

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Odontologia

Marcella Vivian Santos

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE DOS
MAXILARES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE
MINAS GERAIS**

Belo Horizonte
2025

Marcella Vivian Santos

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE DOS
MAXILARES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE
MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Área de concentração: Clínicas Odontológicas. Linha de Pesquisa: Sistema Estomatognático: desenvolvimento, estrutura, funções e alterações.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza

Belo Horizonte

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

S237t	<p>Santos, Marcella Vivian</p> <p>Tratamento e prognóstico de pacientes com osteonecrose dos maxilares atendidos em um hospital de referência no Estado de Minas Gerais / Marcella Vivian Santos. Belo Horizonte, 2025.</p> <p>68 f. : il.</p> <p>Orientador: Paulo Eduardo Alencar de Souza</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia</p> <p>1. Osteonecrose - Tratamento. 2. Osteonecrose - Prognóstico. 3. Maxilares - Doenças. 4. Radioterapia - Efeitos adversos. 5. Difosfonatos - Efeitos adversos. 6. Estudos Retrospectivos. 7. Estudos observacionais como assunto. I. Souza, Paulo Eduardo Alencar de. II. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.</p>
-------	---

SIB PUC MINAS

CDU: 616.31

Marcella Vivian Santos

**TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE DOS
MAXILARES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE
MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínicas Odontológicas, Área Temática: Periodontia.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

- 1- Prof. Dr. Leandro Napier de Souza – UFMG
- 2- Prof. Dr. Martinho Campolina Rebello Horta – PUC Minas
- 3- Prof. Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza – PUC Minas

DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 13 de março de 2025

A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora

Prof. Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Villamarim Soares
**Coordenador do Programa de Pós-graduação
em Odontologia**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus por me dar forças, enfrentando todas as demandas do mestrado, preservando minha saúde física e mental. Sem Ele, não seria possível. Obrigada, Jesus!

Sou imensamente grata ao meu orientador e mestre, Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza, cuja dedicação e compromisso foram fundamentais para o sucesso deste projeto e de tantos outros ao longo do percurso. Obrigada!

Ao meu amado marido, Thiago, minha gratidão eterna. Sua presença inabalável e seu apoio incondicional me permitiram focar inteiramente nesta fase desafiadora, sem preocupações adicionais. Gerar nosso bem mais precioso e, ao mesmo tempo, concluir esta etapa da minha carreira só foi possível graças a você. Te amo, meu Amor!

A minha família, que foi um alicerce essencial nesta caminhada, deixo meu carinho e reconhecimento. Aos meus pais, Diérlei e Márcia, e às minhas irmãs, Bruna e Fernanda, obrigada por tudo, especialmente pelo apoio emocional e pelo colo que tantas vezes precisei. Amo vocês imensamente!

Aos profissionais do Hospital Luxemburgo, minha gratidão pela receptividade e colaboração. Um agradecimento especial à Dra. Juliana Sclausser e ao Dr. Marcelo Cardoso pelo apoio e parceria.

Aos meus amigos do mestrado, Marthina Conegundes, Cláudio Tadiello, Rafael Andrade, Guilherme Ferber, e ao Ryan da iniciação científica, agradeço o companheirismo. Um agradecimento especial à Lorena Esteves, com quem compartilho uma amizade de longa data, além de experiências acadêmicas.

Sou igualmente grata aos professores da PUC Minas, que mais uma vez contribuíram para minha formação, não apenas Odontológica, mas também na construção de valores e da empatia.

Por fim, meu muito obrigada a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste processo e contribuíram para o meu crescimento. Esta conquista também pertence a vocês!

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é uma condição grave caracterizada por necrose tecidual, frequentemente associada a fatores que comprometem a remodelação óssea e a vascularização, como medicações antirreabsortivas, antiangiogênicas e radioterapia na região de cabeça e pescoço. Além disso, fatores locais e sistêmicos podem contribuir para o desenvolvimento da ONM. Trata-se de uma doença de difícil tratamento e prognóstico incerto, podendo resultar em sequelas permanentes e até morte. O objetivo deste estudo foi analisar dados clínicos e microbiológicos de 59 pacientes com ONM atendidos entre 2018 e 2025 em um hospital oncológico de referência em tratamento de ONM no Brasil e comparar as características entre pacientes que obtiveram cura ou não da ONM. A idade média ao diagnóstico foi de 61,3 anos, com predominância de homens (69,5%). A ONM foi mais prevalente em região posterior da mandíbula (78%), com lesões unilaterais em 80% dos casos. A maioria dos pacientes (93,2%) apresentou exposição óssea ou fístula, além de manifestações como sequestro ósseo (15,2%), supuração (47,4%), dor local (33,9%), trismo (22%), edema significativo (20,3%) e fratura patológica (28,8%). Em relação ao estadiamento da ONM, 42,4% dos pacientes estavam no estágio 3 e 39% no estágio 1. Os principais fatores predisponentes foram radioterapia (84,7%), quimioterapia (50,8%) e uso de bisfosfonatos (10,2%). Além disso, 30,5% dos pacientes eram tabagistas e 15,3% etilistas. O tempo médio de surgimento da ONM foi de 36 meses após radioterapia, 24,6 meses após quimioterapia e 34,2 meses após o início do tratamento com bisfosfonatos. Os fatores desencadeadores locais incluíram exodontias (15,2%), doença periodontal (10,2%), implantes dentários e lesões periapicais. O tratamento cirúrgico foi realizado em 78% dos pacientes, sendo o desbridamento ou osteoplastia conservadora (42,5%) e a ressecção mandibular sem osteossíntese (20,3%) os procedimentos mais frequentes. Cirurgias paliativas foram indicadas para pacientes com comorbidades graves. Entre os tratamentos não cirúrgicos, 61% receberam antibióticos e apenas 8,5% tiveram acesso à terapia com câmara hiperbárica. O tempo médio de acompanhamento foi de 25,1 meses. Ao final, 57,6% dos pacientes estavam sem sinais de ONM e o tempo médio do diagnóstico até a cura foi de 20 meses. Dentre os pacientes sem cura ao final do acompanhamento, 23,7% apresentaram recidiva. O óbito ocorreu em 8,5% dos casos, geralmente

devido à complicações do câncer. Exames microbiológicos revelaram a presença de bactérias resistentes a antibióticos, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a mais prevalente (20,3%). Comparação entre grupo de pacientes com e sem cura da ONM ao final do acompanhamento revelou ausência de associações com diversos parâmetros clínicos, exceto pelo grupo com cura ter sido submetido a mais procedimentos cirúrgicos que o grupo sem cura. Os dados obtidos neste estudo mostram a morbidade decorrente da ONM, a complexidade do manejo e tratamento de pacientes com essa doença e a necessidade de cuidados odontológicos com pacientes sujeitos aos fatores predisponentes da ONM.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares. Radioterapia. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a serious condition characterized by tissue necrosis, often associated with factors that compromise bone remodeling and vascularization, such as antiresorptive and antiangiogenic medications, as well as radiotherapy in the head and neck region. In addition, local and systemic factors can contribute to the development of ONJ. It is a difficult-to-treat disease with an uncertain prognosis, which can result in permanent sequelae and even death. The objective of this study was to analyze the clinical and microbiological data of 59 patients with ONJ treated between 2018 and 2025 at a reference oncology hospital for ONJ treatment in Brazil and to compare the characteristics of patients who were cured or not of ONJ. The mean age at diagnosis was 61.3 years, with a predominance of men (69.5%). ONJ was more frequent in the posterior region of the mandible (78%), with unilateral lesions in 80% of cases. Most patients (93.2%) presented bone exposure or fistula, in addition to manifestations such as bone sequestration (15.2%), suppuration (47.4%), local pain (33.9%), trismus (22%), significant edema (20.3%), and pathological fracture (28.8%). Regarding the staging of ONJ, 42.4% of patients were in stage 3 and 39% in stage 1. The main predisposing factors were radiotherapy (84.7%), chemotherapy (50.8%), and the use of bisphosphonates (10.2%). Additionally, 30.5% of patients were smokers, and 15.3% were alcoholics. The mean time for ONJ onset was 36 months after radiotherapy, 24.6 months after chemotherapy, and 34.2 months after the start of bisphosphonate treatment. Local triggering factors included tooth extractions (15.2%), periodontal disease (10.2%), dental implants, and periapical lesions. Surgical treatment was performed in 78% of patients, with debridement or conservative osteoplasty (42.5%) and mandibular resection without osteosynthesis (20.3%) being the most frequent procedures. Palliative surgeries were indicated for patients with severe comorbidities. Among nonsurgical treatments, 61% received antibiotics, and only 8.5% had access to hyperbaric chamber therapy. The mean follow-up time was 25.1 months. At the end of the follow-up period, 57.6% of patients showed no signs of ONJ, with a mean time from diagnosis to cure of 20 months. Among patients who were not cured, 23.7% experienced recurrence. Death occurred in 8.5% of cases, usually due to cancer-related complications. Microbiological examinations revealed the presence of antibiotic-resistant bacteria, with *Klebsiella pneumoniae* being the most prevalent (20.3%). A comparison between patients who were cured and those who

were not at the end of the follow-up period showed no associations with several clinical parameters, except that the cured group had undergone more surgical procedures than the non-cured group. The data obtained in this study highlight the morbidity associated with ONJ, the complexity of its management and treatment, and the need for dental care in patients exposed to predisposing factors for ONJ.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws. Radiotherapy. Bisphosphonates.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Revisão de literatura.....	18
1.1.1	<i>Osteonecrose dos maxilares</i>	18
1.1.2	<i>Fatores de risco para osteonecrose</i>	19
1.1.3	<i>Características clínicas, imaginológicas e histológicas da osteonecrose dos maxilares.....</i>	22
1.1.4	<i>Manejo e tratamento da osteonecrose dos maxilares.....</i>	23
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivo geral.....	27
2.2	Objetivos específicos	27
3	ARTIGO CIENTÍFICO.....	29
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP PUC Minas	65

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares pode ser definida como uma exposição de osso necrótico intraoral e/ou extraoral, que permanece por mais de 8 semanas em pacientes que recebem medicação antirreabsortiva e antiangiogênica, ou por mais de 3 meses em pacientes que têm histórico de tratamento de radioterapia na região de cabeça e pescoço (Ruggiero *et al.*, 2022).

A osteonecrose dos maxilares em pacientes em tratamento de radioterapia pode ser causada pela lesão nos vasos sanguíneos e nas células ósseas e, com isso, o ambiente se torna hipóxico, hipocelular e hipovascular (Moon *et al.*, 2017).

Nos pacientes que fazem o uso de medicação antirreabsortiva e antiangiogênica, a etiologia da osteonecrose se dá pelo desequilíbrio da ação dos osteoblastos e osteoclastos, diminuindo o turnover ósseo associado à redução da ação angiogênica (Bell; Bell, 2008; Clézardin, 2013).

Alguns fatores de risco locais como extrações dentárias, infecções de origem dentária, má higiene, traumas causados por próteses e implantes são citados na literatura, assim como fatores sistêmicos como diabetes e condições imunossupressoras. Uma maior prevalência de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) foi observada em mulheres, uma tendência que o documento de posição de 2022 da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) postula como um reflexo da prevalência da doença primária. Em contrapartida, estudos de prevalência mostraram maior prevalência de MRONJ no sexo masculino e nas regiões mandibulares posteriores, embora essa tendência deva ser confirmada por estudos adicionais (Dioguardi *et al.*, 2023). Até o momento, não há evidências diretas que elucidem o impacto do gênero na prevalência ou patogênese da MRONJ (Zhang *et al.*, 2023).

As formas de manejo e tratamento da osteonecrose dos maxilares incluem antibióticos e corticosteroides, oxigenação hiperbárica (OHB), debridamento ósseo e ressecção cirúrgica seguida ou não de reconstrução. Além disso, é descrito uso de associações relacionadas à pentoxifilina, tocoferol e clodronato (Ribeiro *et al.*, 2018).

Lesões da cavidade oral podem impactar negativamente e diretamente a qualidade de vida do paciente com doenças avançadas e causar um aumento significativo da morbidade, diminuindo o bem-estar físico e psicológico desses pacientes (Teixeira; Perez; Pereira, 2021).

1.1 Revisão de literatura

1.1.1 Osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares foi descrita pela primeira vez por Marx (1983) como consequência da radiação usada no tratamento de tumores malignos e, posteriormente, em 2003, foi associada ao uso contínuo de alguns medicamentos da classe dos bisfosfonatos. Mais recentemente, em 2017, foi também associada aos novos fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, por Yoneda e colaboradores (Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw *et al.*, 2017).

A osteonecrose dos maxilares é definida como osso necrótico exposto na região maxilar, que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral, persistente por mais de 8 semanas em paciente recebendo medicação antirreabsortiva ou antiangiogênica ou por mais de 3 meses em pacientes com histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço (Ruggiero *et al.*, 2022).

Em pacientes que se submeteram ao tratamento de radioterapia ou estão ainda em tratamento, a etiopatogenia da osteonecrose acontece devido à inflamação tecidual causada pela irradiação, que pode causar uma lesão dos vasos sanguíneos chamada de endarterite obliterante que reduz o fluxo sanguíneo, consequentemente a oxigenação das células de defesa para os tecidos, além disso leva a morte dos osteoblastos, impedindo o repovoamento dos componentes celulares do osso e a vascularização na região. Dessa forma, um trauma químico ou físico mínimo pode desencadear uma resposta inflamatória tardia que leva à necrose óssea (Delanian; Lefaix, 2004; Rolim; Costa; Ramalho, 2011).

Outra situação que pode desencadear uma osteonecrose dos maxilares é o uso contínuo de bisfosfonatos, em pacientes com doenças como osteoporose e osteopenia, além do uso em tratamentos antineoplásicos, como em pacientes com câncer de mama e próstata por exemplo, ou também de agentes antiangiogênicos por pacientes em tratamento de doenças malignas. Esses medicamentos reduzem a capacidade de remodelação óssea, processo fisiológico responsável pela reabsorção da matriz óssea pelos osteoclastos e deposição de nova matriz pelos osteoblastos, mantendo a vascularização e a estrutura óssea. O processo patológico se instala quando ocorre o desequilíbrio das atividades osteoblásticas e osteoclásticas (Bell; Bell, 2008; Clézardin, 2013).

1.1.2 Fatores de risco para osteonecrose

Os fatores de risco sistêmicos sugeridos pela literatura para a osteonecrose são: diabetes, condições imunossupressoras, anemia, idade avançada, tabagismo, obesidade, etilismo, arteriopatias e uso de outras drogas adicionais como corticosteroides e quimioterapia. Além disso, existem fatores de risco locais, como a extração dentária, citada como mais prevalente, implantes dentários, infecções e abscessos, trauma por próteses. Todos esses constituem fatores de risco em pacientes que estão em tratamento radioterápico ou que fazem o uso de medicação antirreabsortiva ou antiangiogênica (Hasegawa *et al.*, 2019).

A radioterapia na região de cabeça e pescoço caracteriza-se pela emissão de radiação ionizante, a qual age sobre o DNA nuclear, causando a incapacidade reprodutiva ou a morte celular. As células com grande capacidade de proliferação são mais radiosensíveis e, pelo fato de as células neoplásicas malignas estarem em constante replicação celular, estas são mais suscetíveis à radiação. A dose da radiação pode variar de acordo com o estadiamento do tumor (Teixeira; Perez; Pereira, 2021).

A região de cabeça e pescoço pode ser acometida por uma variedade de tumores que englobam cavidade oral, cavidade nasal e seios paranasais, faringe e laringe. Cerca de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo o restante nas glândulas salivares, tireoide, paratireoide, porção cervical do esôfago e seios paranasais, podendo ser tratados com radioterapia dependendo do seu estadiamento (Freitas *et al.*, 2011).

As doses de radiação recebidas pelos pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço são de 180 a 200 centigrays (cGy) por dia, totalizando 1000 cGy semanais (5 dias por semana). Chegando até 7000 cGy no fim do tratamento. A dosagem recebida por esses pacientes em tratamento é cumulativa e permanente, ou seja, os efeitos adversos têm maior possibilidade de se manifestar a cada sessão realizada e a cada ano subsequente ao tratamento (Store; Boysen, 2000).

Acima de 5000 cGy existe um maior risco de ocorrência de osteorradionecrose dos maxilares, quando o tecido é manipulado ou quando associado a algum fator de risco. A manifestação da osteonecrose é mais comum entre quatro meses e dois anos após o término do tratamento de radioterapia (Manzano *et al.*, 2019).

Outro fator de risco, a quimioterapia, consiste no uso de drogas que promovem a morte ou controle das células neoplásicas. Dessa forma os medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos são englobados nessa definição, além dos corticoides tópicos, por provocarem imunossupressão quimioterápica (Teixeira; Perez; Pereira, 2021).

As complicações bucais decorrentes da quimioterapia têm sua frequência relacionada a variáveis da terapia, como a droga utilizada, sua dose e periodicidade do tratamento, e com variáveis do paciente, como a idade, o diagnóstico e a condição de higiene bucal prévia e tardia ao tratamento (Teixeira; Perez; Pereira, 2021).

Os medicamentos mais conhecidos na etiologia da osteonecrose dos maxilares são agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos utilizados para terapia de algumas doenças como osteopenia e osteoporose, hipercalcemia maligna, metástases ósseas e doença de Paget (Clézardin, 2013). Esses medicamentos causam uma diminuição na capacidade de remodelação óssea, aumentando o risco de alterações e necrose óssea (Bell; Bell, 2008).

Os bisfosfonatos (BPs) são drogas sintéticas análogas ao pirofosfato inorgânico, composto que está naturalmente presente no organismo, que atuam inibindo a atividade ou levando à morte dos osteoclastos (Ribeiro *et al.*, 2018). Estão disponíveis em quatro gerações, sendo elas: 1ª geração - não nitrogenados (etidronato e clodronato); 2ª geração – nitrogenados (pamidronato e alendronato); 3ª geração (olpadronato e ibandronato); 4ª geração (rizedronato e zoledronato), sendo que de uma geração para outra seu potencial de inibição da reabsorção óssea aumenta (Ribeiro *et al.*, 2018).

O grupamento amina presente nos BPs nitrogenados aumenta exponencialmente a potência da droga, levando à diminuição da regeneração óssea com propriedades antiangiogênicas e ativadoras de linfócitos T, sendo um tumoricida direto (Ribeiro *et al.*, 2018).

Os BPs se acumulam na matriz óssea e são liberados lentamente por longos períodos, com meia-vida de aproximadamente 10 anos. Dessa forma podem representar risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida por medicação (MRONJ) até após a descontinuação do uso do medicamento (Ribeiro *et al.*, 2018).

Mais recentemente, outros tipos de medicamentos têm sido utilizados no tratamento de distúrbios ósseos, como osteoporose e metástases ósseas de tumores

malignos. O Denosumab® é um anticorpo monoclonal inibidor do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), molécula essencial no processo de osteoclastogênese e na atividade e sobrevivência dos osteoclastos (Ribeiro *et al.*, 2018). Com isso, o processo de reabsorção óssea é reduzido, prevenindo fraturas ósseas em pacientes com osteoporose. No entanto, esse efeito contribui para o risco de osteonecrose dos maxilares (Ribeiro *et al.*, 2018). O tempo de ação do Denosumab® é menor quando comparado ao dos BPs, o que torna viável o tratamento de pacientes na ocorrência de efeitos colaterais como a osteonecrose dos maxilares (Ribeiro *et al.*, 2018).

Agentes antiangiogênicos como o Bevacizumab® inibem a ligação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) em seus receptores, reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos. Embora atuem favoravelmente na inibição do crescimento de neoplasias malignas, podem comprometer a integridade da microvasculatura óssea, levando à hipóxia e à falha no processo de reparo ósseo após trauma mínimo nesse tecido e, com isso, gerando MRONJ (Ribeiro *et al.*, 2018).

Poucos casos de MRONJ foram associados ao Bevacizumab® na literatura e os pacientes com diagnóstico precoce de osteonecrose dos maxilares receberam tratamento conservador ou cirurgia e tiveram uma resposta relativamente rápida ao tratamento. Entretanto, não há informações suficientes para permitir uma comparação com osteonecrose dos maxilares relacionada aos BPs (Ribeiro *et al.*, 2018).

Nos pacientes com fatores de risco para MRONJ, a ocorrência de traumas e infecções locais pode desencadear a doença, pois geram resposta inflamatória tardia com consequente necrose tecidual (Delanian; Lefaix, 2004). Entretanto, a osteonecrose pode ocorrer espontaneamente sem trauma local ou infecção em pacientes submetidos à radioterapia com altas doses de radiação para tratamento antineoplásico na região de cabeça e pescoço. Thorn *et al.* (2000), em um estudo de prevalência, relataram 23 casos (29%) de ONM espontânea, a maioria assintomática, com apenas uma leve deiscência da mucosa oral. Os autores listaram outros fatores de risco como o trauma por prótese 3%, cirurgia dentoalveolar 14% e extração 55% dos casos. Mais fatores locais podem ser citados como higiene oral deficiente e infecções locais, incluindo doença periodontal, e abscessos. Além disso, os implantes dentários devem ser considerados como potencial fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ (Ribeiro *et al.*, 2018).

1.1.3 Características clínicas, imaginológicas e histológicas da osteonecrose dos maxilares

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares é realizado a partir de aspectos clínicos e radiográficos, além de sintomas apresentados pelo paciente. Pode ser necessário lançar mão de biópsia para descartar a hipótese de recorrência tumoral. (Hellstein, 2014).

Dependendo do tamanho da área necrótica podem ser observadas complicações como dor crônica, odor fétido, disfagia, fístula extra e/ou intraoral, infecção local ou sistêmica, fratura patológica, trismo, comunicação buco-sinusal e dificuldades na fala (Ribeiro *et al.*, 2018).

Radiograficamente a osteonecrose dos maxilares se mostra como diminuição da densidade óssea, perda da lâmina cortical e do trabeculado do osso esponjoso, presença de áreas de destruição óssea, irregulares radiolucidas e áreas radiopacas indicativas de sequestro ósseo. Muitas vezes as áreas de envolvimento da lesão visualizadas em radiografias são menores que a real área de necrose (Epstein *et al.*, 1987; Monnier *et al.*, 2010).

O estadiamento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é definido atualmente pela Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS), que utiliza de exames radiográficos e clínicos (Ruggiero *et al.*, 2022). Existem classificações utilizadas que são bem semelhantes, como a de Store e Boysen (2000), utilizando características clínicas para estadiamento. No entanto, é provável que a inspeção visual identifique somente sinais superficiais, que podem não refletir a verdadeira extensão da necrose. Segundo a AAOMS, a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) pode ser classificada em: estágio 0, que engloba pacientes sem sinais clínicos de osteonecrose, mas com sintomas ou achados clínicos e radiográficos inespecíficos, como dor não explicada por causa odontogênica ou, mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crônica e alterações no trabeculado ósseo; estágio 1, quando há evidência radiográfica e clínica de osso necrótico exposto, ou fístula que sonda o osso, mas sem dor ou supuração, e aspectos radiográficos inespecíficos no osso alveolar apenas; estágio 2, quando há exposição de osso necrótico ou fístula que sonda o osso, juntamente com dor ou

supuração, e aspectos radiográficos inespecíficos no osso alveolar apenas; estágio 3, osso necrótico exposto com evidência de infecção e com um ou mais dos seguintes achados: necrose óssea além do osso alveolar (borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar e zigomático), fratura mandibular patológica, fístula extra-oral, comunicação oro-antral/oro-nasal ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar (Ruggiero *et al.*, 2022).

O estadiamento é de suma importância para tomada de decisões em relação ao tratamento das lesões (Bedogni *et al.*, 2014).

Histologicamente a maior parte do osso é não vital, sem evidência de osteócitos dentro de lacunas individuais, mas as áreas basais geralmente exibem regiões de osso lamelar vital, onde os osteoclastos podem ser vistos nas lacunas de Howship. Alguns osteoclastos podem se apresentar em uma posição destacada ou dita "flutuante". Podem se apresentar também como "osteoclastos gigantes" com presença de muitos núcleos (Hellstein, 2014).

Se presente na amostra, o tecido mole se mostrará com a vascularização aumentada na forma de tecido de granulação, com células inflamatórias agudas, principalmente neutrófilos (Hellstein, 2014). Outro achado comum ao longo da superfície óssea, na base da lesão, é a reabsorção sem evidência de osteoclastos associados. O padrão de reabsorção geralmente é diferente daquele resultante dos osteoclastos e das lacunas de Howship, e bactérias podem ser encontradas preenchendo algumas dessas lacunas (Hellstein, 2014).

Linhas reversas, padrão de reabsorção, colonização bacteriana, distribuição de elementos ósseos vitais em comparação com áreas não vitais e outras características mencionadas são úteis na avaliação da osteoquimionecrose (Hellstein, 2014).

1.1.4 Manejo e tratamento da osteonecrose dos maxilares

Os tratamentos da osteorradionecrose dos maxilares (ONM) incluem terapias combinadas, como antibióticos e corticosteroides, oxigenação hiperbárica (OHB), debridamento ósseo e ressecção cirúrgica seguida ou não de reconstrução (Ribeiro *et al.*, 2018).

A combinação das drogas pentoxifilina e tocoferol (PENTO) é utilizada no tratamento da osteorradionecrose, além de contribuírem para a reversão da fibrose radioinduzida. A associação do clodronato a essa terapêutica (PENTOCLO) torna-a

ainda mais potente, com bons resultados como mostrado no estudo de Delanian *et al.* (2011), onde todos os pacientes (54) tiveram a lesão da osteonecrose totalmente regredida em até 36 meses após diagnóstico.

A OHB tem como mecanismo de ação aumentar a tensão de oxigênio tecidual, estimular o crescimento capilar, melhorar a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, estimular a angiogênese e a osteogênese. Os efeitos dessa modalidade de tratamento da ONM foram avaliados em diversos estudos na literatura, com taxas de sucesso muito variadas, de 0% a 100%, impedindo uma conclusão sobre sua efetividade (Ribeiro *et al.*, 2018).

Estudo de Oh *et al.* (2009) revelou ausência de sucesso (0%) no tratamento da ONM apenas com cirurgia. Já Coletti e Ord (2008) atingiram 18% de sucesso e Lee *et al.* (2009) atingiram 67% de sucesso com essa modalidade de tratamento.

Lee *et al.* (2009) trataram a ONM com OHB associada à cirurgia, resolvendo 65% dos casos, enquanto o percentual de sucesso de Alam, Nuara e Christian (2009) foi de 91%. Entretanto, D'Souza *et al.* (2007) afirmaram que a OHB associada à cirurgia não apresenta diferença estatística comparada a OHB como única terapia.

Antibioticoterapia é um consenso em 95% dos estudos e é mais efetiva combinada com outras medidas, como o debridamento ósseo e/ou cirurgia (Ribeiro *et al.*, 2018).

Revisão de literatura de Ribeiro *et al.* (2018) mostrou que, para o tratamento da MRONJ, o protocolo com PENTO associado à ATB não obteve bons resultados (17% de sucesso). Já o uso do plasma rico em plaquetas obteve um sucesso considerável no tratamento (80%). A terapia de fotobiomodulação foi demonstrada como mais eficiente associada ao tratamento com ATB e debridamento ósseo. Por fim, a terapia de OHB obteve taxas de sucesso muito variáveis, de 25% e 90% (Ribeiro *et al.*, 2018).

A OMS preconiza algumas medidas que consistem em bochechos com gluconato de clorexidina 0,12%, antibiótico sistêmico, desbridamento ósseo se necessário, controle da dor e prevenção de infecções (Ruggiero *et al.*, 2022).

Revisão de literatura feita por Ribeiro *et al.* (2018) mostrou que a cirurgia conservadora apresentou taxa de sucesso média de 53% e a cirurgia estendida taxa de 67%, sendo a opção mais adotada e comumente associada à antibioticoterapia.

Thumbigere-Math *et al.* (2009) trataram MRONJ com OHB associado a antibioticoterapia e cirurgia extensa com sucesso em 25% dos casos, enquanto

Freiberger *et al.* (2012) observaram sucesso em 52% dos casos associando OHB com antibioticoterapia.

A terapia com plasma rico em plaquetas associado ao antibiótico mostrou bons resultados em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, com taxas de sucesso de mais de 80% (Curi *et al.*, 2011).

A terapia de fotobiomodulação a laser é mais eficaz quando combinada com outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, plasma rico em plaquetas e antibioticoterapia (Martins *et al.*, 2012). A associação de terapia de fotobiomodulação a laser com desbridamento não cirúrgico, antibiótico e terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que consiste em aplicação de corante nas lesões e irradiação com laser de baixa potência para morte das bactérias, também tem mostrado bons resultados (Ribeiro *et al.*, 2018).

A fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) sozinha ou associada a outras terapias no tratamento da MRONJ obteve sucesso em 94,3% dos casos. Nos estudos onde a L-PRF foi associada a outras terapias foram observadas percentagens mais elevadas de resolução (Muñoz-Salgado *et al.*, 2023).

O tratamento da ONM deve incluir educação e conscientização do paciente sobre a importância da higiene oral, orientação sobre o uso de antibióticos e antimicrobianos, visitas regulares ao dentista para reavaliação e eliminação de hábitos deletérios como tabagismo e etilismo (Ribeiro *et al.*, 2018).

O tipo de câncer é um indicador prognóstico independente para MRONJ em pacientes oncológicos. Independentemente das modalidades de tratamento utilizadas, o tempo para resolução da ONM é variável e em geral longo, com estudos mostrando média de 2 a 3 anos de tratamento (Wei *et al.*, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar dados clínicos e microbiológicos de pacientes com osteonecrose dos maxilares atendidos no Hospital Luxemburgo, em Belo Horizonte, no período entre fevereiro de 2018 e fevereiro de 2025.

2.2 Objetivos específicos

- a) identificar e analisar dados demográficos, fatores predisponentes, características clínicas, modalidades de tratamento e evolução de pacientes com osteonecrose dos maxilares;
- b) identificar e analisar dados microbiológicos, como espécies bacterianas presentes, resistência e susceptibilidade aos antibióticos, de lesões de ONM tratadas cirurgicamente;
- c) comparar dados demográficos, fatores predisponentes, características clínicas e tratamento entre diferentes desfechos da ONM.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Ao término dessa pesquisa foi possível elaborar a proposta de artigo: **TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE DOS MAXILARES: estudo retrospectivo de 7 anos**, que será encaminhada para publicação no periódico: **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (Qualis A3)**.

Normas para submissão de artigos podem ser visualizadas no endereço eletrônico: <https://www.ijoms.com/content/authorinfo>

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE DOS MAXILARES: estudo retrospectivo de 7 anos

Marcella Vivian SANTOS^a, Ryan Amaral Vilela da SILVA^a, Juliana Maria Braga SCLAUSER^b, Marcelo Ferreira Pinto CARDOSO^b, Paulo Eduardo Alencar SOUZA^a.

^a Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

^b Hospital Luxemburgo. Instituto Mário Penna. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: Dr. Paulo Eduardo Alencar Souza – Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – Av. Dom José Gaspar, 500, Prédio 46/Sala 101, Coração Eucarístico -. CEP: 30535-901 - Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil - Telefone: +55 31 3319-4414 – E-mail: pauloalencar@pucminas.br

DECLARAÇÕES

Conflito de interesses: os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesses com relação à autoria e/ou publicação deste artigo.

RESUMO

Introdução: A osteonecrose dos maxilares (ONM) é uma condição caracterizada por necrose tecidual, associada a fatores que comprometem a remodelação óssea.

Objetivo/material e método: Foi analisar dados clínicos e microbiológicos de 59 pacientes com ONM atendidos entre 2018 e 2025 em um hospital oncológico referência em tratamento de ONM no Brasil.

Resultados: A idade média ao diagnóstico foi 61,3 anos, predominantemente em homens e em região posterior de mandíbula. Os principais fatores predisponentes foram radioterapia (84,7%), quimioterapia (50,8%) e uso de bisfosfonatos (10,2%). Os fatores desencadeadores locais incluíram exodontias (15,2%), doença periodontal (10,2%), implantes dentários e lesões periapicais. O tratamento cirúrgico foi realizado em 78% dos pacientes e 61% receberam antibióticos. Ao final, 57,6% dos pacientes estavam sem sinais de ONM. O óbito ocorreu em 8,5% dos casos. Exames microbiológicos revelaram a prevalência da *Klebsiella pneumoniae* (20,3%).

Discussão: Comparando grupos com e sem cura da ONM revelou ausência de associações com diversos parâmetros clínicos, exceto pelo grupo com cura ter sido submetido a mais procedimentos cirúrgicos que o grupo sem cura.

Conclusão: Os dados mostraram a complexidade de tratamento e a necessidade de cuidados odontológicos precoce e pacientes submetidos aos fatores de risco.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares. Radioterapia. Bisfosfonatos.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) pode ser definida como uma exposição de osso necrótico intraoral e/ou extraoral, que permanece por mais de 8 semanas em pacientes que recebem medicação antirreabsortiva e antiangiogênica, ou por mais de 3 meses em pacientes que têm histórico de tratamento de radioterapia na região de cabeça e pescoço.¹

A ONM em pacientes em tratamento de radioterapia pode ser causada pela lesão nos vasos sanguíneos e nas células ósseas e, com isso, o tecido ósseo se torna hipóxico, hipocelular e hipovascular.²

Nos pacientes que fazem o uso de medicação antirreabsortiva e antiangiogênica, a etiologia da osteonecrose se dá pelo desequilíbrio da ação dos osteoblastos e osteoclastos, diminuindo o turnover ósseo associado à redução da ação angiogênica.^{3,4}

Alguns fatores de risco locais como extrações dentárias, infecções de origem dentária, má higiene, traumas causados por próteses e implantes são citados na literatura, assim como fatores sistêmicos como diabetes e condições imunossupressoras.

As formas de manejo e tratamento da osteonecrose dos maxilares incluem antibióticos e corticosteroides, oxigenação hiperbárica (OHB), desbridamento ósseo e ressecção cirúrgica seguida de reconstrução. Além disso, são descritas associações relacionadas à pentoxifilina, tocoferol e clodronato.⁵

Lesões da cavidade oral podem impactar negativamente e diretamente a qualidade de vida do paciente com doenças avançadas e causar um aumento significativo da morbidade, diminuindo o bem-estar físico e psicológico desses pacientes.⁶

A ONM é um problema de saúde pública grave, que é de difícil tratamento e pode gerar sequelas permanentes e até a morte do paciente. Diversas modalidades de tratamento são descritas na literatura, não havendo ainda consenso sobre a efetividade de cada uma. O maior conhecimento sobre o tratamento da ONM e a evolução dos pacientes é importante para planejamento mais assertivo nos casos de ONM. O objetivo deste estudo foi analisar dados clínicos e microbiológicos de pacientes com osteonecrose dos maxilares atendidos em um hospital de referência em oncologia no Brasil, entre 2018 e 2025, e verificar existência de associações entre esses dados e o prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e conduzido de acordo com as normas vigentes.

Trata-se de um estudo observacional descritivo, retrospectivo, no qual foram coletados dados de pacientes acometidos, tratados e em acompanhamento de osteonecrose dos maxilares (ONM), através do banco de dados do Cirurgião Bucomaxilofacial responsável pelo serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) do Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, durante os anos de 2018 a 2025, consistindo em amostra de conveniência. O Hospital Luxemburgo representa um hospital referência em tratamento oncológico no estado, além de ser referência em tratamento de osteonecrose dos maxilares.

Foram consultados e utilizados os prontuários eletrônicos, além de exames de imagem, exames laboratoriais de identificação microbiana e de resistência a antibióticos, dados de procedimentos cirúrgicos e da evolução, além de fotografias clínicas obtidas durante os atendimentos dos pacientes. Foram incluídos no estudo pacientes cujos prontuários permitiram obtenção de informações sobre sexo, idade ao diagnóstico, localização e estágio da ONM, modalidades de tratamento e desfecho do caso.

Foram obtidos dos pacientes dados demográficos, doenças ou condições anteriores à ONM, características clínicas da ONM, fatores predisponentes para ONM, modalidades de tratamento cirúrgico e não cirúrgico, análise microbiológica dos casos tratados cirurgicamente, evolução e desfecho dos casos. Na literatura, para estadiamento da ONM induzida por medicamentos o sistema de classificação proposto pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) é o mais utilizado atualmente.¹ Entretanto, para ONM induzida por radioterapia (osteorradiationecrose), diferentes sistemas foram propostos, mas não há consenso sobre o mais indicado para utilização, uma vez que usam diferentes critérios, como aspectos clínicos, evolução, resposta a tratamento cirúrgico, dentre outros.⁷ Considerando que o presente estudo avaliou pacientes com ONM induzidas por medicamentos e por radioterapia, utilizamos o sistema proposto pela AAOMS para estadiamento dos casos de ONM, baseando-se nas características clínicas e imaginológicas: estágio 0 - pacientes sem evidências clínicas de osso necrótico, mas

que apresentam achados clínicos e radiográficos inespecíficos como dor não explicada por causa odontogênica ou mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crônica e alteração no padrão trabecular ósseo; estágio 1 - quando há evidência clínica de osso necrótico exposto e/ou fístula que sonda o osso em pacientes assintomáticos, sem supuração e que radiograficamente apresentam característica do estágio 0; estágio 2 - quando há exposição de osso necrótico juntamente com dor ou supuração e radiograficamente apresentam características do estágio 0 localizados no osso alveolar; estágio 3 - osso necrótico exposto e com infecção com um ou mais características a seguir: fístula extraoral, sequestro ou fratura mandibular patológica, comunicação oro-antral/oro-nasal, osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar, necrose óssea que vai além do osso alveolar.

Os dados foram organizados e tabulados em planilha do software Microsoft® Excel para Windows. Análises descritivas foram realizadas para cada parâmetro avaliado. Para comparação das características clínicas entre pacientes que obtiveram cura e que não obtiveram cura da ONM ao final do período de acompanhamento clínico, foram utilizados os testes t-student, Chi-quadrado seguido pelo teste exato de Fisher ou Mann-Whitney, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram encontrados 66 pacientes acometidos pela ONM nos arquivos do hospital no período entre 2018 e 2025. Desses, foram incluídos no presente estudo 59 pacientes, os quais atendiam aos critérios de inclusão.

Dados demográficos

A média de idade ao diagnóstico foi de 61,3 anos e a maioria dos pacientes (69,5%) era do sexo masculino (Tabela 1). As doenças iniciais mais encontradas antes da ONM foram carcinomas de células escamosas da boca e orofaringe (Tabela 1). Outros tipos de neoplasias malignas, como câncer de parótida, mama, próstata, tireoide, linfoma de células NK, mieloma múltiplo e carcinoma metastático em coluna vertebral também foram encontrados como doenças anteriores à ONM (Tabela 1).

Características clínicas

A maioria dos pacientes apresentou ONM na região de mandíbula posterior (78%). Outras localizações mais frequentes foram mandíbula anterior (16,9%) e maxila (10,2%) (Tabela 2). Ainda quanto à localização, a maioria dos casos de ONM foi unilateral (80%) e oito casos (13,5%) apresentaram lesões multifocais, envolvendo mais de uma região da mandíbula ou regiões de mandíbula e maxila, independentemente de serem uni ou bilaterais (Tabela 2). Dentre os aspectos clínicos descritos, 93,2% dos pacientes apresentavam exposição óssea ou fístula, sendo a maioria destas em localização apenas intraoral (81,4%). Apenas sete pacientes (11,9%) apresentaram exposição óssea ou fístula extraoral (Tabela 2). Nove pacientes (15,2%) exibiram sequestro ósseo intraoral (Tabela 2). Vinte e oito pacientes (47,4%) apresentaram supuração em algum momento do curso da ONM e vinte pacientes (33,9%) relataram dor local. Treze pacientes (22%) apresentaram trismo e doze pacientes (20,3%) exibiram edema significativo. Outros sinais e sintomas descritos foram comunicação oro-antral e oro-nasal, dislalia, disfagia, distopia oclusal e parestesia (Tabela 2). Dezesete pacientes (28,8%) exibiram fratura patológica de mandíbula em algum momento do curso da ONM, sendo a maioria identificada logo no início da doença.

Quanto ao estadiamento da ONM segundo a AAOMS (2022), a maioria dos pacientes apresentava ONM no estágio 3 (42,4%), seguido do estágio 1 (39%). Nenhum paciente apresentou ONM no estágio 0 (Tabela 2).

Fatores predisponentes para osteonecrose

A maioria dos pacientes havia sido submetida à radioterapia para tratamento do câncer em região de cabeça e pescoço antes do surgimento da ONM (86,4%) (Tabela 3). Embora a dose total de radiação não tenha sido descrita nos prontuários de vinte pacientes irradiados (33,9%), para todos os demais pacientes irradiados (52,5%) (Tabela 3) a dose total de radiação foi de pelo menos 50,4 Gy, sendo que vinte e dois pacientes (37,3%) receberam pelo menos 70 Gy. Para os pacientes com descrição das doses, a maioria foi submetida a frações diárias de 2 Gy. Trinta e três pacientes (55,9%) foram submetidos à quimioterapia, sendo a droga mais utilizada a cisplatina (27,1%) (Tabela 3). Outras drogas quimioterápicas também foram utilizadas, como gencitabina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel, carboplatina, fluorouracil e RT-23deVIC, algumas em combinação com cisplatina. Em 22% dos pacientes, a droga

quimioterápica não foi informada (Tabela 3). Quase a metade dos pacientes foi submetida à tratamento oncológico prévio com combinação de radioterapia e quimioterapia concomitantes (Tabela 3). Nove pacientes (15,2%) possuíam placa de reconstrução mandibular instaladas previamente à radioterapia (Tabela 3). Em relação ao uso de bisfosfonatos, seis pacientes estavam fazendo ou haviam feito uso antes da ONM. A maioria deles utilizou ácido zoledrônico em múltiplas aplicações para tratamento de metástases ósseas. Apenas um paciente usou pamidronato e outro usou alendronato de sódio (Tabela 3). Em relação aos hábitos nocivos, 30,5% dos pacientes eram tabagistas e 15,3% etilistas antes da doença inicial e permaneceram com os hábitos durante o tratamento da ONM (Tabela 1). Cinco pacientes (8,5%) eram etilistas e tabagistas.

O tempo médio de surgimento da ONM após término da radioterapia foi de 36 meses e de 24,6 meses após término da quimioterapia (Tabela 3). Quanto aos bisfosfonatos, o tempo médio de surgimento da ONM após o início do tratamento com essas drogas foi de 34,2 meses (Tabela 3). Diversos prováveis fatores desencadeadores da ONM foram identificados nos prontuários dos pacientes, como exodontias, em 15,2% dos casos, doença periodontal e avulsão dental espontânea em 10,2% dos casos, além de remoção de implante dentário e lesão periapical odontogênica (Tabela 3).

Tratamento e prognóstico da osteonecrose

Diferentes modalidades de tratamento foram realizadas nos pacientes, incluindo tratamentos cirúrgicos em 78% dos pacientes. 27,1% dos pacientes foram submetidos a mais de um procedimento cirúrgico durante o tratamento da ONM (Tabela 4). Entre as modalidades de tratamento cirúrgico a mais utilizada foi o desbridamento ou osteoplastia conservadora (42,5%), seguida da ressecção mandibular sem osteossíntese (20,3%). Outros tipos de tratamento cirúrgico, como ressecção mandibular com osteossíntese, remoção de sequestro ósseo e ressecção em bloco de maxila foram realizados (Tabela 4). Pacientes com prognóstico desfavorável para realização de cirurgia radical para ONM, como condição sistêmica ou comorbidades, foram submetidos a um procedimento clínico, como uma limpeza superficial da região para melhorar e estimular a higiene, com finalidade paliativa para melhora do bem-estar do paciente (Tabela 4). Durante a remoção de osso necrótico, também foram realizadas exodontias, quando necessárias.

Quanto às modalidades de tratamento não cirúrgico, a maioria dos pacientes (61%) recebeu antibioticoterapia, sendo a combinação de amoxicilina com clavulanato de potássio a mais utilizada (35,6%), seguida de ciprofloxacino (23,7%) e clindamicina (20,3%) (Tabela 4). Outras drogas, como meropenem, piperaciclina + tazobactam, levofloxacino, metronidazol, acetilcefuroxima, moxifloxacino, teicoplanina e vancomicina também foram utilizadas no tratamento antimicrobiano (Tabela 4). Ainda em relação ao uso de antibióticos, 28,8% dos pacientes receberam mais de um tipo de droga, concomitantemente ou em períodos distintos da doença (Tabela 4). Ciprofloxacino com clindamicina foi a combinação de antibióticos mais utilizada de forma concomitante.

Como medicação sistêmica, pentoxifilina + tocoferol (protocolo PENTO) foram administrados em 39% dos pacientes (Tabela 4). Alguns pacientes apresentaram intolerância à pentoxifilina e necessitaram de suspensão da medicação durante o tratamento. Terapia com câmara hiperbárica foi prescrita para vários pacientes. Entretanto, apenas 8,5% deles conseguiram acesso a esse tipo de tratamento (Tabela 4). Em relação ao tratamento local, 54,2% dos pacientes utilizaram bochechos com clorexidina a 0,12%, com tempo de uso variando de 1 mês a vários meses, e terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência foi realizada em apenas 2 pacientes (Tabela 4).

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes no presente estudo foi 25,1 meses, variando de um mês a seis anos e três meses (Tabela 4). Em relação à evolução dos pacientes, 57,6% encontravam-se sem sinais de ONM ao final do acompanhamento clínico. Os demais pacientes ainda exibiam sinais de ONM. Quatorze pacientes (23,7%) que apresentaram resposta positiva ao tratamento, com ausência de sinais da ONM durante o acompanhamento clínico, exibiram recidiva da doença no mesmo local ou surgimento de manifestações em outra região dos ossos maxilares, permanecendo com a doença ao final do período de acompanhamento (Tabela 4). O tempo médio de presença de sinais de ONM nos pacientes foi de 21,6 meses e, para os pacientes que apresentaram cura da doença, o tempo médio decorrido do diagnóstico até a ausência de sinais de ONM foi de 20 meses (Tabela 4).

Considerando dados do último atendimento clínico dos pacientes, foram observados diferentes desfechos para os casos. Vinte e dois pacientes (37,3%) receberam alta do acompanhamento clínico sem sinais de ONM e 20,3% permaneceram em acompanhamento clínico, mas sem sinais de ONM (Tabela 4).

Quanto aos pacientes que ainda permaneciam com sinais de ONM, 6,8% continuam em acompanhamento clínico, mas 15,2% não retornaram às consultas. Devido às condições sistêmicas e comorbidades, especialmente recorrência do câncer na região de cabeça e pescoço, 15,2% dos pacientes encontravam-se impossibilitados de serem submetidos à cirurgia para tratamento da ONM, sendo alguns deles mantidos em cuidados paliativos da doença. Outro desfecho foi óbito em 8,5% dos pacientes (Tabela 4), principalmente em decorrência de recidivas do câncer em cabeça e pescoço.

Análise microbiológica

Grande parte das amostras de material obtido durante procedimentos cirúrgicos para tratamento da ONM foi submetida à exame laboratorial microbiológico. Dos 32 casos com amostras (54,2%) coletadas para exame microbiológico, vinte e sete (45,8% dos pacientes do estudo) foram positivas para detecção de microrganismos (Tabela 5). Dentre as espécies identificadas, *Klebsiella pneumoniae* foi a mais prevalente (20,3%), seguida de *Enterococcus ssp* (11,9%), *Escherichia coli* (8,5%) e estreptococos da cavidade oral (8,5%). Outras espécies foram encontradas com menor frequência nas amostras (Tabela 4). A maioria das bactérias identificadas apresentou resistência a antibióticos. Os dados estão expressos na Tabela 5. Em alguns casos, espécies do gênero *Candida ssp* também foram identificados (Tabela 5).

Análise de associação entre desfecho da ONM e características clínicas

Comparação entre grupo de pacientes com e sem cura da ONM ao final do acompanhamento revelou ausência de associações com diversos parâmetros clínicos, exceto pelo grupo com cura ter sido submetido a mais procedimentos cirúrgicos que o grupo sem cura (Tabela 6). Embora diversas espécies microbianas identificadas nas amostras obtidas de procedimentos cirúrgicos para tratamento da ONM tenham variado entre os grupos com cura e sem cura da doença ao final do acompanhamento, as frequências de microrganismos foram baixas nos grupos, dificultando a realização de análise estatística de comparação (Tabela 6).

DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares ainda é um desafio clínico para o manejo e acompanhamento dos pacientes, pois frequentemente está associada a pacientes em tratamento para outras condições sistêmicas. No presente estudo a média de idade ao diagnóstico da ONM foi de 61,3 anos, corroborando dados de outros artigos que avaliaram casos de osteorradionecrose nos maxilares.⁷ Em relação ao sexo, a maior parte dos pacientes era do sexo masculino, confirmando dados de estudos que avaliaram especificamente pacientes com osteorradionecrose dos maxilares, provavelmente pela maior prevalência de homens entre pacientes com carcinoma de células escamosas de boca, tratados com radioterapia.⁸ Entretanto, uma maior prevalência de ONM induzida por medicamentos é observada em mulheres, como um reflexo da prevalência da doença primária: baixa densidade mineral óssea.¹ Em contrapartida, estudos de prevalência mostraram maior prevalência de ONM induzida por medicamentos no sexo masculino e nas regiões mandibulares posteriores, embora essa tendência deva ser confirmada por estudos adicionais.⁹

Entre os hábitos nocivos a maioria dos pacientes 30,5% do estudo encontrava-se ainda em tabagismo após a realização de radioterapia e quimioterapia para tratamento da doença câncer. O tabagismo é considerado na literatura um fator complicador para a doença câncer de boca. Os estudos mostram ainda que o fumo pode ser um fator que prejudica a vascularização óssea em pacientes já irradiados, contribuindo para o desenvolvimento da ONM.^{10,11}

A maioria dos pacientes exibiam como doença anterior à ONM uma neoplasia maligna de cabeça e pescoço e a maioria dessas lesões era do tipo carcinoma de células escamosas (93,2%), lesões cujo tratamento frequentemente envolve radioterapia na região de cabeça e pescoço. Há consenso na literatura que a radioterapia nessa região consiste em um dos fatores mais importantes para predisposição à ONM.^{2,12} No presente estudo, a maioria dos pacientes (84,7%) apresentava como fator predisponente a radioterapia de cabeça e pescoço, a qual diminui a vascularização do osso, a atividade osteoblástica e a capacidade de regeneração óssea.¹² Além disso, os efeitos da radioterapia nos ossos maxilares é dose dependente e acumulativo e estudos apontam que doses acima de 50 Gy aumentam muito o risco de ONM após manipulação óssea.¹² No presente estudo, a maioria dos pacientes recebeu mais de 50 Gy na região de cabeça e pescoço, em sessões de 1,8 a 2 Gy, durante seis a sete semanas de tratamento antineoplásico e

pelo menos 37,3% foram irradiados com 70 Gy ou mais. Além disso, alguns pacientes foram re-irradiados devido a recidiva do câncer alguns meses depois do primeiro tratamento antineoplásico.

Embora a radioterapia seja considerada um dos mais importantes fatores de risco para ONM, estudos têm apontado também a quimioterapia como fator de risco.⁶ Quimioterápicos e antiangiogênicos essenciais no tratamento de doenças oncológicas estão ligados ao aumento do risco de osteonecrose dos maxilares, devido a interrupção do suprimento sanguíneo, e por afetarem o metabolismo ósseo, resultando em morte do tecido ósseo e exposição que não cicatriza em até 8 semanas.¹³ No presente estudo, 56% dos pacientes foram submetidos à quimioterapia, tanto para tratamento de neoplasias da região de cabeça e pescoço, quanto para tratamento de tumores em outras regiões do corpo, sendo a cisplatina a droga mais utilizada, seguida do fluorouracil. Na literatura não há estudos mostrando associação direta da cisplatina com ocorrência de ONM, embora em modelos experimentais de periodontite, a administração de fluorouracil aumenta a inflamação periodontal e induz perda óssea acentuada.^{14,15}, condições que podem prejudicar a saúde periodontal e aumentar o risco de necrose óssea. Além disso, 47,4% dos pacientes foram submetidos à radioterapia e à quimioterapia, a maioria deles de modo concomitante. É possível que a quimioterapia seja um fator adjuvante à radioterapia para a susceptibilidade óssea à ocorrência de necrose. Estudos adicionais são necessários para elucidar o papel das drogas quimioterápicas na atividade celular e na vascularização do tecido ósseo nos maxilares.

Ainda considerando possíveis fatores de risco para surgimento da ONM, a presença de placas de osteossíntese mandibular, instaladas durante a cirurgia para remoção do câncer, semanas antes do início da radioterapia, pode constituir um fator facilitador para ocorrência de ONM. Em todos os pacientes que possuíam placas de osteossíntese mandibular, a ONM afetou o osso em contato com os parafusos de fixação, levando muitas vezes à exposição dos parafusos e cotos mandibulares e perda da fixação. Estudos avaliando o risco da presença dessas placas são necessários para elucidar a influência das mesmas no surgimento da ONM.

O uso de medicamentos antirreabsortivos como fatores predisponentes à ONM está bem elucidado na literatura.⁵ No presente estudo apenas cerca de 10% dos pacientes com ONM apresentaram como fator predisponente o uso de bisfosfonatos. A maioria deles recebeu várias administrações de ácido zoledrônico seja para

tratamento de câncer de mama ou de próstata com metástases ósseas. O ácido zoledrônico é um bisfosfonato nitrogenado de alta absorção no osso, que se mantém na matriz óssea por longo tempo. Na literatura existem alguns estudos que mostram que o risco para desenvolvimento de osteonecrose é significativamente maior em pacientes que fizeram o uso do ácido zoledrônico, comparado aos que usaram outros bisfosfonatos, como pamidronato.^{5,11}

Os primeiros sintomas ou sinais de osteorradionecrose podem surgir após meses ou anos após radioterapia, embora a maioria dos estudos indique intervalo médio de dois a três anos, com casos podendo surgir vários anos mais tarde.^{16,17} No presente estudo, o tempo médio de surgimento da ONM após radioterapia foi de 36 meses, corroborando os dados da literatura. Para pacientes submetidos a tratamento com drogas antirreabsortivas, o tempo médio de surgimento da ONM foi de 34,2 meses após início do tratamento. De acordo com a literatura, o risco de osteorradionecrose existe, à princípio, indefinidamente¹⁸, com risco de maior gravidade e pior prognóstico quanto maior o intervalo decorrido da radioterapia até surgimento da ONM.¹⁷

Em relação à localização, a maioria dos pacientes desenvolveu ONM na região posterior da mandíbula, corroborando com dados da literatura.⁹ A maior irradiação desse osso, devido à localização preferencial dos carcinomas em língua, soalho bucal e orofaringe que foram tratados por meio de radioterapia, podem explicar a prevalência de lesões nessa localização. A ONM afeta predominantemente a mandíbula, com uma proporção de 24 casos na mandíbula para cada caso na maxila. Um dos fatores que contribuem para essa diferença é a restrição do suprimento sanguíneo na mandíbula, que frequentemente se encontra totalmente dentro do campo de radiação, enquanto a maxila possui diversas anastomoses fora da região irradiada. Além disso, a densidade óssea mandibular facilita a absorção de uma dose maior de radiação.⁷

As características clínicas e imaginológicas da ONM variam muito entre os pacientes e podem estar associadas à gravidade da doença.⁶ No presente estudo, a maioria dos casos apresentava exposição óssea, principalmente para o meio intraoral, e supuração, dor, trismo, sequestro ósseo e fratura patológica também foram relatados com frequência. Na literatura esses dados variam muito de acordo com a população estudada. Além da necrose localizada no osso, a ONM pode causar complicações mais amplas ao paciente como dislalia, disfagia, distopia oclusal,

piorando a qualidade de vida do paciente.⁶ Essas alterações patológicas também foram observadas em menor frequência nos pacientes deste estudo, incluindo parestesia.

Quanto ao estadiamento da ONM, a maioria dos pacientes do estudo encontrava-se nos estágios 1 (com exposição óssea, mas sem sinais de supuração) ou no estágio 3 (com extenso comprometimento ósseo, frequentemente associado a supuração). Durante acompanhamento clínico, foi possível observar que pacientes em estágio 3 obtiveram resposta satisfatória ao tratamento, enquanto alguns pacientes em estágio 1 não conseguiram alcançar cura ao longo do período. Embora a gravidade da doença seja maior nos pacientes em estágio 3, é necessário estudo sobre o prognóstico considerando diferentes graus da ONM.

É descrito na literatura que pacientes com susceptibilidade a ONM podem desenvolver a doença após a ocorrência de um trauma ou infecção na região maxilo-mandibular ou de forma espontânea.¹⁶ Considerando os pacientes avaliados, em aproximadamente 30% dos casos foi possível identificar um fator desencadeador da osteonecrose, sendo a exodontia o mais prevalente, seguido da doença periodontal. Esses achados corroboram dados da literatura que descrevem exodontia e infecções periodontais como fatores mais importantes para surgimento da ONM.^{5,19,20}

Diversas modalidades de tratamentos são propostas para ONM, incluindo uso de medicamentos, laser de baixa potência, câmara hiperbárica e, em alguns casos, tratamento cirúrgico. Dos pacientes avaliados neste estudo, a maioria foi submetida a tratamentos cirúrgicos, variando desde remoção de sequestros ósseos até ressecção em bloco com osteossíntese, de acordo com o grau de envolvimento ósseo. Essas são modalidades terapêuticas comumente utilizadas e indicadas na literatura.²⁰ Alguns pacientes com indicação de cirurgia radical não puderam ser submetidos aos procedimentos, em função de suas condições sistêmicas ou mesmo da ocorrência de recidiva tumoral local ou complicações decorrentes da mesma, consistindo em uma importante limitação ao tratamento. Nesses casos, o tratamento foi paliativo com a finalidade de melhorar as condições do meio e estimular a higiene e consistiu em uma curetagem superficial do osso necrótico para maior conforto do paciente, associada ao uso de bochechos com solução de clorexidina e de antibióticos, quando necessário. Em alguns casos a remoção dos sequestros ósseos foi realizada em ambiente ambulatorial, enquanto casos de cirurgias mais extensas necessitaram de

anestesia geral. Aproximadamente 35% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico necessitaram de uma segunda intervenção cirúrgica.

Diversas modalidades de tratamento não cirúrgicas para ONM são descritas na literatura, sendo realizadas isoladamente ou em combinação. Mesmo pacientes submetidos à cirurgia receberam também tratamento não cirúrgico. A maioria dos pacientes do estudo recebeu analgésicos e antibióticos. Amoxicilina associada ao clavulanato de potássio foi a mais utilizada, seguida de ciprofloxacino e clindamicina. De acordo com a literatura os antibióticos usados como terapias isoladas não têm potencial para prevenir a colonização bacteriana e curar lesões de ONM.^{1,20} Como medicação sistêmica, pentoxifilina associada a tocoferol (protocolo PENTO) foram administrados em 39% dos pacientes. Estudos mostram que a pentoxifilina dilata os vasos da microcirculação e que os efeitos imunomoduladores ajudam a reduzir a inflamação, enquanto as propriedades antioxidantes do tocoferol protegem os tecidos de danos adicionais. Os efeitos combinados desses dois medicamentos facilitam a cicatrização óssea e reduzem a inflamação.²¹

Outras formas de tratamento não cirúrgico preconizadas para ONM são a terapia de fotobiomodulação e a oxigenoterapia hiperbárica. Poucos pacientes do estudo receberam terapia de fotobiomodulação, devido à dificuldade de deslocamento periódico até a unidade hospitalar para irradiação com laser. Embora oxigenoterapia hiperbárica tenha sido indicada para vários pacientes, apenas 8,5% deles conseguiram realizar esse tratamento. A maioria dos pacientes é usuária dos serviços de saúde públicos que não disponibilizam essa modalidade de tratamento. Apenas alguns pacientes possuíam planos de saúde privados, por meio dos quais foi possível a realização da oxigenoterapia hiperbárica. Esta modalidade de tratamento quando associada a procedimentos cirúrgicos conservadores tem mostrado resultados positivos.¹⁸ Entretanto, alguns autores questionam a eficácia desse método pela falta de estudos mais aprofundados, aliado aos altos custos.²²

Considerando o tempo médio de acompanhamento dos pacientes, observamos que 57,6% dos pacientes obtiveram cura após a realização de um ou a combinação de mais de um tratamento, 42,4% ainda apresentavam a doença até o último acompanhamento clínico, sendo que 23,7% dos pacientes apresentaram recidiva da doença. Estudos mostraram que em até 20% dos pacientes com ONM persistente que não responde ao tratamento cirúrgico agressivo, a lesão óssea é causada por doença neoplásica recorrente ou por um segundo tumor primário.^{16,23} No presente estudo,

fragmentos de tecido duro e de tecido mole removidos durante procedimentos cirúrgicos para ONM foram submetidos a exame anatomopatológico e todos os casos foram negativos para doença neoplásica maligna, confirmando o diagnóstico de ONM.

Diferentes desfechos foram observados no presente estudo. Alguns pacientes não puderam continuar o tratamento da ONM em função da doença de base (recidiva do câncer) ou de complicações sistêmicas (idade avançada, comorbidades, traqueostomias e risco de morte no trans-operatório), agravando o prognóstico e a qualidade de vida. Outros pacientes foram à óbito em decorrência desses fatores. Esses achados reforçam a complexidade e os desafios no tratamento de pacientes com ONM.

Em relação às espécies microbianas identificadas nas amostras obtidas nos tratamentos cirúrgicos, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli* e estreptococos da cavidade oral foram as mais prevalentes nos pacientes do presente estudo. Diversas outras espécies bacterianas, além de espécies de fungos também foram identificadas, porém em frequências mais baixas. Revisão realizada por Brozski et al.²⁴ mostrou que as espécies *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona* foram as encontradas com maior frequência em amostras de ossos expostos em pacientes com ONM, e que todos esses microrganismos eram sensíveis à penicilina, sugerindo-a dessa forma como droga de escolha para o tratamento da doença. Análises microbiológicas realizadas no presente estudo mostraram que diversas espécies bacterianas identificadas apresentaram resistência a vários tipos de antibióticos, incluindo amoxicilina associada a clavulanato de potássio. Estudos adicionais sobre espécies bacterianas presentes nos tecidos acometidos pela ONM e resistência a antibióticos são necessários para estabelecimento de protocolos terapêuticos mais eficazes contra microrganismos associados à doença.

Comparação entre grupo de pacientes com e sem cura da ONM ao final do acompanhamento revelou ausência de associações com diversos parâmetros clínicos, exceto pelo grupo com cura ter sido submetido a mais procedimentos cirúrgicos que o grupo sem cura. O fato de alguns pacientes apresentarem impedimento da realização de cirurgia para ONM em decorrência do quadro sistêmico de saúde ou de complicações locais da recidiva da neoplasia maligna pode explicar parcialmente esse resultado. Mais estudos são necessários para avaliar parâmetros associados ao melhor prognóstico da ONM.

Embora a prevalência de osteorradionecrose tenha reduzido nas últimas décadas, em decorrência do desenvolvimento dos equipamentos e estratégias de radioterapia, um aumento no número de casos de ONM induzida por medicamentos tem sido observado. Independentemente do fator predisponente para ONM, essa condição ainda representa um grande desafio devido à dificuldade do seu tratamento e prognóstico incerto. Nesse sentido, uma maior conscientização dos profissionais da saúde quanto à necessidade de cuidados odontológicos antes, durante e após radioterapia ou uso de drogas antirreabsortivas, com intuito de evitar ocorrência de fatores desencadeadores locais da ONM, torna-se imprescindível para prevenção do surgimento ou desenvolvimento de formas graves da ONM. Além disso, mais estudos sobre tratamento e prognóstico da ONM são necessários para definição de estratégias terapêuticas mais apropriadas para diferentes casos.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
2. Moon DH, Moon SH, Wang K, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017 Sep;72:98-103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.014.
3. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):1022-4. doi: 10.1016/j.joms.2007.12.040.
4. Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep.* 2013 Feb 6;2:267. doi: 10.1038/bonekey.2013.1.
5. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. *Braz J Otorhinolaryngo. (Impr.)* 2018; 84(1): 102-108.
6. Teixeira AM, Perez JMP, Pereira VAS. Manifestações orais em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia. *Diál Saúde,* 2021; 4(2): 72-83.
7. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J.* 2018 Feb;68(1):22-30. doi: 10.1111/idj.12318.
8. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;32(3):289-95. doi: 10.1054/ijom.2002.0332.
9. Dioguardi M, Spirito F, Alovise M, et al. Location and gender differences in osteonecrosis of the jaws in patients treated with antiresorptive and antineoplastic drugs undergoing dentoalveolar surgical, systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Med.* 2023 May 5;12(9):3299. doi: 10.3390/jcm12093299.
10. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):231-239. doi: 10.1007/s00198-018-4746-8.

11. Kemp APT, Ferreira VHC, Mobile RZ, et al. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 IN cancer patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022 Sep-Oct;88(5):683-690. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.010.
12. Manzano BR, Santaella NG, Oliveira MA, Rubira CMF, Santos PSDS. Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;45(1):21-28. doi: 10.5125/jkaoms.2019.45.1.21.
13. Da Silva MLO, Dos Santos MCCM, Mora MNS et al. Osteonecrose medicamentosa dos maxilares induzida por antiangiogênicos e quimioterápicos utilizados no tratamento da leucemia. *Braz J Implantol Health Sci* 2024; 6(10): 3000-3013.
14. Garcia VG, Novaes VC, de Almeida JM, et al. Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*. 2015 Jul;23(7):2007-17. doi: 10.1007/s00520-014-2563-y.
15. Theodoro LH, Longo M, Ervolino E, et al. Effect of low-level laser therapy as na adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy. *J Periodontal Res*. 2016 Oct;51(5):669-80. doi: 10.1111/jre.12347.
16. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Oct;58(10):1088-93; discussion 1093-5. doi: 10.1053/joms.2000.9562.
17. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003 Mar;25(3):181-6. doi: 10.1002/hed.10171.
18. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible. A long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Jun;83(6):657-62. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90314-0.
19. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Oral Dis*. 2018 May;24(4):527-536. doi: 10.1111/odi.12708.

20. Jelin-Uhlig S, Weigel M, Ott B, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw and oral Microbiome: clinical risk factors, pathophysiology and treatment options. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 24;25(15):8053. doi: 10.3390/ijms25158053.
21. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol on osteomyelitis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020 Feb 26;46(1):19–27.
22. Maier A, Gaggl A, Klemen H, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Jun;38(3):173-6. doi: 10.1054/bjom.1999.0285.
23. Hao SP, Chen HC, Wei FC, Chen CY, Yeh ARM, Su JL. Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope,* 1999; 109(8), 1324-1327.
24. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(2): 265-270.

TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes e doenças ou condições anteriores à osteonecrose dos maxilares

Parâmetro	(n=59)		
Idade ao diagnóstico da ONM (anos)	Média (±DP) (mín. – máx.) 61,3 (±9,1) (46 - 87)		
Sexo	n (%)		
Feminino	18 (30,5%)		
Masculino	41 (69,5%)		
Doença ou condição anterior à ONM			
Neoplasia maligna	57 (96,6%)		
Osteoporose	1 (1,7%)		
ND	1 (1,7%)		
Tipo e localização da neoplasia maligna anterior à ONM			
Carcinoma de células escamosas	Língua	15 (25,4%)	
	Soalho bucal	7 (11,9%)	
	Palato	2 (3,4%)	
	Seio maxilar	2 (3,4%)	
	Trígono retromolar	2 (3,4%)	
	Gengiva	2 (3,4%)	
	Local não especificado em boca	8 (13,5%)	
	Orofaringe	9 (15,2%)	
	Laringe	5 (8,5%)	
	Amígdala	1 (1,7%)	
	Hipofaringe	1 (1,7%)	
	Epiglote	1 (1,7%)	
	Linfoma de células NK	Nariz	1 (1,7%)
		Mandíbula	1 (1,7%)
	Câncer de parótida	1 (1,7%)	
	Câncer de mama	2 (3,4%)	
	Câncer de próstata	1 (1,7%)	
Carcinoma de tireoide	1 (1,7%)		
Carcinoma metastático em coluna vertebral	1 (1,7%)		
Mieloma múltiplo	1 (1,7%)		
ND	3 (5,1%)		

Abreviaturas: ND, dados não disponíveis; ONM, osteonecrose dos maxilares.

Tabela 2. Características clínicas dos casos de osteonecrose dos maxilares

Parâmetro	(n=59)
Localização	n (%)
Maxila anterior	3 (5,1%)
Maxila posterior	3 (5,1%)
Mandíbula anterior	10 (16,9%)
Mandíbula posterior	46 (78,0%)
Ângulo ou ramo ascendente de mandíbula	2 (3,4%)
Unilateral	47 (80,0%)
Bilateral	6 (10,2%)
Multifocal (mais de um local acometido)	8 (13,5%)
Características clínicas	n (%)
Exposição óssea/fístula	55 (93,2%)
Intraoral apenas	48 (81,4%)
Extraoral apenas	2 (3,4%)
Intra e extraoral	5 (8,5%)
Comunicação bucosinusal (oro-antral)	2 (3,4%)
Comunicação buconasal (oro-nasal)	1 (1,7%)
Sequestro ósseo	9 (15,2%)
Supuração	28 (47,4%)
Edema	12 (20,3%)
Dor	20 (33,9%)
Trismo	13 (22,0%)
Dislalia	1 (1,69%)
Disfagia	1 (1,69%)
Distopia oclusal	2 (3,38%)
Parestesia	3 (5,08%)
Presença de fratura patológica de mandíbula	17 (28,81%)
Estadiamento da ONM	
Estágio 0	0 (0%)
Estágio 1	23 (38,98%)
Estágio 2	11 (18,64%)
Estágio 3	25 (42,37%)

Abreviaturas: ONM, osteonecrose dos maxilares.

Tabela 3. Fatores predisponentes para osteonecrose dos maxilares

Parâmetro	(n=59)
Fatores predisponentes	n (%)
Radioterapia região de cabeça e pescoço	51 (86,4%)
Mais de 50 Gy	31 (52,5%)
ND	20 (33,9%)
Quimioterapia	33 (55,9%)
Cisplatina	16 (27,1%)
Gencitabina	1 (1,7%)
Capecitabina	2 (3,4%)
Docetaxel	2 (3,4%)
Paclitaxel	1 (1,7%)
Carboplatina	2 (3,4%)
Fluorouracil	4 (6,8%)
RT-23deVIC	1 (1,7%)
Droga não informada	13 (22,0%)
Radioterapia + quimioterapia	28 (47,4%)
Presença de placa de reconstrução mandibular	9 (15,2%)
Uso de bisfosfonatos	6 (10,2%)
Ácido zoledrônico	4 (6,8%)
Pamidronato	1 (1,7%)
Alendronato de sódio	1 (1,7%)
Droga não informada	1 (1,7%)
Ex-tabagista	22 (37,3%)
Tabagista	18 (30,5%)
Ex-etilista	17 (28,8%)
Etilista	9 (15,3%)
Tabagista e etilista	5 (8,5%)
ND	14 (23,7%)
Tempo de surgimento da ONM (meses)	Média (±DP) (mín. – máx.)
Após término da radioterapia	36 (±43,5) (1 – 168)
Após término da quimioterapia	24,6 (±18,6) (5 – 61)
Após início do uso de bisfosfonato	34,2 (±17,1) (19 – 58)
Provável fator desencadeador da ONM	n (%)
Exodontia	9 (15,2%)
Doença periodontal	3 (5,1%)
Avulsão dental espontânea	3 (5,1%)
Lesão periapical odontogênica	1 (1,7%)
Remoção de implante dentário	2 (3,4%)

Abreviaturas: Gy, Gray; ND, dados não disponíveis; ONM, osteonecrose dos maxilares.

Tabela 4. Tratamento e prognóstico da osteonecrose

Continuação...

Parâmetro	(n=59)
Tratamento	n (%)
Cirúrgico	46 (78,0%)
Realização de mais de uma intervenção cirúrgica	16 (27,1%)
Não cirúrgico apenas	13 (22,0%)
Tipo de intervenção cirúrgica	n (%)
Finalidade higiênica (paliativa)	2 (3,4%)
Remoção de sequestro ósseo	7 (11,9%)
Desbridamento/osteoplastia conservadora	25 (42,4%)
Ressecção mandibular sem osteossíntese	12 (20,3%)
Ressecção mandibular com osteossíntese	8 (13,5%)
Ressecção em bloco na maxila	1 (1,7%)
Exodontia (dentes e restos radiculares)	3 (5,1%)
Modalidades de tratamento não cirúrgico	n (%)
Antibioticoterapia	36 (61,0%)
Amoxicilina + clavulanato	21 (35,6%)
Ciprofloxacino	14 (23,7%)
Clindamicina	12 (20,3%)
Amoxicilina	3 (5,1%)
Meropenem	3 (5,1%)
Piperacilina + tazobactam	3 (5,1%)
Levofloxacino	2 (3,4%)
Metronidazol	2 (3,4%)
Axetilcefuroxima	1 (1,7%)
Moxifloxacino	1 (1,7%)
Teicoplanina	1 (1,7%)
Vancomicina	1 (1,7%)
Uso de mais de um tipo de droga antibiótica	17 (28,8%)
Protocolo PENTO	23 (39,0%)
Clorexidina tópica (bochecho)	32 (54,2%)
Câmara hiperbárica	5 (8,5%)
Terapia de fotobiomodulação (laser)	2 (3,4%)
Tempo de acompanhamento clínico dos pacientes (meses)	Média (\pmDP) (mínimo – máximo)
	25,1 (\pm 20,1) (1 – 75)
Evolução da ONM	n (%)
Sem sinais de ONM após tratamento (cura)	34 (57,6%)
Ainda com sinais de ONM após tratamento	25 (42,4%)
Recidiva da ONM após tratamento	14 (23,7%)

Conclusão

Tempo de doença (ONM) (meses)	Média (\pmDP) (mínimo – máximo) 21,6 (\pm 17,7) (2 – 62)
Tempo decorrido do diagnóstico até cura da ONM (meses)	Média (\pmDP) (mínimo – máximo) 20 (\pm 15,3) (1 – 59)
Desfecho (até último atendimento clínico)	n (%)
Alta do acompanhamento clínico	22 (37,3%)
Em acompanhamento clínico, mas sem sinais de ONM	12 (20,3%)
Em acompanhamento clínico, mas ainda com ONM	4 (6,8%)
Ainda com ONM, mas não retornou às consultas de acompanhamento	9 (15,2%)
Impossibilidade de realização de cirurgia para ONM devido às condições sistêmicas e comorbidades	9 (15,2%)
Óbito	5 (8,5%)

Abreviaturas: PENTO, pentoxifilina e tocoferol; ONM, osteonecrose dos maxilares.

Tabela 5. Análise microbiológica dos casos de osteonecrose dos maxilares

Continuação...

Parâmetro	(n=59)		
Exame microbiológico	n (%)		
Pacientes com amostras coletadas para exame microbiológico	32 (54,2%)		
Amostras com microrganismos detectados	27 (45,8%)		
Espécies microbianas identificadas	(n=59)	Resistência aos antibióticos	Resistência intermediária aos antibióticos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (20,3%)	Ampicilina, clavulin, ciprofloxacina, sulfametoxazol + trimethoprim	Sem resistência
<i>Enterococcus spp</i>	7 (11,9%)	Ciprofloxacina, levofloxacina	Sem resistência
<i>Escherichia coli</i>	5 (8,5%)	Clavulin, ciprofloxacina, cloranfenicol, gentamicina, sulfametoxazol + trimethoprim, ampicilina, levofloxacina	Sem resistência
Estreptococos da cavidade oral	5 (8,5%)	Sem resistência	Sem resistência
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5,1%)	Sem resistência	Ciprofloxacina, levofloxacina
<i>Enterobacter spp</i>	3 (5,1%)	Clavulin	Sem resistência
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (5,1%)	Sem resistência	Eritromicina, ciprofloxacina e levofloxacina
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2 (3,4%)	Sem resistência	Ciprofloxacina
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (3,4%)	Ampicilina	Sem resistência
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (3,4%)	Clavulin e ciprofloxacina	Sem resistência
<i>Serratia marcescens</i>	2 (3,4%)	Sem resistência	Sem resistência
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3,4%)	Clavulin e ampicilina	Sem resistência
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,7%)	Sem resistência	Sem resistência
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,7%)	Clavulin, ampicilina, cefotaxima	Sem resistência
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1,7%)	Clavulin e ampicilina	Sem resistência

<i>Conclusão</i>			
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,7%)	Ampicilina, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, sulfametoxazol + trimethoprim	Sem resistência
<i>Corynebacterium sp</i>	1 (1,7%)	Sem resistência	Sem resistência
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (1,7%)	Sem resistência	Cefepime, ceftadizima, ciprofloxacina, levofloxacina, meropenem, piperacilina / tazobactam
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	1 (1,7%)	Ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, levofloxacina, oxacilina, sulfametoxazol + trimethoprim	Sem resistência
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1 (1,7%)	Clidamicina, eritromicina, gentamicina, levofloxacina, sulfametoxazol + trimethoprim	Sem resistência
<i>Candida albicans</i>	2 (3,4%)		
<i>Candida spp</i>	1 (1,7%)		
<i>Candida krusei</i>	1 (1,7%)		
<i>Candida glabrata</i>	1 (1,7%)		

Tabela 6. Características clínicas e microbiológicas em relação ao prognóstico Continuação...

Parâmetro	Cura da ONM (n=34)	Sem cura da ONM (n=25)	
Idade ao diagnóstico da ONM	Média±DP (mín. – máx.) 59,5±7,8 (46 – 76)	Média±DP (mín. – máx.) 64±10,4 (47 – 87)	n.s.
Sexo	n (%)	n (%)	
Feminino	9 (26,5%)	9 (36%)	n.s.
Masculino	25 (73,5%)	16 (64%)	n.s.
Tabagismo	8 (23,5%)	10 (40%)	n.s.
Estadiamento da ONM			
Estágio 0	0 (0%)	0 (0%)	
Estágio 1	15 (44,1%)	8 (32%)	n.s.
Estágio 2	6 (17,6%)	5 (20%)	
Estágio 3	13 (38,2%)	12 (48%)	
Presença de fratura patológica	10 (29,4%)	7 (28%)	n.s.
Fatores predisponentes			
Radioterapia	32 (94,11%)	19 (76%)	n.s.
Quimioterapia	18 (53%)	15 (60%)	n.s.
Radioterapia + quimioterapia	16 (47,0%)	12 (48%)	n.s.
Presença de placa de reconstrução	6 (17,6%)	4 (16%)	n.s.
Uso de bisfosfonatos	2 (5,9%)	4 (16%)	n.s.
Tratamento cirúrgico	31 (91,2%)	15 (60%)	* (p=0,0091)
Realização de mais de uma intervenção cirúrgica	12 (35,3%)	4 (16%)	n.s.
Espécies microbianas identificadas			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (17,6%)	4 (16%)	-
<i>Enterococcus spp</i>	4 (11,8%)	2 (8%)	-
<i>Escherichia coli</i>	4 (11,8%)	1 (4%)	-
Estreptococos da cavidade oral	6 (17,6%)	1 (4%)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0%)	2 (8%)	-
<i>Enterobacter spp</i>	2 (5,9%)	0 (0%)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,9%)	1 (4%)	-
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (5,9%)	0 (0%)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2,9%)	1 (4%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0%)	2 (8%)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,9%)	0 (0%)	-
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Morganella morganii</i>	0 (0%)	1 (4%)	-

			Conclusão
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Corynebacterium sp</i>	0 (0%)	1 (4%)	-
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Streptococcus epidermidis</i>	0 (0%)	1 (4%)	-
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0%)	1 (4%)	-
<i>Candida albicans</i>	2 (2,9%)	1 (4%)	-
<i>Candida spp</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-
<i>Candida krusei</i>	0 (0%)	1 (4%)	-
<i>Candida glabrata</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	-

Abreviaturas: DP, desvio padrão; ONM, osteonecrose dos maxilares; n.s., diferença estatisticamente não significativa.

Comparação entre grupos cura e sem cura de ONM, utilizando testes t-student, Chi-quadrado seguido pelo teste exato de Fisher ou Mann-Whitney (nível de significância de 5%).

* Diferença estatisticamente significativa pelo teste de Chi-quadrado seguido pelo teste exato de Fisher (nível de significância de 5%).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo da evolução dos casos, observamos desafios significativos no acesso dos pacientes a determinados tratamentos, como a câmara hiperbárica, cuja disponibilidade é limitada. Além disso, os profissionais de saúde enfrentam dificuldades decorrentes da condição sistêmica dos pacientes, que muitas vezes impede a adoção da abordagem terapêutica mais adequada para a osteonecrose dos maxilares ONM.

Os avanços nas técnicas e equipamentos de radioterapia resultaram em uma redução na incidência de osteorradionecrose. No entanto, o uso crescente de bisfosfonatos e outras drogas antirreabsortivas têm contribuído para um aumento expressivo dos casos de osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MJORN). Nesse contexto, o papel do cirurgião-dentista torna-se ainda mais crucial, tanto na prevenção quanto no manejo da doença. A intervenção odontológica precoce, por meio da avaliação e adequação do meio bucal antes do início de tratamentos oncológicos ou do uso de medicamentos de risco, é fundamental para minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A pesquisa também demonstrou que a ONM apresenta diferentes níveis de complexidade e respostas variadas aos diversos tipos de tratamento, reforçando a necessidade de abordagens individualizadas. Para definir estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras para cada perfil de paciente, são necessários estudos prospectivos que avaliem diferentes modalidades de tratamento. Assim, a prevenção, o acompanhamento odontológico especializado e a pesquisa contínua desempenham um papel essencial na obtenção de melhores desfechos clínicos e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por ONM.

REFERÊNCIAS

- ALAM, D. S.; NUARA, M.; CHRISTIAN, J. Analysis of the results of reconstruction with vascularized flap in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. **Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, v. 141, n. 2, p. 196-201, Aug. 2009.
- BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 5, pág. 1022-1024, May 2008.
- BEDOGNI, A. *et al.* O estadiamento da osteonecrose da mandíbula requer tomografia computadorizada para definição precisa da extensão da doença óssea. **The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery** v. 52, n. 7, p. 603-608, Sept. 2014.
- CLÉZARDIN, P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. **BoneKEY Reports**, v. 2, p. 267, Feb. 2013.
- COLETTI, D.; ORD, R. A. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 37, n. 3, p. 215-222, Mar. 2008.
- CURI, M. M. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - an initial report of a case series of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 9, n. 9, p. 2465-2472, Sept. 2011.
- DELANIAN, S.; LEFAIX, J.L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119-131, 2004.
- DELANIAN, S. *et al.* Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 80, n. 3, p. 832-839, July 2011.
- DIOGUARDI, M. *et al.* Location and gender differences in osteonecrosis of the jaws in patients treated with antiresorptive and antineoplastic drugs undergoing dentoalveolar surgical, systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 9, p. 3299, May 2023.
- D'SOUZA, J. *et al.* The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 36, n. 9, p. 783-787, Sept. 2007.

EPSTEIN, J. *et al.* Postradiation osteonecrosis of the mandible. A long-term follow-up study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 83, p. 657-662, June 1997.

FREIBERGER, J. J. *et al.* What is the role of hyperbaric oxygen in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized clinical trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 70, n. 7, p. 1573-1583, July 2012.

FREITAS, D. A. *et al.* Sequelas bucais de radioterapia de cabeça e pescoço. **Revista CEFAC**, v. 13, n. 6, p. 1103-1108, dez. 2011.

HASEGAWA, T. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 1, p. 231-239, Jan. 2019.

HELLSTEIN, J. Osteochemioneclerosis: an overview. **Head and Neck Pathology**, v. 8, n. 4, p. 482-490, Dec. 2014.

JAPANESE ALLIED COMMITTEE ON OSTEONECROSIS OF THE JAW *et al.* Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 35, n. 1, p. 6-19, Jan. 2017.

LEE, I. J. *et al.* Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in patients with oral and oropharyngeal cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 75, n. 4, p. 1084-1091, Nov. 2009.

MANZANO, B. R. *et al.* Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 45, n. 1, p. 21-28, 2019.

MARTINS, M. A. T. *et al.* Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. **Oral Oncology**, v. 48, n. 1, p. 79-84, Jan. 2012.

MARX, R. E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 41, n. 5, p. 283-288, May 1983.

MONNIER, Y. *et al.* Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery**, v. 144, n. 5, p. 726-732, 2011.

MOON, D. H. *et al.* Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. **Oral Oncology**, v. 72, p. 98-103, Sept. 2017.

MUÑOZ-SALGADO, A. *et al.* Leukocyte and platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-

analysis. **Medicina Oral, Patologia oral y Cirugía Bucal**, v. 28, n. 4, p. e317-e329, July 2023.

OH, H. K. *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 7, p. 1378-1386, July 2009.

RIBEIRO, G. H. *et al.* Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 1, p. 102-108, Jan./Feb. 2018.

ROLIM, A. E. H.; COSTA, L. J.; RAMALHO, L. M. P. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. **Radiologia Brasileira**, v. 44, p. 388-395, 2011.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, Oct. 2022.

STØRE, G.; BOYSEN, M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behavior and diagnostic aspects. **Clinical Otorhinolaryngology and Allied Sciences**, v. 25, n. 5, p. 378-384, Oct. 2000.

TEIXEIRA, A. M., PEREZ, J. M. P.; PEREIRA, V. A. Z. Manifestações orais em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia. **Revista Diálogos em Saúde**, v. 4, n. 2, p. 72-83, dez. 2021.

THUMBIGERE-MATH, V. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 9, p. 1904-1913, Sept. 2009.

THORN, J. J. *et al.* Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 10, p. 1088-1093, Oct. 2000.

WEI, L. Y. *et al.* Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients using antiresorptive agent zoledronic acid. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 8, p. 1572-1580, Aug. 2021.

ZHANG, W. *et al.* Sex difference in the morbidity and pain response with stage 0 of medication-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral Biosciences**, v. 65, n. 4, p. 324-333, Dec. 2023.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP PUC Minas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS CASOS DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS

Pesquisador: Paulo Eduardo Alencar de Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82772524.2.0000.5137

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.168.344

Apresentação do Projeto:

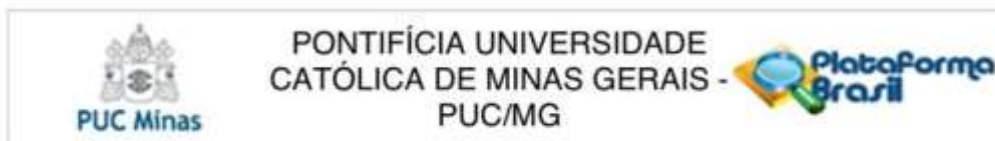
A osteonecrose dos maxilares (ONM) consiste na necrose tecidual causada principalmente por fatores de risco que afetam o processo de remodelação óssea e, conseqüentemente, a vascularização tecidual, como medicação antirreabsortiva e antiangiogênica ou radioterapia na região de cabeça e pescoço. Fatores de risco locais e formas de tratamento já tem sido descritas, no entanto, é um problema de saúde pública grave, de difícil tratamento e prognóstico incerto, podendo gerar sequelas permanentes e até a morte do paciente. O objetivo do estudo é analisar dados clínicos, imaginológicos e microbiológicos obtidos dos registros dos prontuários de pacientes com ONM atendidos em um hospital de referência - Hospital Luxemburgo - na cidade de Belo Horizonte, em Minas Gerais, no período entre janeiro de 2018 e janeiro de 2025. Será avaliada a existência de possíveis associações entre os dados demográficos, fatores predisponentes, características clínicas, imaginológicas e microbiológicas, modalidades de tratamento e prognóstico dos pacientes. O maior conhecimento sobre o tratamento da ONM e a evolução dos pacientes é importante para planejamento mais assertivo nos casos de ONM.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar dados clínicos, imaginológicos e microbiológicos de pacientes com osteonecrose dos maxilares atendidos no Hospital Luxemburgo, em Belo Horizonte, no período entre janeiro de

Endereço: Av. Itaú, nº 525 - Prédio 80, sala 201
Bairro: Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.proppg@pucminas.br



Continuação do Parecer: 7.168.344

2018 a janeiro de 2025.

Objetivos Secundários:

- a) Identificar e analisar dados demográficos, fatores predisponentes, características clínicas e imaginológicas, modalidades de tratamento e evolução de pacientes com osteonecrose dos maxilares.
- b) Avaliar a existência de associações entre o prognóstico dos pacientes e seus dados demográficos, fatores predisponentes, características clínicas, imaginológicas e modalidades de tratamento.
- c) Identificar e analisar dados microbiológicos, como espécies bacterianas presentes, resistência e susceptibilidade aos antibióticos, de lesões de osteonecrose dos maxilares tratadas cirurgicamente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos aos pacientes, pois será realizada apenas consulta aos dados clínicos, imaginológicos e microbiológicos dos pacientes com osteonecrose dos maxilares.

Benefícios: O maior conhecimento sobre o tratamento da osteonecrose dos maxilares e a evolução dos pacientes, associados ao perfil clínico, imaginológico e microbiológico, é importante para planejamento mais assertivo nos casos de osteonecrose dos maxilares. Isso pode beneficiar no futuro outros pacientes, com a definição de modalidades de tratamento mais apropriadas, melhorando o prognóstico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores propõem a dispensa do TCLE alegando que trata-se de um estudo observacional que utilizará dados de prontuários de pacientes e os dados serão utilizados de forma anônima. Os riscos da pesquisa não foram informados, tais como, risco de vazamento de dados de identificação dos pacientes acessados nos prontuários médicos e outros riscos relativos à segurança dos prontuários. O projeto foi registrado na instituição co-participante para que seja analisado pelo respectivo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e estão de acordo com as normas vigentes.

Endereço: Av. Itaú, nº 525 - Prédio 80, sala 201
 Bairro: Coração Eucarístico CEP: 30.535-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3319-4517 Fax: (31)3319-4517 E-mail: cep.proppg@pucminas.br



Continuação do Parecer: 7.188.344

Recomendações:

Recomendações:

- Solicita-se considerar que existem riscos mínimos, em especial relacionados à possibilidade de vazamento de dados, sendo necessário que os pesquisadores reforcem os cuidados em relação ao sigilo e confidencialidade dos dados para que não ocorra nenhum vazamento de informação que possibilite a identificação dos participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e tendo em vista as Resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo Seres Humanos consideramos o protocolo de pesquisa SEM PENDÊNCIAS e com RECOMENDAÇÕES, devendo o pesquisador realizar as orientações conforme o disposto no Parecer Consubstanciado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa e CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2387876.pdf	29/08/2024 15:51:31		Aceito
Outros	TCUDassinado.pdf	29/08/2024 15:51:17	Paulo Eduardo Alencar de Souza	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_anuencia_Inst_Mario_Penna.pdf	20/08/2024 22:54:19	Paulo Eduardo Alencar de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE.pdf	06/08/2024 23:13:03	Paulo Eduardo Alencar de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Plataforma_Brasil.pdf	06/08/2024 22:55:26	Paulo Eduardo Alencar de Souza	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	06/08/2024 22:53:17	Paulo Eduardo Alencar de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado.

Endereço: Av. Itaú, n.º 525 - Prédio 80, sala 201
Bairro: Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.proppg@pucminas.br



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE MINAS GERAIS -
PUC/MG



Continuação do Parecer: 7.168.344

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 18 de Outubro de 2024

Assinado por:
CRISTIANA LEITE CARVALHO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Itaú, nº 525 - Prédio 80, sala 201
Bairro: Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.proppg@pucminas.br