

**A INTERFACE ENTRE DIABETES MELLITUS, TERAPIAS ANTIRREABSORPTIVAS E
OSTEONECROSE DOS MAXILARES**

**THE INTERFACE BETWEEN DIABETES MELLITUS, ANTIRESORPTIVE THERAPIES, AND
OSTEONECROSIS OF THE JAWS**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.068-003>

Francielle Nunes de Lira Cunha

Cirurgiã-dentista, Mestranda em Odontologia

E-mail: franciellendl@gmail.com

Mateus Ícaro dos Santos Costa

Cirurgião-dentista

E-mail: mathoykrw21@gmail.com

Marco Antônio Franco Cançado

Graduando em Medicina. Cirurgião-dentista. Mestre em Ciências da Saúde

E-mail: marcocancado@gmail.com

Izabella Caroline Freire

Graduação em Odontologia

E-mail: izabellacfreire@gmail.com

Laiane Jesus dos Santos

Graduação em Odontologia

E-mail: laianejs018@gmail.com

Rosiene Alcoforado Lameira

Graduação em Odontologia

E-mail: alcoforado.dos.santos@gmail.com

Maria Clara Sousa dos Santos

Graduação em Odontologia

E-mail: mclarasousas@gmail.com

Lizandra Santos Moraes

Mestrado em andamento — PPGMSB/UNEB, Campus II

E-mail: lizandra98moraes@gmail.com

Rodolfo Medeiros Gonçalves de Paiva

Graduação em Odontologia

E-mail: consultoriorodolfopaiva@gmail.com

Bárbara Lethycia Gomes Lima

Graduação em Odontologia

E-mail: barbaralglimaa@gmail.com

Tatiana Santos Rebouças

Especialização em Ortodontia e Ortopedia Funcional dos Maxilares - UNIFESO

E-mail: prevents.odontologia@gmail.com

Resumo

A Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (OMAM) constitui uma complicação debilitante associada ao uso de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas. O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a interface entre o Diabetes Mellitus (DM), as terapias antirreabsortivas e o desenvolvimento ou refratariedade da osteonecrose dos maxilares, identificando os mecanismos fisiopatológicos compartilhados e as repercussões clínicas dessa associação. Os resultados apontam que, embora o diagnóstico formal e isolado de DM não se configure como um fator de risco independente com significância estatística devido ao viés da idade avançada, o estado de descontrole glicêmico (hiperglicemia patológica com glicemia de jejum >200 mg/dL) atua como um preditor crucial de gravidade, progressão e refratariedade das lesões. Fisiopatologicamente, a hiperglicemia crônica promove isquemia microvascular e disfunção endotelial (através da redução de VEGF e VEGFR2), além do acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que prejudicam a adesão osteoblástica e induzem apoptose celular sinérgica na presença de bifosfonatos. Na população geriátrica, o DM eleva em cinco vezes o risco de cicatrização refratária pós-operatória, probabilidade que se eleva para quase oito vezes quando associada à corticoterapia sistêmica crônica. Estratégias preventivas e adjuvantes, como a aplicação de Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) profilática em alvéolos de extração (alcançando 96% de cicatrização fisiológica normal), a fotobiomodulação a laser, a terapia fotodinâmica e a manutenção de níveis séricos adequados de Vitamina D, demonstram papel determinante na redução de falhas cicatriciais. Conclui-se que o manejo metabólico rigoroso do perfil glicêmico e a implementação de protocolos preventivos odontológicos, conduzidos por uma equipe multidisciplinar antes e durante o tratamento antirreabsortivo, são fundamentais para minimizar a ocorrência de OMAM e assegurar a reabilitação dos pacientes sob risco.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Cicatrização Refratária; Diabetes Mellitus; Equipe Multidisciplinar; Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos.

Abstract

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) constitutes a debilitating complication associated with the use of antiresorptive and antiangiogenic therapies. The objective of this study was to analyze, through an integrative literature review, the interface between Diabetes Mellitus (DM), antiresorptive therapies, and the development or refractoriness of osteonecrosis of the jaw, identifying the shared

pathophysiological mechanisms and the clinical repercussions of this association. The results indicate that although the formal and isolated diagnosis of DM does not configure as a statistically significant independent risk factor due to advanced age bias, the state of uncontrolled glycemia (pathological hyperglycemia with fasting blood glucose >200 mg/dL) acts as a crucial predictor of lesion severity, progression, and healing refractoriness. Pathophysiologically, chronic hyperglycemia promotes microvascular ischemia and endothelial dysfunction (through the reduction of VEGF and VEGFR2), as well as the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs), which impair osteoblastic adhesion and induce synergistic cellular apoptosis in the presence of bisphosphonates. In the geriatric population, DM increases the risk of postoperative refractory healing fivefold, a probability that rises to nearly eightfold when associated with chronic systemic corticotherapy. Preventive and adjuvant strategies, such as the prophylactic application of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in extraction sockets (achieving 96% of normal physiological healing), laser photobiomodulation, photodynamic therapy, and the maintenance of adequate serum Vitamin D levels, demonstrate a determining role in reducing healing failures. It is concluded that strict metabolic management of the glycemic profile and the implementation of preventive dental protocols, conducted by a multidisciplinary team before and during antiresorptive treatment, are fundamental to minimize the occurrence of MRONJ and ensure the rehabilitation of patients at risk.

Keywords: Bisphosphonates; Diabetes Mellitus; Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; Multidisciplinary Team; Refractory Healing.

1 INTRODUÇÃO

As terapias antirreabsortivas, representadas primordialmente pelos bifosfonatos (como o zoledronato e o alendronato) e pelo denosumabe, revolucionaram o manejo clínico de patologias osteometabólicas e oncológicas, sendo amplamente prescritas para o tratamento da osteoporose grave, da doença de Paget e de metástases esqueléticas associadas a neoplasias como o mieloma múltiplo e o câncer de mama (Cançado et al., 2025; Rosella et al., 2016). Ao se ligarem com elevada afinidade aos cristais de hidroxiapatita que compõem o tecido ósseo, estes fármacos exercem sua ação terapêutica induzindo a apoptose de osteoclastos e interrompendo a atividade hiperativa de reabsorção óssea (Cançado et al., 2025; Rosella et al., 2016). No entanto, a despeito de sua eficácia incontestável na redução de fraturas, a supressão crônica do remodelamento esquelético e a toxicidade celular direta sobre os tecidos moles maxilofaciais podem desencadear uma complicação grave e debilitante: a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (OMAM) (Cançado et al., 2025; Peer; Khamaisi, 2015; Rosella et al., 2016). Clinicamente, a OMAM é caracterizada pela exposição de osso não vital ou por osso passível de sondagem por fistula na

região maxilofacial, persistindo por um período superior a oito semanas em pacientes sob terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica ativa, sem histórico prévio de radioterapia na região de cabeça e pescoço (Rahimi-Nedjat et al., 2016; Rosella et al., 2016).

A patogênese da OMAM é complexa e envolve interações multifatoriais, sendo frequentemente precipitada por fatores de risco locais e invasivos, dentre os quais as extrações dentárias figuram como o principal evento deflagrador (respondendo por 52% a 82% dos casos), seguidas por doenças periodontais pré-existentes, má higiene bucal e o uso de próteses oclusais desajustadas (Rosella et al., 2016; Kuehn; Scariot; Elsalanty, 2023). Além das variáveis locais, co-fatores sistêmicos exercem um papel crítico no desenvolvimento e no prognóstico da lesão, com destaque para o avanço da idade, a terapia prolongada com glicocorticoides e as comorbidades endócrinas (Rahimi-Nedjat et al., 2016; Rosella et al., 2016). Nesse cenário, o Diabetes Mellitus (DM) tem sido consistentemente apontado como um fator de risco sistêmico de grande relevância (Peer; Khamaisi, 2015). O DM altera drasticamente a resposta imune inata e adaptativa e diminui a resistência a patógenos bacterianos na cavidade oral, prejudicando a cicatrização fisiológica de feridas mucosas e cirúrgicas (Rahimi-Nedjat et al., 2016).

A interface fisiopatológica que conecta o Diabetes Mellitus à suscetibilidade para o desenvolvimento da OMAM é sustentada por mecanismos celulares e vasculares sinérgicos (Peer; Khamaisi, 2015). As alterações micro e macrovasculares características do diabetes causam isquemia microvascular óssea e disfunção celular endotelial, o que é agravado pela redução na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), gerando falhas na angiogênese e no remodelamento vascular maxilomandibular (Peer; Khamaisi, 2015; Paek et al., 2016). Adicionalmente, o estado de hiperglicemia crônica prejudica diretamente a qualidade óssea ao suprimir a diferenciação de osteoblastos, induzir a apoptose destas células e de osteócitos, e desencadear anomalias no metabolismo da vitamina D e na homeostase do cálcio (Peer; Khamaisi, 2015; Kim; Song; Jee, 2019). Outro fator agravante é o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) na matriz óssea, que compromete as propriedades biomecânicas do esqueleto (Peer; Khamaisi, 2015; Kim; Song; Jee, 2019). Sob a influência sinérgica de um microambiente ósseo metabolicamente comprometido pelo diabetes e da ação farmacológica supressora dos agentes antirreabsortivos, a homeostase e a capacidade reparativa do osso alveolar frente a microtraumas diários são severamente comprometidas (Cançado et al., 2025; Peer; Khamaisi, 2015).

No âmbito clínico-epidemiológico, embora existam evidências robustas correlacionando o descontrole glicêmico à OMAM (Peer; Khamaisi, 2015), algumas divergências persistem na literatura quanto ao papel do diabetes isoladamente (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Estudos caso-controle sugerem que o diagnóstico isolado de DM pode não revelar uma associação estatisticamente significativa com o desencadeamento da necrose quando comparado a grupos de controle sem a patologia (Rahimi-Nedjat et al., 2016; Paek et al., 2016). Contudo, há um claro consenso científico de que a hiperglicemia patológica

não controlada (glicemia de jejum >200 mg/dL), marcador de diabetes mal gerenciado, possui um impacto deletério determinante sobre o curso, a severidade e a refratariedade da necrose maxilar (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Além disso, em populações idosas submetidas a intervenções cirúrgicas para o tratamento de osteonecrose maxilar, o DM foi identificado como um fator de risco independente de grande magnitude (AOR = 5,03) para a ocorrência de cicatrização refratária (não cicatrização pós-operatória persistente), elevando as taxas de recidiva clínica e a necessidade de reintervenções cirúrgicas agressivas (Kim; Song; JEE, 2019). Esse achado ressalta que as falhas metabólicas e vasculares decorrentes do diabetes prejudicam diretamente a cicatrização epitelial e óssea subsequente aos procedimentos cirúrgicos reconstrutores ou de debridamento (Kim; Song; Jee, 2019).

Com o envelhecimento demográfico global e o consequente aumento na prevalência de pacientes idosos polimedicados expostos a terapias antirreabsortivas para distúrbios ósseos (Kim; Song; Jee, 2019), torna-se indispensável sintetizar as evidências científicas atuais que correlacionam o diabetes e as medicações antirreabsortivas no contexto da saúde bucal. A consolidação destas evidências é fundamental para auxiliar na tomada de decisão de equipes multidisciplinares — compostas por cirurgiões-dentistas, oncologistas, endocrinologistas e reumatologistas —, visando à estratificação de riscos, à implementação de protocolos preventivos eficazes e ao manejo clínico individualizado. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura, analisar a interface entre o Diabetes Mellitus, as terapias antirreabsortivas e o desenvolvimento ou refratariedade da osteonecrose dos maxilares, identificando os mecanismos fisiopatológicos compartilhados e as repercussões clínicas dessa associação.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o propósito de sintetizar as evidências disponíveis acerca da relação entre diabetes mellitus, terapias antirreabsortivas e osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ).

2.2 QUESTÃO NORTEADORA

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO, considerando: P (Population): indivíduos submetidos ao uso de terapias antirreabsortivas; I (Intervention/Exposure): presença de diabetes mellitus; C (Comparison): indivíduos sem diabetes mellitus; e O (Outcome): ocorrência de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos.

A partir desses componentes, estabeleceu-se a seguinte questão: “Qual é a relação entre o diabetes mellitus e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos em indivíduos submetidos a terapias antirreabsortivas?”

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO, considerando publicações relacionadas à associação entre diabetes mellitus, agentes antirreabsortivos e osteonecrose dos maxilares.

Serão utilizados descritores controlados, identificados nos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), além de termos livres e seus respectivos sinônimos. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Para a base PubMed, será utilizada uma estratégia de busca semelhante à seguinte: ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "diabetes mellitus" OR diabetes OR hyperglycemia) AND ("Jaw Osteonecrosis"[Mesh] OR "medication-related osteonecrosis of the jaw" OR MRONJ OR "osteonecrosis of the jaw" OR "bisphosphonate-related osteonecrosis") AND ("Antiresorptive Agents"[Mesh] OR bisphosphonates OR denosumab OR antiresorptive agents). As estratégias de busca serão adaptadas de acordo com as características e os vocabulários específicos de cada base de dados.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2015 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, que apresentem dados relacionados à associação entre diabetes mellitus, terapias antirreabsortivas e osteonecrose dos maxilares. Serão considerados estudos observacionais, estudos clínicos, estudos experimentais e revisões sistemáticas relevantes para a compreensão da temática.

Foram excluídos relatos de caso isolados, cartas ao editor, editoriais, resumos de congressos, estudos duplicados, trabalhos sem relação direta com a questão norteadora e estudos cujo texto completo não esteja disponível.

Após a identificação e remoção das duplicatas, os estudos foram submetidos à triagem por título e resumo e, posteriormente, à leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade. A seleção e organização dos estudos foram realizadas com auxílio do Rayyan, e os resultados foram sintetizados de forma qualitativa e comparativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS NA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: DIAGNÓSTICO ISOLADO VERSUS DESCONTROLE GLICÊMICO

A associação entre o Diabetes Mellitus (DM) e o desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (OMAM) tem sido objeto de intensa investigação na literatura clínica e epidemiológica contemporânea, revelando nuances cruciais que desafiam a classificação da patologia endócrina como um fator de risco isolado e direto. Em um estudo transversal de centro único conduzido por Rahimi-Nedjat et al. (2016), no qual foram analisados os prontuários de 1.374 pacientes internados em um departamento de cirurgia bucomaxilofacial, identificaram-se 35 casos confirmados de OMAM. Embora a prevalência de diabetes diagnosticado tenha sido numericamente superior no grupo acometido pela osteonecrose em relação ao grupo controle, registrando taxas de 14,3% e 8,6%, respectivamente, essa diferença não demonstrou significância estatística ($p = 0,223$) (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Os pesquisadores elucidaram que essa aparente disparidade é satisfatoriamente explicada pelo viés da idade avançada, visto que a média etária dos pacientes com OMAM foi significativamente maior do que a do grupo controle ($64,94 \pm 8,37$ anos versus $47,53 \pm 23,85$ anos; $p < 0,001$) (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Como as condições clínicas que exigem terapias antirreabsortivas crônicas (como a osteoporose severa e metástases ósseas oncológicas) e o próprio Diabetes Mellitus tipo 2 incidem predominantemente sobre a população geriátrica, a elevada prevalência de indivíduos diabéticos entre os portadores de necrose óssea reflete o envelhecimento sistêmico da amostra, em vez de consolidar o DM como um preditor etiológico independente (Rahimi-Nedjat et al., 2016).

Essa perspectiva de comprometimento vascular é corroborada pelo estudo retrospectivo de Paek et al. (2016), que avaliou 135 pacientes submetidos a terapias antirreabsortivas com o objetivo de correlacionar doenças sistêmicas de perfil antiangiogênico ao surgimento da necrose mandibular e maxilar. Consonantemente com os achados de Rahimi-Nedjat et al. (2016), o diagnóstico isolado de diabetes mellitus não se associou estatisticamente à indução direta da patologia osteonecrótica (Paek et al., 2016; Rahimi-Nedjat et al., 2016). Contudo, os autores demonstraram que a manifestação simultânea de múltiplas comorbidades com impacto deletério sobre a angiogênese — tais como a coexistência de hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, artrite reumatoide e diabetes — eleva de forma estatisticamente significativa o risco de desenvolvimento da necrose maxilar, apresentando uma razão de chances (Odds Ratio) de 2,54 ($p = 0,012$) (Paek et al., 2016). Esse dado evidencia que a somatória de insultos micro e macrovasculares sistêmicos exerce uma influência sinérgica deletéria que culmina no colapso do suprimento sanguíneo ósseo facial (Paek et al., 2016).

Por outro lado, o verdadeiro fator determinante no curso clínico, na severidade e na progressão das lesões maxilares reside no estado de descontrole glicêmico (hiperglicemia patológica), e não meramente no diagnóstico clínico formal da patologia endócrina (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Rahimi-Nedjat et al. (2016) evidenciaram que a detecção de um metabolismo glicídico patológico (glicemia de jejum elevada) no momento da admissão hospitalar possuía uma correlação altamente significativa com a OMAM ($p < 0,001$), sugerindo que a glicemia descompensada em jejum superior a 200 mg/dL funciona como um biomarcador fidedigno de gravidade clínica e refratariedade tecidual (Rahimi-Nedjat et al., 2016). Esta associação encontra amparo em evidências adicionais discutidas na literatura, as quais confirmam que tanto o diabetes mal controlado quanto o estado de glicemia de jejum alterada (impaired fasting glucose – IFG) interferem negativamente na integridade metabólica e na microcirculação tecidual ($p = 0,009$) (Rahimi-Nedjat et al., 2016), comprometendo a viabilidade tecidual local mesmo em pacientes sem diagnóstico formalizado de diabetes.

3.2 INTERFACE FISIOPATOLÓGICA: SINERGISMO CELULAR E VASCULAR ENTRE DIABETES MELLITUS E AGENTES ANTIRREABSORPTIVOS

No plano molecular e celular, a sinergia fisiopatológica entre o estado hiperglicêmico crônico e as terapias antirreabsortivas fundamenta-se em mecanismos convergentes de citotoxicidade e supressão da regeneração tecidual. Conforme detalhado por Peer e Khamaisi (2015), o Diabetes Mellitus interfere de forma deletéria na homeostase do osso maxilofacial por meio de vias que envolvem a indução de isquemia microvascular, disfunção endotelial, prejuízo severo ao remodelamento ósseo e comprometimento da resposta imune local. A microangiopatia diabética, caracterizada pelo espessamento da membrana basal dos capilares e pela hialinização arteriolar, gera um estado de hipóxia crônica no tecido ósseo alveolar (Peer; Khamaisi, 2015). Esse quadro isquêmico é sensivelmente agravado pelo decréscimo fisiológico na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de seu receptor cognato VEGFR2, comprometendo a angiogênese reparativa subsequente a traumas locais (Peer; Khamaisi, 2015). Quando esses pacientes são submetidos a terapias com bifosfonatos ou denosumabe, a inibição da angiogênese atinge um patamar crítico (Peer; Khamaisi, 2015; Cançado et al., 2025b). Os bifosfonatos exercem um efeito antiangiogênico direto ao suprimir a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais, inibindo a síntese de DNA endotelial e bloqueando a sinalização do fator de crescimento de fibroblastos, o que transforma o osso alveolar em um tecido hipovascularizado, incapaz de responder à demanda metabólica gerada por microtraumas oclusais ou cirúrgicos (Peer; Khamaisi, 2015; Cançado et al., 2025b).

Adicionalmente, a hiperglicemia crônica prejudica o remodelamento esquelético (turnover ósseo) ao suprimir genes essenciais para o desenvolvimento e a diferenciação dos osteoblastos, tais como a osteocalcina, a metaloproteinase de matriz 13 (MMP-13) e o próprio VEGF (Peer; Khamaisi, 2015). Esse

fenômeno é mediado de forma decisiva pelo acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) na matriz orgânica colágena (Peer; Khamaisi, 2015). A ligação dos AGEs ao seu receptor de membrana (RAGE) — amplamente expresso em tecidos inflamados e em indivíduos diabéticos — desencadeia uma cascata intracelular que desorganiza o citoesqueleto de actina dos osteoblastos, alterando sua adesão, proliferação e morfologia tecidual (Peer; Khamaisi, 2015). Pesquisas experimentais *in vitro* indicam que a exposição concomitante de células osteoblásticas a AGEs e ao alendronato intensifica a apoptose celular de forma sinérgica, inibindo sua capacidade de adesão à matriz de colágeno tipo I (Peer; Khamaisi, 2015). Esse comprometimento celular é potencializado pelo zoledronato, que reprime o fator de transcrição RUNX2 (fundamental para a osteogênese), e pelo denosumabe, que diminui a síntese de colágeno estrutural, resultando em um osso alveolar hipocelularizado e com acentuado atraso na reparação cicatricial (Peer; Khamaisi, 2015; Cançado et al., 2025b).

Por fim, o diabetes atua como um modulador negativo da imunidade local, afetando a aderência, a quimiotaxia e a capacidade fagocítica dos neutrófilos e macrófagos na cavidade oral, além de perpetuar um estado inflamatório crônico de baixo grau por meio da liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-1 β) e quimiocinas (como MCP-1) (Peer; Khamaisi, 2015). Sob esse microambiente inflamado, os linfócitos T e B expressam o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) de forma desregulada, promovendo uma reabsorção osteoclástica inflamatória destrutiva (Peer; Khamaisi, 2015). No entanto, a atividade remodeladora e adaptativa dos osteoclastos encontra-se farmacologicamente bloqueada pelas medicações antirreabsortivas (Peer; Khamaisi, 2015; Cançado et al., 2025b). Sem a capacidade fisiológica de reabsorver e remodelar o osso necrótico ou infectado decorrente da periodontite persistente ou de infecções oportunistas, o hospedeiro desenvolve uma incapacidade crítica de autolimitação do dano tecidual, culminando na formação de extensos sequestros ósseos e na exposição de osso desvitalizado à microbiota oral oportunista (Peer; Khamaisi, 2015; Cançado et al., 2025b; Kuehn; Scariot; Elsalanty, 2023). Consequentemente, a boca atua como um ambiente único onde a fragilidade óssea induzida por medicamentos encontra um terreno altamente exposto a microrganismos e traumas diários (Peer; Khamaisi, 2015; Kuehn; Scariot; Elsalanty, 2023).

3.3 DIABETES MELLITUS E CORTICOTERAPIA COMO PREDITORES DE CICATRIZAÇÃO REFRACTÁRIA NA POPULAÇÃO IDOSA

A população geriátrica (≥ 65 anos) representa um grupo de extrema vulnerabilidade para complicações pós-operatórias na região bucomaxilofacial, especialmente no que tange à cicatrização refratária pós-intervenção cirúrgica (Kim; Song; Jee, 2019). Kim, Song e Jee (2019) analisaram um amplo banco de dados clínico-hospitalar abrangendo 12 anos de acompanhamento de pacientes idosos submetidos

a tratamentos cirúrgicos (sequestrectomias e debridamentos osteomielíticos) para osteonecrose maxilar, revelando que o diagnóstico de Diabetes Mellitus se estabelece como um fator de risco independente de elevada magnitude para a cicatrização refratária (definida como a persistência de fístulas, dor ou exposição óssea após o procedimento primário) (Kim; Song; Jee, 2019). A análise multivariada conduzida pelos autores indicou que os pacientes idosos diabéticos apresentam uma probabilidade aproximadamente cinco vezes maior de evoluir com falha cicatricial ou recidiva pós-operatória persistente, registrando um Adjusted Odds Ratio (AOR) de 5,03 (IC 95%: 1,74–14,52) (Kim; Song; Jee, 2019). Esse dado clínico corrobora as premissas fisiopatológicas de que as graves alterações na microcirculação periférica e o prejuízo na biossíntese de colágeno decorrentes do diabetes prejudicam de forma determinante a reepitelização e a consolidação óssea mesmo após intervenções debridantes bem executadas (Kim; Song; Jee, 2019).

A vulnerabilidade cicatricial é acentuadamente potencializada quando o diabetes está associado ao uso contínuo de glicocorticoides sistêmicos, fármacos frequentemente prescritos para o manejo de afecções reumatológicas e inflamatórias na população idosa (Kim; Song; Jee, 2019; Cançado et al., 2025b). De acordo com a investigação de Kim, Song e Jee (2019), a terapia crônica com corticosteroides revelou-se o preditor de refratariedade pós-operatória de maior impacto estatístico na amostra, demonstrando um AOR de 7,97 (IC 95%: 2,52–25,23; $p < 0,001$) (Kim; Song; Jee, 2019). Os glicocorticoides inibem a inflamação fisiológica aguda indispensável para deflagrar a fase inicial do reparo tecidual, suprimem diretamente a atividade de síntese osteoblástica e bloqueiam a angiogênese de forma aditiva (Kim; Song; Jee, 2019). Esse sinergismo nocivo entre corticoterapia, diabetes e agentes antirreabsorptivos bloqueia de forma multissistêmica os mecanismos de regeneração do hospedeiro, elevando as taxas de insucesso cirúrgico (Kim; Song; Jee, 2019).

O impacto do uso concomitante de corticosteroides como cofator crítico na patogênese da própria osteonecrose maxilar também é amplamente reportado na literatura clínica (Cançado et al., 2025b). Estudos de coorte evidenciam que a administração prévia ou concomitante de corticosteroides aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento de necrose óssea ($OR = 3,12$; $p = 0,039$), sendo superada apenas pela terapia de alta potência com agentes endovenosos, especificamente o ácido zoledrônico ($OR = 4,09$; $p = 0,029$) (Cançado et al., 2025b). De forma interessante, investigações clínicas também apontam que pacientes diabéticos com patologias tireoidianas podem apresentar comportamentos variáveis na regulação do turnover ósseo regional, sugerindo que desbalanços metabólicos endócrinos adicionais atuam de forma complexa sobre a cicatrização e remodelação óssea (Cançado et al., 2025b).

3.4 PERSPECTIVAS PREVENTIVAS E TERAPIAS ADJUVANTES

Diante da severidade clínica e da complexidade terapêutica que envolvem a osteonecrose maxilar em pacientes idosos e sistemicamente comprometidos, a literatura científica recente tem voltado esforços

para o desenvolvimento de estratégias de prevenção primária e a introdução de modalidades terapêuticas adjuvantes de alta eficácia (Cunha et al., 2026). Um dos pilares do manejo clínico reside no escalonamento terapêutico conforme a gravidade das lesões, embasado no estadiamento clínico da patologia (Cunha et al., 2026). Para as apresentações iniciais da doença (Estágio 1), protocolos eminentemente conservadores — baseados em antisepsia oral tópica com clorexidina, acompanhamento clínico rigoroso e antibioticoterapia direcionada — demonstram taxas expressivas de sucesso resolutivo, estimadas em cerca de 78% (Cunha et al., 2026). Contudo, para as fases avançadas (Estágios 2 e 3), caracterizadas por infecção persistente, fistulas cutâneas, dor crônica e sequestro ósseo extenso, o debridamento cirúrgico precoce (envolvendo ostectomias segmentares ou marginais) revela-se nitidamente superior às abordagens puramente conservadoras, registrando taxas de cura clínica e cicatrização completa de 85% contra apenas 33% obtidos por meio de medidas exclusivamente não cirúrgicas (Cunha et al., 2026).

No âmbito preventivo, o emprego de concentrados plaquetários autólogos, representados pela Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) e pela Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF), consolidou-se como um recurso biotecnológico de excelência na prática cirúrgica bucal, estimulando a cicatrização tecidual e reduzindo as chances de desenvolvimento da necrose (Cançado et al., 2025b; Cunha et al., 2026). Ensaios clínicos e revisões compiladas na literatura apontam que o preenchimento preventivo do alvéolo cirúrgico com membranas de PRF eleva de forma significativa a taxa de cicatrização fisiológica normal para cerca de 96% dos casos, em contraposição a apenas 64,29% de sucesso cicatricial observados em grupos controle que não receberam o biomaterial ($p = 0,016$) (Cançado et al., 2025b). O benefício biológico da PRF decorre da liberação controlada e sustentada de fatores de crescimento de alta relevância fisiológica, tais como o VEGF e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que atuam diretamente na superação das deficiências de angiogênese e cicatrização de tecidos moles causadas pelo diabetes mellitus e pelos bifosfonatos (Cançado et al., 2025b). No entanto, evidências indicam que a utilização de PRF de forma isolada em casos de necrose maxilar já estabelecida não produz melhora estatisticamente significativa na cicatrização de lesões crônicas (77,42% vs. 60%; $p = 0,299$) (Cançado et al., 2025b). Esse achado reforça que a indicação primordial da PRF deve focar na prevenção primária de defeitos cicatriciais pós-extração, e não como agente monoterapêutico para lesões de necrose instaladas (Cançado et al., 2025b).

Outra abordagem adjuvante de destaque é a Fotobiomodulação a Laser (PBM) e a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) (Cançado et al., 2025b; Cunha et al., 2026). A aplicação de radiação laser de baixa intensidade promove a bioestimulação celular local, estimulando a proliferação de fibroblastos, atenuando citocinas inflamatórias e melhorando a microcirculação e a vascularização óssea na região irradiada (Cunha et al., 2026). Em investigações clínicas de prevenção primária, a associação de cirurgias de extração dentária à aplicação preventiva de fotobiomodulação a laser alcançou índices

expressivos de cicatrização completa, atingindo 80,65% dos pacientes sob risco de OMAM (Cançado et al., 2025b). De forma complementar, a aplicação de aPDT tem se mostrado extremamente útil para reduzir a colonização bacteriana profunda nos sítios de exposição óssea, acelerando de forma substancial o reparo mucoso e a cicatrização dos tecidos moles sobrepostos, o que minimiza o risco de contaminação bacteriana óssea e o desenvolvimento de osteomielites secundárias (Cunha et al., 2026).

Em uma vertente sistêmica e preventiva, os níveis séricos de Vitamina D (25-hidroxivitamina D) desempenham um papel crítico de regulação endócrina sobre o metabolismo mineral e a homeostase imunológica da cavidade bucal (Cunha et al., 2025; Cançado et al., 2025a). Cunha et al. (2025) demonstraram que a Vitamina D atua de forma decisiva na modulação imunitária bucal por meio de vias anti-inflamatórias e antimicrobianas, além de induzir a transcrição gênica para diferenciação de osteoblastos e síntese proteica de matriz por fibroblastos periodontais (Cunha et al., 2025). A deficiência severa de Vitamina D está intimamente correlacionada ao aumento de quase quatro vezes nas taxas de falhas precoces em cirurgias de implantes dentários e na refratariedade de enxertos ósseos alveolares, indicando que indivíduos sistemicamente comprometidos, como os diabéticos e tabagistas, beneficiam-se diretamente da triagem e da suplementação pré-operatória desse hormônio esteroide para garantir a previsibilidade biológica de procedimentos invasivos (Cunha et al., 2025).

Para o tratamento não cirúrgico e controle clínico de lesões em estágios iniciais de necrose maxilar, a literatura médica destaca a eficácia do protocolo farmacológico baseado na combinação de Pentoxifilina e Tocoferol (PENTO) (Cançado et al., 2025b). A administração crônica desta associação medicamentosa por via oral alcançou remissão clínica completa em 46% dos pacientes com OMAM avaliados, induziu a redução do diâmetro das lesões expostas em 41% dos indivíduos e evitou a necessidade de intervenções cirúrgicas agressivas em 32% dos casos, consolidando-se como uma opção terapêutica não cirúrgica de grande relevância clínica para pacientes idosos com contraindicação a procedimentos cirúrgicos maiores (Cançado et al., 2025b).

4 CONCLUSÃO

A interface entre o Diabetes Mellitus, as terapias antirreabsortivas e a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (OMAM) evidencia a complexa e indissociável relação entre o status metabólico sistêmico do paciente e a homeostase óssea bucomaxilofacial. Embora o diagnóstico isolado de diabetes mellitus não se consolide na literatura como um fator etiológico independente direto para o desenvolvimento da necrose maxilar devido ao viés de prevalência na população idosa, o estado de descontrole glicêmico crônico ou agudo — caracterizado pela hiperglicemia patológica — atua como um fator determinante de severidade, progressão e refratariedade da lesão.

Do ponto de vista fisiopatológico, o diabetes atua de maneira sinérgica às medicações antirreabsortivas ao comprometer a via microvascular, reduzir a expressão de fatores de crescimento angiogênicos essenciais e promover o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses mecanismos culminam na apoptose prematura de osteoblastos, na redução da síntese de matriz de colágeno e no colapso da angiogênese e do remodelamento ósseo alveolar fisiológico. Diante desse microambiente hostil e hipovascularizado, a capacidade do hospedeiro de cicatrizar lesões mucosas ou de reparar microtraumas locais oclusais e cirúrgicos é severamente suprimida. Na população idosa, essa vulnerabilidade é ainda mais evidente, com o diabetes agindo como um forte preditor de cicatrização refratária pós-operatória, elevando substancialmente as taxas de recidiva clínica, especialmente quando associado ao uso prolongado de corticosteroides sistêmicos.

Para mitigar esse panorama clínico adverso, a literatura científica recente aponta para a eficácia do escalonamento de abordagens terapêuticas e preventivas. Estratégias preventivas locais, como o uso de concentrados plaquetários autólogos em alvéolos de extração dentária, a fotobiomodulação a laser de baixa potência e o controle microbiológico local, oferecem resultados altamente favoráveis para viabilizar a cicatrização inicial. Em âmbito sistêmico, a triagem e a correção de deficiências de Vitamina D configuram-se como adjuvantes metabólicos cruciais para assegurar a mineralização óssea e a resposta imune local. Nos casos instalados em fases iniciais ou sob contraindicação de abordagens cirúrgicas de grande porte, protocolos medicamentosos combinados demonstram ser alternativas não invasivas promissoras para alcançar a remissão tecidual.

Em suma, a prevenção da osteonecrose dos maxilares nessa população vulnerável exige uma mudança de paradigma clínico, abandonando condutas unidisciplinares em prol de uma atuação integrada e multidisciplinar. A coordenação mútua entre cirurgiões-dentistas, endocrinologistas, oncologistas e reumatologistas é imprescindível para garantir o controle glicêmico rigoroso e a adequação do meio bucal antes do início de qualquer protocolo com antirreabsortivos de alta potência, minimizando os riscos de intercorrências graves, assegurando a cicatrização tecidual previsível e preservando a qualidade de vida e a integridade esquelética dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ALDHALAAN, Nouf A.; BAQAIS, Asma; AL-OMAR, Ahmad. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. **Cureus**, v. 12, n. 2, e6944, p. 1-13, 2020. DOI: 10.7759/cureus.6944.
2. CANÇADO, M. A. F.; CUNHA, F. N. de L.; TEIXEIRA, E. R. da S. L.; SILVA, A. de F.; BACCARO, G. C.; SOUZA, M. S.; PAIVA, R. M. G. de; CARVALHO, K. H. de; OLIVEIRA, M. B. D.; CUPERTINO, B. C.; REBOUÇAS, T.; ALVES, A. C. Associação Entre Níveis Séricos de Vitamina D e Distúrbios Temporomandibulares: Mecanismos Fisiopatológicos, Evidências Clínicas e Perspectivas

Terapêuticas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 100–112, 2025a. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n5p100-112.

3. CANÇADO, M. A. F.; CUNHA, F. N. de L.; BACCARO, G. C.; SOUZA, M. S.; REBOUÇAS, T. S.; MACHADO, C. C. V. A.; MACHADO, I. M. G.; LOZA, D. M. B.; DA SILVA, M. T. L.; DE ARAÚJO, V. R. de; CABRAL, G. P.; BRITO, R. R. da S.; FERREIRA, K. P. C.; PEREIRA, A. A. de S.; PAIVA, R. M. G. de; ALVES, A. C. Osteonecrose Induzida por Bifosfonatos Aspectos Farmacológicos e Fisiopatológicos. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 1297–1316, 2025b. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n5p1297-1316.

4. CUNHA, F. N. de L.; SANTOS, B. de P.; BACCARO, G. C.; CARMO, R. C. do; RODRIGUES, B. L. C.; CANÇADO, M. A. F.; MEIRA, A. C. V.; FUKUSHIMA, A. C. P. de C.; SILVA, B. C. S. da; SILVA, M. T. L. da; MOURA NETO, A. A. de; SANTOS JUNIOR, F. das C.; ARAÚJO, V. R. de; CAMPOS, R. F.; SILVA, K. A. B. da; SILVA, F. F. da; SILVA, A. de F. Vitamina D e Saúde Bucal: Mecanismos Fisiológicos, Evidências Científicas e Aplicações Odontológicas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 2248–2272, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n3p2248-2272.

5. CUNHA, F. N. DE L. et al. ESTRATÉGIAS DE MANEJO CIRÚRGICO NA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ). **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 7, n. 5, p. e758034, 2026. DOI: 10.47820/recima21.v7i5.8034.

6. DANEGHIAN, Sevana et al. Effect of herbal antioxidant-rich formula on improvement of antioxidant defense system and heat shock protein-70 expression in recreational female athletes: A randomized controlled trial. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 24, p. 37, 2019. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_591_18

7. KIM, Ji-Youn; SONG, Hyun Chul; JEE, Hyeon-Gun. Refractory healing after surgical therapy of osteonecrosis of the jaw: associated risk factors in aged patients. **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 797-804, 2019. DOI: 10.2147/CIA.S200455

8. KUEHN, Sydney; SCARIOT, Rafaela; ELSALANTY, Mohammed. Medication-Related Osteonecrosis: Why the Jawbone?. **Dentistry Journal**, v. 11, n. 5, 109, p. 1-15, 2023. DOI: 10.3390/dj11050109.

9. PAEK, Seung Jae et al. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 42, n. 5, p. 271-277, 2016. DOI: 10.5125/jkaoms.2016.42.5.271.

10. PEER, A.; KHAMAISI, M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 2, p. 252-260, 2015. DOI: 10.1177/0022034514560768.

11. RAHIMI-NEDJAT, Roman K. et al. Diabetes Mellitus and Its Association to the Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Dentistry Journal**, v. 4, n. 2, 17, p. 1-7, 2016. DOI: 10.3390/dj4020017.

12. ROSELLA, Daniele et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. 2, p. 97-104, 2016. DOI: 10.4103/2231-0762.178742.