratégias terapêuticas. A busca foi realizada em bases como PubMed/MEDLINE, SciELO, Google Scholar e literatura especializada em Estomatologia, Patologia Oral, Radiologia Odontológica, Oncologia e Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. Foram utilizados descritores em português e inglês, incluindo “osteonecrose dos maxilares”, “osteonecrosis of the jaw”, “medication-related osteonecrosis of the jaw”, “bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw”, “bisphosphonates”, “denosumab”, “diagnosis”, “staging”, “treatment”, “hyperbaric oxygen”, “ozone therapy”, “teriparatide” e “pentoxifylline and tocopherol”.

Foram incluídos estudos que abordassem etiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, classificação, diagnóstico, diagnóstico diferencial, localização anatômica, complicações e estratégias terapêuticas da osteonecrose dos maxilares. Também foram considerados trabalhos que discutissem terapias conservadoras, cirúrgicas e adjuvantes, bem como diretrizes clínicas voltadas à prevenção e ao manejo da doença. Foram excluídas publicações que não apresentavam relação direta com osteonecrose dos maxilares, estudos

sem disponibilidade de informações relevantes ao tema e materiais sem respaldo científico adequado.

Por se tratar de revisão de literatura baseada em dados secundários disponíveis publicamente, sem envolvimento direto de seres humanos, animais ou identificação de participantes, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados convergem ao demonstrar que a osteonecrose é uma condição multifatorial. Ruggiero et al. (2004) e Yuon e Woo (2015) concordam que a doença pode se manifestar por exposição óssea persistente, falha de cicatrização e alterações ósseas após procedimentos odontológicos, especialmente exodontias. No entanto, diferem quanto ao enfoque, pois Ruggiero et al. (2004) direcionam maior atenção à associação com bisfosfonatos, enquanto Yuon e Woo (2015) destacam a apresentação clínica da lesão.

Em relação aos fatores medicamentosos, Koch et al. (2010) associam os bisfosfonatos ao risco de osteonecrose por interferirem na renovação óssea, especialmente em pacientes oncológicos e submetidos a doses elevadas. Wu et al. (2013) ampliam essa compreensão ao apontar que a doença também pode estar relacionada a fatores sistêmicos, como alcoolismo, doença falciforme, radioterapia e quimioterapia. Posteriormente, Morrison et al. (2015), Zheng et al. (2022) e Nogueira, Caldas e Dinis-Oliveira (2023) reforçam que agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, aumentam o risco de osteonecrose, principalmente quando utilizados por tempo prolongado, em altas doses e por via parenteral.

Quanto às manifestações clínicas, Vassiliou, Tselis e Kardamakis (2010) destacam que a osteonecrose pode causar dor, edema, infecção, fístulas, perda dentária, parestesia e fraturas mandibulares, comprometendo funções como alimentação, higiene bucal e qualidade de vida. Posteriormente, Jelin-Eilun et al. (2024) reforçam que a doença apresenta manifestações variáveis, podendo ocorrer desde casos assintomáticos até quadros clínicos mais graves.

No diagnóstico da osteonecrose dos maxilares, Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006) destacam o estadiamento como base para definir gravidade e conduta. Voss et al. (2016) apontam maior acometimento mandibular, enquanto Luz et al. (2018) reforçam o diagnóstico diferencial com outras lesões. Já Foncea et al. (2020) enfatizam a importância da anamnese, exame clínico e exames de imagem.

Epstein et al. (2010) descrevem a associação entre pentoxifilina e tocoferol como recurso medicamentoso auxiliar no reparo tecidual, principalmente por sua possível ação na melhora da vascularização e no controle de processos inflamatórios. Em seguida, Ripamonti et al. (2011) apresentam a ozonioterapia como possibilidade complementar no tratamento da osteonecrose dos maxilares, devido aos seus efeitos antimicrobianos e bioestimuladores, podendo auxiliar no controle local da lesão. Freiburger et al. (2012) avaliaram a oxigenoterapia hiperbárica associada à cirurgia e ao uso de antibióticos, apontando seu potencial como terapia adjuvante por favorecer a oxigenação dos tecidos

e a cicatrização, embora sua eficácia isolada ainda não seja totalmente definida. Yarom et al. (2019) destacam que o manejo inicial da osteonecrose dos maxilares deve priorizar medidas conservadoras, como higiene oral rigorosa, bochechos antimicrobianos, controle da dor e antibioticoterapia quando houver sinais de infecção. Sim et al. (2020) apontam a teriparatida como alternativa promissora em pacientes selecionados, por seu potencial de estimular a formação óssea. Por fim, Ruggiero et al. (2022) reforçam que a abordagem cirúrgica pode ser indicada em casos avançados, sintomáticos ou refratários, incluindo procedimentos como debridamento, sequestrectomia ou ressecção óssea.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose dos ossos da face é uma condição multifatorial, associada a fatores locais, sistêmicos e terapêuticos, com destaque para o uso de agentes antirreabsortivos, radioterapia, quimioterapia, traumas, infecções e doenças sistêmicas. Suas manifestações clínicas podem variar de casos assintomáticos a quadros graves, com dor, exposição óssea, infecção, fístulas, parestesia e fraturas, comprometendo a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, o diagnóstico precoce, a investigação dos fatores de risco e o diagnóstico diferencial são essenciais para orientar um tratamento individualizado, visando controlar a doença, reduzir complicações e melhorar o prognóstico clínico.

## REFERÊNCIAS

- 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 Endodontics, v. 110, n. 5, p. 593-596, 2010. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.05.067.
- FONCEA, C. et al. **Osteonecrosis of the jaws.** Revista Médica de Chile, v. 148, n. 7, p. 983-991, jul. 2020. DOI: 10.4067/S0034-98872020000700983.
- FREIBERGER, J. J. et al. **What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 70, n. 7, p. 1573-1583, 2012. DOI: 10.1016/j.joms.2012.04.001.
- JELIN-EILUN, S. et al. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and oral microbiome: clinical risk factors, pathophysiology and treatment options.** International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 15, art. 8053, 2024. DOI: 10.3390/ijms25158053.
- KOCH, F. P. et al. **The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and collagen gene expression in vitro.** Head & Face Medicine, v. 6, n. 12, 2010. DOI: 10.1186/1746-160X-6-12.
- LUZ, J. et al. **Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a case report.** BMC Oral Health, v. 18, n. 1, p. 106, 2018. DOI: 10.1186/s12903-018-0568-5.
- MORRISON, A. et al. **Osteonecrosis of the jaw: an update for dentists.** Journal of the Canadian Dental Association, v. 81, p. f19, 2015.

NOGUEIRA, D.; CALDAS, I. M.; DINIS-OLIVEIRA, R. J. **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: clinical and forensic aspects.** Archives of Oral Biology, v. 155, art. 105792, 2023. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105792.

RIPAMONTI, C. I. et al. **Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates:** preliminary results of a phase I-II study. Oral Oncology, v. 47, n. 3, p. 185-190, 2011. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002.

RUGGIERO, S. L. et al. **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates:** a review of 63 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004. DOI: 10.1016/j.joms.2004.02.004.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, v. 102, n. 4, p. 433-441, 2006. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.06.004.

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, 2022. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

SIM, I. et al. **Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial.** Journal of Clinical Oncology, v. 38, n. 26, p. 2971-2980, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02192.

VASSILIOU, V.; TSELIS, N.; KARDAMAKIS, D. **Osteonecrosis of the jaws:** clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. Strahlentherapie und Onkologie, v. 186, n. 7, p. 367-373, 2010. DOI: 10.1007/s00066-010-2066-9.

VOSS, P. J. et al. **Sinusitis and oroantral fistula in patients with bisphosphonate-associated necrosis of the maxilla.** Head & Face Medicine, v. 12, n. 3, 2016. DOI: 10.1186/s13005-015-0099-0.

WU, Z. et al. **Elevated level of membrane microparticles in the disease of steroid-induced vascular osteonecrosis.** Journal of Craniofacial Surgery, v. 24, n. 4, p. 1252-1256, 2013. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182902dd3.

YAROM, N. et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline.** Journal of Clinical Oncology, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.01186.

YUON, A.; WOO, S. **Adverse drug events in the oral cavity.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, v. 119, n. 1, p. 35-47, 2015. DOI: 10.1016/j.oooo.2014.09.001.

ZHENG, J. et al. **The role of immune cells in modulating chronic inflammation and osteonecrosis.** Frontiers in Immunology, v. 13, p. 1064245, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1064245.