

BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS — REVISÃO DE LITERATURA

BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A LITERATURE REVIEW

BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADA CON MEDICAMENTOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Bruna Mabilly Dias¹
Carla Regina Massaro²
Leonardo Henrique Silva Machado³
Ana Karolina Matos⁴
Yohana Rafaela Reticena⁵

RESUMO: A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) constitui uma complicação potencialmente grave associada principalmente ao uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, além de determinados agentes antiangiogênicos. Caracterizada pela presença de osso exposto ou osso que pode ser sondado por meio de fístula na região maxilofacial, em pacientes submetidos à terapia medicamentosa relacionada e sem histórico de radioterapia nos maxilares, a condição apresenta etiopatogênese multifatorial e significativo desafio diagnóstico e terapêutico. Embora o diagnóstico seja predominantemente baseado na história medicamentosa, avaliação clínica e exames de imagem, diferentes biomarcadores vêm sendo investigados como ferramentas complementares para estimar risco, auxiliar na identificação da doença e avaliar seu prognóstico. Entre os marcadores estudados destacam-se os relacionados ao metabolismo e remodelação óssea, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), marcadores de formação óssea, mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos, proteínas, genes e microRNAs. Evidências disponíveis, entretanto, demonstram resultados heterogêneos e ainda não sustentam a utilização de um biomarcador isolado como método definitivo para prever o desenvolvimento da MRONJ ou estabelecer seu diagnóstico. Estudos recentes utilizando abordagens moleculares e bioinformáticas identificaram diferentes genes, proteínas e microRNAs potencialmente relacionados à fisiopatologia da doença, enquanto investigações clínicas mais recentes sugerem que marcadores imunonutricionais, incluindo albumina, hemoglobina, índice prognóstico nutricional e escore HALP, podem apresentar associação com os resultados do tratamento. Dessa forma, os biomarcadores representam uma área promissora para o aprimoramento da avaliação diagnóstica e prognóstica da MRONJ, embora sua aplicação clínica ainda dependa de validação em estudos prospectivos, padronização metodológica e definição de valores de referência. Assim, esta revisão de literatura tem como objetivo analisar as principais evidências científicas acerca dos biomarcadores investigados na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, com ênfase em seu potencial diagnóstico, preditivo e prognóstico, bem como nas limitações atuais para sua incorporação à prática clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores. Cirurgia. Osteonecrose. Diagnóstico. Odontologia.

¹Graduada em odontologia na Universidade paranaense UNIPAR.

²Mestre em odontologia na UNIOESTE.

³Graduando em odontologia pela UNIVERSIDADE DE MINAS GERAIS (FAMIG)

⁴Graduanda em odontologia na Unioeste.

⁵Graduanda em odontologia na Universidade paranaense UNIPAR.

ABSTRACT: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a potentially serious complication mainly associated with the use of antiresorptive medications, such as bisphosphonates and denosumab, as well as certain antiangiogenic agents. Characterized by the presence of exposed bone or bone that can be probed through a fistula in the maxillofacial region in patients receiving related medication therapy and without a history of radiation therapy to the jaws, the condition has a multifactorial etiopathogenesis and represents a significant diagnostic and therapeutic challenge. Although diagnosis is predominantly based on medication history, clinical evaluation, and imaging examinations, different biomarkers have been investigated as complementary tools to estimate risk, assist in disease identification, and assess prognosis. Among the biomarkers studied are those related to bone metabolism and remodeling, such as C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), bone formation markers, inflammatory mediators, angiogenic factors, proteins, genes, and microRNAs. However, available evidence demonstrates heterogeneous results and does not yet support the use of a single biomarker as a definitive method for predicting the development of MRONJ or establishing its diagnosis. Recent studies using molecular and bioinformatic approaches have identified different genes, proteins, and microRNAs potentially related to the pathophysiology of the disease, while more recent clinical investigations suggest that immunonutritional markers, including albumin, hemoglobin, prognostic nutritional index, and HALP score, may be associated with treatment outcomes. Therefore, biomarkers represent a promising area for improving the diagnostic and prognostic assessment of MRONJ, although their clinical application still depends on validation through prospective studies, methodological standardization, and the establishment of reference values. Thus, this literature review aims to analyze the main scientific evidence regarding biomarkers investigated in medication-related osteonecrosis of the jaw, with emphasis on their diagnostic, predictive, and prognostic potential, as well as the current limitations to their incorporation into clinical practice.

Keywords: Biomarkers. Surgery. Osteonecrosis. Diagnosis. Dentistry.

RESUMEN: La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) constituye una complicación potencialmente grave asociada principalmente al uso de medicamentos antirresorptivos, como los bisfosfonatos y el denosumab, además de determinados agentes antiangiogénicos. Caracterizada por la presencia de hueso expuesto o hueso que puede ser sondado a través de una fístula en la región maxilofacial, en pacientes sometidos a terapia farmacológica relacionada y sin antecedentes de radioterapia en los maxilares, esta condición presenta una etiopatogenia multifactorial y constituye un importante desafío diagnóstico y terapéutico. Aunque el diagnóstico se basa principalmente en los antecedentes farmacológicos, la evaluación clínica y los estudios de imagen, diferentes biomarcadores han sido investigados como herramientas complementarias para estimar el riesgo, contribuir a la identificación de la enfermedad y evaluar su pronóstico. Entre los marcadores estudiados se destacan aquellos relacionados con el metabolismo y el remodelado óseo, como el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX), los marcadores de formación ósea, los mediadores inflamatorios, los factores angiogénicos, las proteínas, los genes y los microARN. Sin embargo, la evidencia disponible demuestra resultados heterogéneos y todavía no respalda el uso de un biomarcador aislado como método definitivo para predecir el desarrollo de la MRONJ o establecer su diagnóstico. Estudios recientes que utilizan enfoques moleculares y bioinformáticos han identificado diferentes genes, proteínas y microARN potencialmente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, mientras que investigaciones clínicas más recientes sugieren que los marcadores inmunonutricionales, incluyendo albúmina, hemoglobina, índice

pronóstico nutricional y puntuación HALP, pueden estar asociados con los resultados del tratamiento. De esta manera, los biomarcadores representan un área prometedora para mejorar la evaluación diagnóstica y pronóstica de la MRONJ, aunque su aplicación clínica todavía depende de la validación mediante estudios prospectivos, la estandarización metodológica y la definición de valores de referencia. Por lo tanto, esta revisión de la literatura tiene como objetivo analizar las principales evidencias científicas sobre los biomarcadores investigados en la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos, con énfasis en su potencial diagnóstico, predictivo y pronóstico, así como en las limitaciones actuales para su incorporación a la práctica clínica.

Palabras clave: Biomarcadores. Cirugía. Osteonecrosis. Diagnóstico. Odontología.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) representa uma condição de relevância crescente na Odontologia e na Cirurgia Bucomaxilofacial, especialmente em razão do aumento da utilização de medicamentos que interferem no metabolismo ósseo e na angiogênese. A condição está principalmente associada aos medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos e o denosumabe, podendo também ocorrer em associação com determinados agentes antiangiogênicos. Sua ocorrência está relacionada a alterações no remodelamento ósseo, vascularização, resposta imunológica e reparação dos tecidos, refletindo uma etiopatogênese complexa e multifatorial. (MACIEL et al., 2024; LAPUTKOVÁ et al., 2023).

3

A MRONJ apresenta importante impacto clínico devido à possibilidade de dor, exposição óssea, infecção, formação de fístulas, mobilidade dentária, alterações funcionais e comprometimento da qualidade de vida. O diagnóstico é estabelecido principalmente a partir da história de exposição aos medicamentos associados, dos achados clínicos e da avaliação por métodos de imagem, considerando-se também o diagnóstico diferencial com outras condições que podem produzir alterações ósseas semelhantes. Dessa forma, embora exames laboratoriais e biomarcadores possam fornecer informações complementares, atualmente não substituem a avaliação clínica e radiográfica necessária para o estabelecimento diagnóstico.

A complexidade da MRONJ está relacionada, entre outros fatores, à interação entre a terapia medicamentosa, características sistêmicas do paciente, condições locais da cavidade oral e fatores relacionados aos procedimentos odontológicos. A redução da remodelação óssea provocada pelos agentes antirreabsortivos pode comprometer a capacidade de reparação do tecido ósseo, enquanto alterações inflamatórias e vasculares podem contribuir para a manutenção da lesão. A presença de infecção ou inflamação local, procedimentos cirúrgicos,

doença periodontal e outras condições clínicas podem atuar como fatores associados ao desenvolvimento ou à progressão da doença. (MACIEL et al., 2024).

Nesse contexto, a identificação de biomarcadores capazes de fornecer informações sobre o metabolismo ósseo, atividade inflamatória, angiogênese, resposta imunológica e alterações moleculares apresenta potencial para complementar os métodos convencionais de avaliação. Biomarcadores podem ser definidos como características biológicas mensuráveis capazes de fornecer informações relacionadas a processos fisiológicos ou patológicos e, no contexto da MRONJ, vêm sendo investigados tanto para a avaliação do risco de desenvolvimento da doença quanto para a determinação de sua evolução e resposta ao tratamento.

Entre os biomarcadores mais estudados encontra-se o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), marcador relacionado à reabsorção óssea. Durante os últimos anos, o CTX ganhou destaque como possível ferramenta para estimar o risco de desenvolvimento de osteonecrose após procedimentos cirúrgicos em pacientes submetidos à terapia antirreabsortiva. Entretanto, estudos sistemáticos demonstraram que os níveis séricos de CTX apresentam desempenho diagnóstico insuficiente para serem utilizados isoladamente como preditores confiáveis de MRONJ. Uma meta-análise publicada em 2022 encontrou sensibilidade de 57% e especificidade de 72%, concluindo que o CTX sérico não apresenta desempenho suficiente para prever o desenvolvimento da doença. (TRABOULSI-GARET et al., 2022).

4

Resultados semelhantes foram observados em outra revisão sistemática e meta-análise que avaliou pacientes submetidos a procedimentos dentoalveolares durante terapia com bisfosfonatos. Os autores demonstraram que o ponto de corte de 150 pg/mL não foi capaz de prever adequadamente o risco de MRONJ, reforçando que a utilização isolada do CTX não apresenta justificativa suficiente para a tomada de decisões clínicas. (AWAD et al., 2019).

A investigação de outros biomarcadores também vem sendo realizada. Uma revisão sistemática que avaliou biomarcadores relacionados à MRONJ identificou marcadores presentes em diferentes materiais biológicos, incluindo sangue, saliva e urina. Entre os biomarcadores investigados estavam CTX, marcadores de formação óssea, mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos e proteínas relacionadas à atividade celular. Apesar da identificação de diferentes candidatos potencialmente associados à doença, os autores destacaram a ausência de evidências clínicas suficientes para estabelecer sua utilização rotineira no diagnóstico ou prognóstico da MRONJ. (MORASCHINI et al., 2019).

Com o avanço das técnicas de biologia molecular, a investigação da MRONJ passou a incorporar abordagens capazes de avaliar simultaneamente diferentes genes, proteínas e moléculas reguladoras. Nesse cenário, estudos de transcriptômica, proteômica e análise de microRNAs têm contribuído para ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos na doença. Uma revisão sistemática com análise bioinformática publicada em 2023 identificou 824 genes ou proteínas diferencialmente expressos e 22 microRNAs associados à MRONJ, destacando alterações em vias relacionadas principalmente à resposta inflamatória e às citocinas. Entre os microRNAs identificados encontram-se hsa-miR-16-1, hsa-miR-21, hsa-miR-23a, hsa-miR-145, hsa-miR-186, hsa-miR-221 e hsa-miR-424. (LAPUTKOVÁ et al., 2023).

A identificação desses componentes moleculares demonstra que a MRONJ apresenta mecanismos biológicos complexos que não podem ser explicados exclusivamente pela redução do remodelamento ósseo. A interação entre alterações na resposta inflamatória, imunológica, vascular e osteogênica pode contribuir para a instalação e manutenção da necrose. Dessa forma, painéis compostos por diferentes biomarcadores podem apresentar, futuramente, maior utilidade clínica do que a avaliação isolada de uma única molécula.

Além do potencial diagnóstico, os biomarcadores vêm sendo estudados como ferramentas prognósticas. A identificação de características capazes de indicar maior probabilidade de cicatrização, progressão ou resposta ao tratamento poderia auxiliar na seleção de estratégias terapêuticas e no acompanhamento individualizado dos pacientes. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2025 avaliou indicadores prognósticos em pacientes submetidos ao tratamento da MRONJ e demonstrou que fatores relacionados à medicação, condições sistêmicas, características da lesão, marcadores séricos e modalidade terapêutica podem influenciar os resultados clínicos. (WEI et al., 2025).

Entre as evidências mais recentes, estudo publicado em 2026 avaliou biomarcadores imunonutricionais como possíveis indicadores prognósticos em pacientes submetidos ao tratamento conservador da MRONJ. Os resultados demonstraram associação entre níveis de hemoglobina e albumina, além do índice prognóstico nutricional (PNI) e do escore HALP, e a ocorrência de cicatrização completa das lesões. Esses achados sugerem que parâmetros laboratoriais obtidos na prática clínica podem apresentar potencial para auxiliar na avaliação prognóstica, embora sejam necessários estudos adicionais para confirmar sua aplicabilidade em diferentes populações. (AOKI et al., 2026).

Apesar dos avanços, a utilização dos biomarcadores na prática clínica ainda apresenta limitações importantes. A heterogeneidade dos pacientes, os diferentes medicamentos utilizados, as doses e períodos de exposição, as condições sistêmicas associadas e as diferenças nos métodos laboratoriais dificultam a comparação dos resultados entre os estudos. Além disso, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons destaca que as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer de forma definitiva a eficácia dos biomarcadores ou de marcadores genéticos para previsão do risco e manejo da MRONJ.

Dessa maneira, embora os biomarcadores representem uma perspectiva relevante para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e prognóstico mais individualizadas, sua utilização deve atualmente ser interpretada como complementar à avaliação clínica, radiográfica e à análise dos fatores de risco. A ausência de um biomarcador isolado com sensibilidade e especificidade suficientes reforça a necessidade de pesquisas que avaliem painéis multimarcadores e integrem dados clínicos, laboratoriais, radiográficos e moleculares.

Nesse contexto, o desenvolvimento de estratégias baseadas em medicina de precisão pode representar uma importante perspectiva para o manejo da MRONJ. A associação entre técnicas de análise molecular, biomarcadores circulantes, microRNAs, proteínas e parâmetros clínicos poderá contribuir para a identificação de pacientes com maior risco, avaliação prognóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento. Entretanto, a incorporação dessas ferramentas à prática odontológica depende de validação clínica, padronização metodológica e estabelecimento de valores de referência confiáveis.

Diante desse panorama, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca dos biomarcadores investigados na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, abordando seu potencial para o diagnóstico, avaliação de risco, prognóstico e acompanhamento da doença, bem como as principais limitações das evidências disponíveis e as perspectivas para sua futura aplicação na prática clínica.

METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido como uma revisão de literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas acerca dos biomarcadores investigados na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), com ênfase em seu potencial diagnóstico, preditivo e prognóstico.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO e Google Scholar, considerando publicações disponíveis entre janeiro de 2015 e agosto de 2026. O período foi definido com o propósito de contemplar estudos contemporâneos sobre a MRONJ e, simultaneamente, trabalhos anteriores considerados relevantes para a compreensão dos biomarcadores associados à doença. Foram priorizadas publicações dos últimos cinco anos, especialmente aquelas que investigaram biomarcadores moleculares, marcadores séricos, fatores prognósticos e novas abordagens diagnósticas.

Foram utilizados, isoladamente e em diferentes combinações, os seguintes descritores em português e inglês: “osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos”, “medication-related osteonecrosis of the jaw”, “MRONJ”, “osteonecrosis of the jaw”, “biomarkers”, “biomarcadores”, “diagnosis”, “prognosis”, “predictive biomarkers”, “C-terminal telopeptide”, “CTX”, “microRNA”, “gene expression”, “inflammatory biomarkers”, “bone turnover” e “antiresorptive therapy”. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as características de cada base de dados.

Foram incluídos artigos originais, estudos observacionais, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos caso-controle, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos moleculares que abordassem biomarcadores relacionados à ocorrência, diagnóstico, risco ou prognóstico da MRONJ. Também foram considerados estudos que investigaram marcadores presentes em sangue, saliva, urina, tecido ósseo ou tecidos adjacentes, desde que apresentassem relação direta com a temática proposta.

Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos exclusivamente experimentais sem possibilidade de correlação com a condição clínica, pesquisas realizadas exclusivamente em modelos animais, publicações sem relação direta com MRONJ e trabalhos que não apresentassem informações suficientes para avaliação de seus principais achados.

Após a identificação dos estudos potencialmente relevantes, realizou-se a leitura dos títulos e resumos, seguida da análise dos textos completos selecionados. As informações foram organizadas considerando quatro eixos principais: características e mecanismos associados à MRONJ; biomarcadores relacionados ao metabolismo e remodelamento ósseo; biomarcadores moleculares, inflamatórios e angiogênicos; e biomarcadores associados ao prognóstico e à resposta ao tratamento.

Na análise dos biomarcadores, foram priorizadas evidências relacionadas ao telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), marcadores de remodelamento ósseo,

mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos, proteínas, genes, microRNAs e outros marcadores séricos ou teciduais. A interpretação dos resultados considerou a diferença entre associação estatística e utilidade clínica, evitando considerar um biomarcador como ferramenta diagnóstica ou prognóstica estabelecida quando as evidências disponíveis não apresentassem validação suficiente.

Por se tratar de uma revisão de literatura baseada exclusivamente em dados publicados, não houve intervenção em seres humanos, coleta de material biológico ou acesso a informações individuais de pacientes. Dessa forma, não foram necessários procedimentos de recrutamento, aplicação de instrumentos clínicos ou submissão para coleta de dados primários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Biomarcadores e fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos

A análise da literatura demonstra que a MRONJ apresenta etiopatogênese multifatorial, envolvendo alterações no remodelamento ósseo, resposta inflamatória e imunológica, angiogênese, microbiota oral e capacidade de reparação dos tecidos. A utilização de medicamentos antirreabsortivos modifica a atividade osteoclástica e pode comprometer o processo de remodelamento necessário à reparação óssea, especialmente em uma região submetida continuamente a estímulos mecânicos e microbiológicos.

Nesse contexto, a investigação de biomarcadores surgiu como uma possibilidade de identificar alterações biológicas relacionadas ao desenvolvimento e à evolução da doença. Estudos clínicos já investigaram diferentes moléculas presentes no sangue, saliva e urina, incluindo marcadores de remodelamento ósseo, angiogênese e atividade endócrina. Entretanto, uma revisão sistemática identificou 24 biomarcadores investigados em 19 estudos e concluiu que, apesar de algumas associações promissoras, não havia consenso quanto à sensibilidade e à efetividade clínica desses marcadores.

Esses resultados demonstram que a MRONJ não deve ser compreendida exclusivamente como uma alteração decorrente da supressão do metabolismo ósseo. A participação simultânea de mecanismos inflamatórios, vasculares e imunológicos reforça a possibilidade de que diferentes grupos de biomarcadores sejam necessários para representar adequadamente o risco e o comportamento da doença.

3.2 CTX e marcadores do metabolismo ósseo

Entre os biomarcadores mais estudados na MRONJ destaca-se o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), utilizado como indicador do processo de reabsorção óssea. Durante determinado período, o CTX foi proposto como possível ferramenta para estimar o risco de desenvolvimento da osteonecrose em pacientes submetidos a medicamentos antirreabsortivos e que necessitavam de procedimentos odontológicos invasivos.

Entretanto, as evidências disponíveis não sustentam sua utilização isolada como marcador preditivo confiável. Meta-análises demonstraram desempenho diagnóstico limitado e significativa heterogeneidade entre os estudos. Dessa forma, valores reduzidos de CTX não devem ser interpretados isoladamente como indicação de que determinado paciente desenvolverá MRONJ, assim como valores considerados elevados não excluem completamente a possibilidade de desenvolvimento da doença.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2025 voltou a investigar a relação entre níveis séricos de CTX e o risco de MRONJ após cirurgia oral. Embora tenha buscado identificar um nível associado a menor risco, os resultados devem ser interpretados dentro das limitações dos estudos disponíveis, principalmente pela predominância de pacientes tratados para osteoporose e pela concentração das evidências em bisfosfonatos orais.

9

Portanto, o CTX apresenta importância principalmente como marcador investigacional do metabolismo ósseo, não sendo recomendado como único parâmetro para estabelecer risco individual ou decidir pela realização de procedimentos odontológicos.

3.3 Biomarcadores inflamatórios e angiogênicos

A participação da inflamação e da angiogênese na fisiopatologia da MRONJ estimulou a investigação de diferentes mediadores biológicos relacionados à resposta inflamatória e à vascularização.

A presença de inflamação persistente pode interferir na capacidade de reparação dos tecidos e contribuir para a manutenção da exposição óssea. Da mesma forma, alterações na vascularização podem comprometer a chegada de células, nutrientes e fatores necessários à regeneração.

Estudos incluídos em revisões sistemáticas identificaram biomarcadores relacionados à angiogênese e a processos inflamatórios como potenciais candidatos para avaliação do risco de MRONJ. Entretanto, resultados conflitantes entre diferentes populações dificultam a

determinação de um marcador isolado com utilidade clínica estabelecida. Revisão específica sobre biomarcadores para previsão da osteonecrose associada a bisfosfonatos concluiu que não havia, naquele momento, marcador suficientemente confiável para avaliar individualmente o risco da doença.

Esses achados reforçam a necessidade de compreender a MRONJ como resultado da interação entre diferentes vias biológicas. Assim, estratégias baseadas em painéis de biomarcadores podem apresentar maior potencial do que a avaliação de uma única molécula.

3.4 Biomarcadores moleculares, genes e microRNAs

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular permitiu ampliar a investigação dos mecanismos associados à MRONJ. Estudos recentes passaram a avaliar genes, proteínas e microRNAs diferencialmente expressos em pacientes expostos a medicamentos relacionados à doença.

Uma revisão sistemática com análise bioinformática publicada em 2023 avaliou estudos envolvendo genes, proteínas e microRNAs associados à MRONJ. Foram identificadas alterações moleculares relacionadas principalmente a processos inflamatórios e à sinalização por citocinas, demonstrando a complexidade da resposta biológica associada à condição.

10

Os microRNAs apresentam particular interesse por atuarem na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Alterações na expressão dessas moléculas podem modificar diferentes processos celulares, incluindo inflamação, diferenciação celular, angiogênese e remodelamento ósseo. Dessa forma, os microRNAs podem representar candidatos para o desenvolvimento de futuros painéis moleculares capazes de identificar indivíduos com maior suscetibilidade à doença.

Entretanto, a identificação de uma molécula diferencialmente expressa não significa necessariamente que ela possa ser utilizada como biomarcador clínico. Para que isso ocorra, é necessário demonstrar reprodutibilidade, sensibilidade, especificidade, estabilidade e capacidade de produzir informações clinicamente relevantes em diferentes populações.

3.5 Biomarcadores genéticos e susceptibilidade individual

A possibilidade de existência de uma predisposição genética individual para o desenvolvimento da MRONJ constitui outra área de investigação. Estudos recentes têm

buscado identificar variantes genéticas capazes de explicar por que apenas uma parcela dos indivíduos expostos aos mesmos medicamentos desenvolve a complicação.

Uma revisão sistemática publicada em 2025 reuniu evidências sobre a base genética da MRONJ e reforçou o interesse em variantes relacionadas à resposta imunológica, metabolismo ósseo e outros mecanismos biológicos envolvidos na doença. Esses achados apoiam a hipótese de que fatores genéticos podem contribuir para a suscetibilidade individual, embora ainda não exista um painel genético validado para uso rotineiro na prática odontológica.

A identificação de marcadores genéticos de suscetibilidade poderia representar importante avanço, especialmente em pacientes que necessitam utilizar medicamentos antirreabsortivos por períodos prolongados. Entretanto, a baixa frequência da doença e a heterogeneidade genética das populações estudadas constituem desafios para a validação desses achados.

3.6 Biomarcadores e diagnóstico da MRONJ

O diagnóstico da MRONJ permanece essencialmente clínico, considerando a exposição a medicamentos associados, presença de alterações ósseas características e exclusão de outras condições que possam apresentar manifestações semelhantes.

Nesse cenário, os biomarcadores devem ser compreendidos como ferramentas complementares. Embora determinados marcadores possam apresentar associação com a doença, as evidências disponíveis ainda não demonstram sensibilidade e especificidade suficientes para substituir a avaliação clínica e os métodos de imagem.

A revisão sistemática de Moraschini et al. demonstrou que diferentes biomarcadores foram associados à MRONJ, mas destacou a escassez de evidências clínicas para sustentar sua utilização no diagnóstico ou prognóstico.

Assim, o principal potencial dos biomarcadores diagnósticos pode estar na combinação de diferentes parâmetros. Um painel composto por marcadores de metabolismo ósseo, inflamação, angiogênese e alterações moleculares poderia apresentar maior capacidade discriminatória do que uma única molécula.

3.7 Biomarcadores e prognóstico

Além da possibilidade de auxiliar na identificação de risco, os biomarcadores apresentam potencial para fornecer informações sobre a evolução clínica e a resposta ao tratamento.

O prognóstico da MRONJ é influenciado por diferentes fatores, incluindo características da lesão, localização, estágio da doença, condições sistêmicas, tipo de medicamento e modalidade terapêutica. Meta-análise publicada em 2025, envolvendo 33 estudos, demonstrou que fatores relacionados à medicação, condições clínicas, características da lesão, marcadores séricos e modalidade de tratamento podem estar associados aos resultados terapêuticos. Lesões em estágios avançados e determinadas características radiográficas foram relacionadas a resultados menos favoráveis, enquanto a abordagem cirúrgica esteve associada a maior possibilidade de cicatrização em determinados contextos.

Esses resultados demonstram que o prognóstico da MRONJ não depende de um único parâmetro biológico. Os biomarcadores devem, portanto, ser interpretados juntamente com características clínicas, radiográficas e relacionadas ao tratamento.

A utilização de biomarcadores prognósticos poderá ser especialmente relevante para identificar pacientes com menor probabilidade de resposta ao tratamento convencional e aqueles que possam necessitar de intervenção mais agressiva ou acompanhamento mais rigoroso.

3.8 Limitações atuais dos biomarcadores

12

Apesar dos avanços, a literatura demonstra importantes limitações para a incorporação dos biomarcadores à prática clínica. Entre elas estão a pequena quantidade de estudos prospectivos, o número reduzido de pacientes em determinadas pesquisas, a diversidade dos medicamentos utilizados e as diferenças entre as populações avaliadas.

Outro fator relevante corresponde à ausência de padronização dos métodos laboratoriais. Diferentes estudos podem utilizar técnicas, valores de referência e momentos de coleta distintos, dificultando a comparação direta dos resultados.

Além disso, a MRONJ apresenta etiopatogênese multifatorial, o que reduz a possibilidade de que uma única molécula consiga representar adequadamente o risco ou o prognóstico de todos os pacientes.

Dessa maneira, a tendência atual da pesquisa parece direcionar-se para a utilização de múltiplos marcadores associados a informações clínicas e radiográficas. Essa abordagem poderá contribuir para modelos de avaliação individualizada, embora ainda sejam necessários estudos prospectivos e multicêntricos para sua validação.

3.9 Perspectivas para medicina de precisão

A integração de biomarcadores moleculares, marcadores séricos, dados clínicos e exames de imagem representa uma perspectiva promissora para a aplicação dos princípios da medicina de precisão na MRONJ.

Em vez de utilizar um único parâmetro para classificar todos os pacientes, modelos futuros poderão combinar características individuais relacionadas ao medicamento, condições sistêmicas, fatores locais, características da lesão e perfil molecular.

A identificação de pacientes com maior suscetibilidade poderia contribuir para estratégias preventivas mais direcionadas, enquanto biomarcadores prognósticos poderiam auxiliar na seleção do tratamento e no acompanhamento da resposta terapêutica.

Entretanto, a literatura atual ainda não permite estabelecer um painel universal de biomarcadores para diagnóstico ou prognóstico da MRONJ. Os resultados devem, portanto, ser considerados promissores, mas ainda predominantemente investigacionais.

3.10 Síntese dos principais achados

A literatura analisada demonstra quatro pontos principais. Primeiro, a MRONJ apresenta etiopatogênese multifatorial, envolvendo alterações no metabolismo ósseo, inflamação, angiogênese, imunidade e fatores individuais. Segundo, diferentes biomarcadores vêm sendo investigados, incluindo CTX, marcadores de remodelamento ósseo, mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos, proteínas, genes e microRNAs. Terceiro, o CTX, apesar de amplamente estudado, não apresenta evidências suficientes para ser utilizado isoladamente como preditor confiável da doença. Quarto, biomarcadores moleculares e prognósticos representam uma área promissora, mas ainda necessitam de validação clínica e padronização.

De maneira geral, os biomarcadores devem atualmente ser considerados ferramentas complementares, e não substitutos da avaliação clínica, radiográfica e dos fatores de risco. O desenvolvimento de painéis multimarcadores poderá representar uma estratégia mais adequada para futuras aplicações diagnósticas e prognósticas.

CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos constitui uma complicação multifatorial associada principalmente ao uso de medicamentos antirreabsortivos e apresenta desafios relevantes para o diagnóstico, prevenção e tratamento. A análise da literatura

demonstra que sua ocorrência resulta da interação entre alterações do remodelamento ósseo, processos inflamatórios, resposta imunológica, angiogênese, condições sistêmicas e fatores locais relacionados à cavidade oral.

Os biomarcadores representam uma área promissora para o aprimoramento da avaliação de pacientes sob risco ou já diagnosticados com MRONJ. Diferentes marcadores relacionados ao metabolismo ósseo, inflamação, angiogênese e alterações moleculares, incluindo CTX, proteínas, genes e microRNAs, têm sido investigados quanto ao seu potencial diagnóstico e prognóstico. Entretanto, os resultados disponíveis apresentam heterogeneidade significativa, não permitindo estabelecer, até o momento, um biomarcador isolado capaz de prever de forma confiável o desenvolvimento da doença ou determinar seu prognóstico.

Entre os marcadores estudados, o CTX apresenta ampla investigação, porém as evidências atuais não sustentam sua utilização isolada como ferramenta definitiva para avaliação do risco de MRONJ. Da mesma forma, os biomarcadores moleculares apresentam resultados promissores, mas ainda se encontram predominantemente em fase de investigação, sendo necessária sua validação em populações maiores e por meio de protocolos padronizados.

Dessa forma, os biomarcadores devem ser considerados atualmente como ferramentas complementares à avaliação clínica, radiográfica e dos fatores de risco individuais. A combinação de diferentes biomarcadores com informações clínicas e radiográficas poderá, futuramente, apresentar maior capacidade de estratificação dos pacientes do que a utilização de um único marcador.

Conclui-se, portanto, que a incorporação dos biomarcadores à avaliação da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos representa uma perspectiva relevante para o desenvolvimento de estratégias mais individualizadas de prevenção, diagnóstico e acompanhamento. Contudo, são necessários estudos prospectivos, multicêntricos, com amostras maiores e métodos laboratoriais padronizados para determinar a real aplicabilidade desses marcadores na prática clínica e possibilitar sua integração aos princípios da medicina de precisão.

REFERÊNCIAS

AOKI, T.; YASUI, T.; TANAKA, K.; NAGAMINE, H.; KIMURA, M.; MIYASHITA, H.; IWASAKI, R.; ASODA, S.; ONIZAWA, K. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaw based on the immunonutritional biomarker. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 141, n. 5, p. 632-639, 2026. DOI: 10.1016/j.oooo.2026.01.005.

AWAD, M. E.; SUN, C.; JERNIGAN, J.; ELSALANTY, M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*, v. 150, n. 8, p. 664-675.e8, 2019. DOI: 10.1016/j.adaj.2019.03.006.

LAPUTKOVÁ, G.; TALIAN, I.; SCHWARTZOVÁ, V. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and a bioinformatic analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 23, 16745, 2023. DOI: 10.3390/ijms242316745.

MACIEL, G. B. M.; MACIEL, R. M.; FERRAZZO, K. L.; DANESI, C. C. Etiopathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaws: a review. *Journal of Molecular Medicine*, v. 102, n. 3, p. 353-364, 2024. DOI: 10.1007/s00109-024-02425-9.

MORASCHINI, V.; ALMEIDA, D. C. F.; FIGUEREDO, C. M.; CALASANS-MAIA, M. D. Association between biomarkers and medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 127, n. 6, p. 504-515, 2019. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.02.014.

RADI, S.; JANS, D. S.; MORENO-RABIÉ, C.; BEUSELINCK, B.; CLEYEN, I.; JACOBS, R. Understanding the genetic basis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Bone*, v. 201, 117623, 2025. DOI: 10.1016/j.bone.2025.117623.

TRABOULSI-GARET, B.; JORBA-GARCÍA, A.; CAMPS-FONT, O.; ALVES, F. A.; FIGUEIREDO, R.; VALMASEDA-CASTELLÓN, E. Is serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen a reliable parameter for predicting the risk of medication-related osteonecrosis of the jaws? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Clinical Oral Investigations*, v. 26, n. 3, p. 2371-2382, 2022. DOI: 10.1007/s00784-022-04383-3.

WEI, L.-Y.; CHIU, C.-M.; KOK, S.-H.; LIN, H.-Y.; CHIU, W.-Y.; YANG, C.-W.; LEE, J.-J. Prognostic indicators in medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, v. 36, n. 6, p. 969-979, 2025. DOI: 10.1007/s00198-025-07464-7.