

ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND DRUG-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A SYSTEMATIC REVIEW

ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR INDUCIDA POR FÁRMACOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Marco Antônio Franco Cançado¹
Franciele Nunes de Lira Cunha²
Tereza Regina Péres Vaz³
Rodolfo Medeiros Gonçalves de Paiva⁴
Mateus Ícaro dos Santos Costa⁵
Erika Sayuri Murakami⁶

RESUMO: A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma complicação severa associada à terapia com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos. A vitamina D desempenha um papel crucial na modulação do metabolismo ósseo e na resposta imunológica, sinalizando o eixo RANKL/OPG. Sua deficiência pode alterar o *turnover* ósseo e prejudicar de forma significativa a barreira e a cicatrização da mucosa. **Objetivo:** Avaliar a associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de desenvolvimento ou gravidade da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Google acadêmico, Web of Science e BVS LILACS, em conformidade com as diretrizes PRISMA. Foram incluídos estudos que avaliaram os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em pacientes sob terapia medicamentosa de risco para MRONJ. **Resultados:** A busca inicial identificou 362 registros, dos quais 9 estudos foram incluídos na síntese qualitativa. As evidências demonstram que pacientes com níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 µg/L apresentam maior suscetibilidade a falhas de cicatrização pós-exodontia. A deficiência de vitamina D demonstrou atuar como um fator independente no atraso do reparo tecidual e na exacerbação de processos infecciosos locais em pacientes sob uso de bisfosfonatos e denosumabe, sendo classificada na literatura atual como um potente modificador contextual do curso da doença. **Conclusão:** A hipovitaminose D atua como um fator de risco e um modificador negativo do prognóstico clínico da MRONJ. A triagem dos níveis séricos de 25(OH)D e a sua suplementação profilática emergem como intervenções recomendadas para mitigar os riscos dessa complicação, especialmente antes de procedimentos cirúrgicos odontológicos invasivos.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos. Vitamina D. Bisfosfonatos. Denosumabe.

¹ Graduando em medicina. Cirurgião-dentista. Mestre em Ciências da Saúde. UniCEUB.

² Cirurgião-dentista, Mestranda em Odontologia – UFPI.

³ Cirurgião-dentista, Doutoranda em Ortodontia. Faculdade São Leopoldo Mandic.

⁴ Superior completo. Estácio de Sá Juiz de Fora.

⁵ Bacharel em Odontologia. Universidade Federal do Piauí.

⁶ Graduação em Odontologia- Universidade Camilo Castelo Branco - Campus São Paulo- SP Especialização em Prótese Dentária - ABO Osasco/SP - FACSETE. Especialização em Ortodontia- Universidade Brasil / SP. Pós graduação em Tratamento de DTM - FOU SP. Pós graduação Medicina. Pós graduação em tratamento Endocanabinoide pela WeCann Academy International e Uso Terapêutico da Cannabis sativa L. pela UNIFESP.

ABSTRACT: Background: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe complication associated with antiresorptive and antiangiogenic agent therapy. Vitamin D plays a crucial role in modulating bone metabolism and the immune response through the RANKL/OPG signaling axis. Its deficiency can alter bone turnover and significantly impair the mucosal barrier and healing process. **Objective:** To evaluate the association between vitamin D deficiency and the risk of development or severity of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Methodology:** A systematic literature review was conducted in the PubMed, Google Scholar, Web of Science, and BVS LILACS, in accordance with the PRISMA guidelines. Studies assessing the serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in patients undergoing drug therapy at risk for MRONJ were included. **Results:** The initial search identified 362 records, of which 9 studies were included in the qualitative synthesis. Evidence demonstrates that patients with serum vitamin D levels below 30 µg/L show greater susceptibility to post-extraction healing failures. Vitamin D deficiency has been shown to act as an independent factor in delayed tissue repair and the exacerbation of local infectious processes in patients using bisphosphonates and denosumab, being classified in the current literature as a potent contextual modifier of the disease course. **Conclusion:** Hypovitaminosis D acts as a risk factor and a negative modifier of the clinical prognosis of MRONJ. Screening for serum 25(OH)D levels and prophylactic supplementation emerge as recommended interventions to mitigate the risks of this complication, especially prior to invasive dental surgical procedures.

Keywords: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Vitamin D. Bisphosphonates. Denosumab.

RESUMEN: Introducción: La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ, por sus siglas en inglés) es una complicación grave asociada a la terapia con agentes antirresorptivos y antiangiogénicos. La vitamina D desempeña un papel crucial en la modulación del metabolismo óseo y en la respuesta inmunológica, señalizando el eje RANKL/OPG. Su deficiencia puede alterar el recambio óseo y perjudicar de manera significativa la barrera y la cicatrización de la mucosa. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de desarrollo o gravedad de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ). **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Google Académico, Web of Science y BVS LILACS, en conformidad con las directrices PRISMA. Se incluyeron estudios que evaluaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en pacientes bajo terapia medicamentosa de riesgo para MRONJ. **Resultados:** La búsqueda inicial identificó 362 registros, de los cuales 9 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa. La evidencia demuestra que los pacientes con niveles séricos de vitamina D por debajo de 30 µg/L presentan una mayor susceptibilidad a fallos en la cicatrización post-exodoncia. La deficiencia de vitamina D demostró actuar como un factor independiente en el retraso de la reparación tisular y en la exacerbación de procesos infecciosos locales en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos y denosumab, siendo clasificada en la literatura actual como un potente modificador contextual del curso de la enfermedad. **Conclusión:** La hipovitaminosis D actúa como un factor de riesgo y un modificador negativo del pronóstico clínico de la MRONJ. El cribado de los niveles séricos de 25(OH)D y su suplementación profiláctica surgen como intervenciones recomendadas para mitigar los riesgos de esta complicación, especialmente antes de procedimientos quirúrgicos odontológicos invasivos.

Palabras clave: Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos. Vitamina D. Bisfosfonatos. Denosumab.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma reação adversa severa, de impacto altamente debilitante à qualidade de vida do paciente, associada principalmente ao uso contínuo de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas (Daneshvar et al., 2026; Leizaola-Cardesa et al., 2026). Clinicamente, a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS) estabelece o diagnóstico da patologia pela presença de osso necrótico exposto ou fístulas que permitam a sondagem óssea na região maxilofacial, persistindo por mais de oito semanas, em indivíduos com histórico de tratamento farmacológico ativo ou prévio por agentes antirreabsortivos, sem antecedentes de radioterapia ou metástases óbvias nos maxilares (Daneshvar et al., 2026; Leizaola-Cardesa et al., 2026). Os bisfosfonatos de alta potência, tais como o ácido zoledrônico, bem como os anticorpos monoclonais inibidores do RANKL, como o denosumabe, destacam-se como os principais fármacos associados à ocorrência desta complicação, sendo amplamente prescritos em cenários de osteoporose grave e no manejo oncológico de metástases ósseas decorrentes de tumores de mama, próstata ou mieloma múltiplo (Daneshvar et al., 2026; Leizaola-Cardesa et al., 2026; Hum et al., 2026). Embora o desenvolvimento da osteonecrose seja considerado um evento infrequente no tratamento da osteoporose, sua incidência e severidade são significativamente maiores na oncologia, em decorrência de regimes de dosagem acumulada mais intensos e vias de administração predominantemente intravenosas (Soma et al., 2022; Dalle Carbonare et al., 2021).

3

A etiologia e os mecanismos patofisiológicos da MRONJ permanecem de caráter multifatorial e incompletamente elucidados na literatura médica (Leizaola-Cardesa et al., 2026; Hum et al., 2026). As principais correntes científicas apontam para uma sinergia patogênica caracterizada pela supressão profunda da remodelação e turnover ósseo decorrente da inibição funcional e apoptose de osteoclastos, pelo comprometimento da angiogênese local e pela persistência de processos inflamatórios e infecciosos na cavidade oral (Daneshvar et al., 2026; Lorenzo-Pouso et al., 2018; Hum et al., 2026). Nesse contexto, traumas mecânicos locais decorrentes de procedimentos de cirurgia oral invasiva, com destaque para as extrações dentárias, associados à presença de doenças periodontais ativas ou contaminação por patógenos orais oportunistas, atuam como os gatilhos locais decisivos para o insucesso do reparo da mucosa alveolar e consequente deiscência com exposição do tecido ósseo alveolar (Soma et al., 2022; Tsao et al., 2013; Hum et al., 2026).

Entre as vias regulatórias de natureza sistêmica com repercussões diretas no tecido esquelético maxilofacial, a vitamina D tem assumido um papel de crescente interesse, atuando de maneira direta na modulação das respostas imunológicas locais, na regulação da remodelação e na manutenção da homeostase mineral do cálcio e do fosfato (Daneshvar et al., 2026; Hum et al., 2026). A forma ativa deste secosteroide ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) exerce influência epigenética e celular no remodelamento ósseo por meio do receptor de vitamina D (VDR) em linhagens de osteoblastos, regulando positivamente a via RANKL/OPG e, por conseguinte, a diferenciação osteoclástica (Daneshvar et al., 2026; Lorenzo-Pouso et al., 2018). Adicionalmente, a vitamina D atua de forma decisiva na integridade das barreiras epiteliais mucosas e no perfil de citocinas inflamatórias orais, limitando a ocorrência de respostas hiperinflamatórias destrutivas locais após traumas mecânicos ou infecções bacterianas alveolares (Soma et al., 2022; Lorenzo-Pouso et al., 2018).

Em situações de hipovitaminose D, a redução da absorção intestinal de cálcio estimula a secreção do paratormônio (PTH), desencadeando um quadro de hiperparatireoidismo secundário compensatório e promovendo o surgimento de distúrbios crônicos de mineralização óssea, como a osteomalácia (Dalle Carbonare et al., 2021; Lorenzo-Pouso et al., 2018). Postula-se que esse comprometimento silencioso na qualidade da matriz mineral extracelular atue como um elemento facilitador preexistente que, associado ao bloqueio celular da remodelação óssea imposto pelos antirreabsortivos, impede a resposta cicatricial alveolar adequada diante do trauma cirúrgico (Dalle Carbonare et al., 2021; Hum et al., 2026). Contudo, persistem divergências significativas na literatura clínica sobre a utilidade diagnóstica deste biomarcador, uma vez que estudos epidemiológicos baseados exclusivamente em dosagens séricas retrospectivas de 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$] realizadas pós-diagnóstico falham em reportar diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos com MRONJ e controles expostos, contrastando com dados prospectivos e modelos animais que sugerem um valor protetor crucial para o status pré-operatório da vitamina (Daneshvar et al., 2026; Leizaola-Cardesa et al., 2026).

Considerando a complexidade patogênica da doença e as divergências científicas encontradas quanto à relevância diagnóstica e prognóstica dos níveis de vitamina D medidos pós-diagnóstico, torna-se fundamental mapear de maneira robusta os dados publicados na literatura acadêmica. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática de estudos

clínicos e translacionais para avaliar a associação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos.

MÉTODOS

2.1. Desenho do Estudo e Registro do Protocolo

Esta revisão sistemática será estruturada e conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page et al., 2021).

2.2. Critérios de Elegibilidade (Estratégia PECO)

A formulação da pergunta norteadora e os critérios de elegibilidade foram definidos com base no acrônimo PECO. A População (P) engloba pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com histórico ou uso atual de terapia antirreabsortiva (ex: bisfosfonatos, denosumabe) e/ou antiangiogênica, diagnosticados com Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ) pelos critérios da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons - AAOMS (Ruggiero et al., 2022), ou em risco de desenvolvê-la. A Exposição (E) consiste na deficiência ou insuficiência documentada dos níveis séricos de vitamina D (25-hidroxivitamina D) nesses indivíduos, tendo como Comparador (C) pacientes submetidos à mesma terapia medicamentosa, mas com níveis séricos suficientes (normais) do hormônio. O Desfecho (O) busca analisar a associação entre esses níveis de vitamina D e o desenvolvimento, prevalência ou estadiamento da MRONJ.

Foram adotados como critérios de exclusão: estudos envolvendo pacientes pediátricos, histórico de radioterapia em cabeça e pescoço (osteorradiationecrose), metástases maxilares, doença de Paget, além de estudos *in vitro*, modelos animais, relatos de caso, cartas ao editor e revisões de literatura.

2.3. Fontes de Informação e Estratégia de Busca

Uma busca sistemática e abrangente será realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Google Acadêmico, Web of Science, e BVS LILACS. A busca por literatura cinzenta (*grey literature*) incluirá o *ProQuest Dissertations & Theses*, *OpenGrey* e os 100 primeiros resultados do *Google Scholar*. Não serão aplicadas restrições quanto

ao idioma ou ao ano de publicação. A busca e coleta de dados ocorreu entre 10 de março a 24 de julho de 2026.

A sintaxe de busca combinará termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), Emtree e palavras-chave em texto livre, adaptadas para cada base, interligadas pelos operadores booleanos (AND, OR). A estratégia incluiu termos como "*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*", "*Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw*", "*Vitamin D*", "*25-Hydroxyvitamin D*" e "*Vitamin D Deficiency*". A equação de busca primária estruturou-se da seguinte forma: ("*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*" OR "*Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw*") AND ("*Vitamin D*" OR "*25-Hydroxyvitamin D*" OR "*Vitamin D Deficiency*"), sendo esta estratégia devidamente adaptada às especificidades sintáticas de cada base de dados consultada.

2.4. Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Os registros recuperados serão exportados para o gerenciador de referências EndNote para a remoção de duplicatas e, em seguida, transferidos para o aplicativo web Rayyan (Ouzzani et al., 2016). O processo de seleção ocorrerá em duas etapas independentes por quatro pesquisadores, consistindo inicialmente na leitura de títulos e resumos para exclusão de artigos que não atendam aos critérios de elegibilidade, seguida pela leitura na íntegra dos textos selecionados na primeira fase para confirmação da inclusão.

6

Divergências serão resolvidas por consenso ou mediante a deliberação de um quinto revisor sênior. A extração de dados será realizada em planilhas eletrônicas, contemplando: características do estudo (autores, ano, país, desenho), características da amostra (tamanho, idade, sexo, doença de base, medicamento em uso), métodos analíticos de aferição da vitamina D, valores séricos obtidos, incidência/estadiamento da MRONJ e principais conclusões.

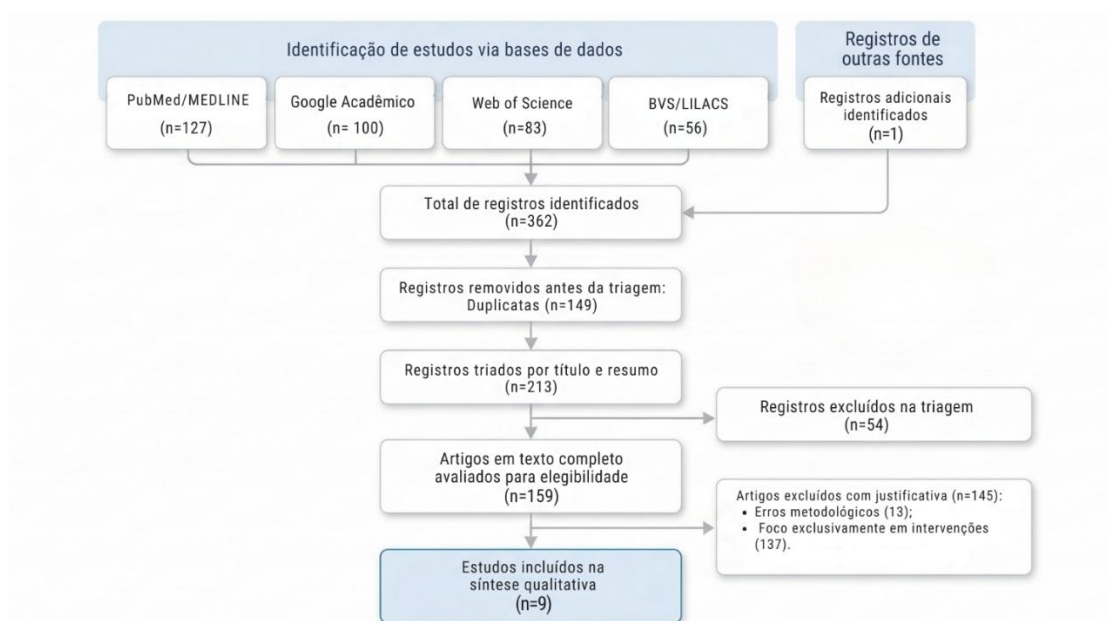
2.5. Avaliação do Risco de Viés

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos observacionais incluídos serão avaliados de forma independente utilizando as ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de coorte e caso-controle, ou a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Os domínios avaliados incluirão a comparabilidade dos grupos, os métodos de mensuração da exposição (vitamina D) e a identificação precisa do desfecho (MRONJ).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática nas bases de dados e fontes de literatura cinzenta identificou inicialmente 362 registros. Após a remoção das duplicatas e a aplicação dos critérios de elegibilidade durante as etapas de triagem por títulos e resumos e avaliação dos textos completos, foram incluídos 9 estudos na síntese qualitativa. Os estudos selecionados compreenderam diferentes delineamentos e populações expostas principalmente a terapias antirreabsortivas, com avaliação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e sua possível relação com o desenvolvimento, ocorrência ou características clínicas da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). A síntese das evidências clínicas e experimentais encontra-se apresentada nas Tabelas 1 e 2, enquanto a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos é apresentada nos Quadros 1 e 2.

Figura 1. Fluxograma de busca e inclusão dos estudos.



Fonte: Autores, 2026.

Tabela 1: Síntese de Evidências Clínicas em Humanos

Estudo (Autor, Ano)	Desenho e População	Momento da Coleta	Níveis de 25(OH)D (Casos vs. Controles)	Principais Resultados Estatísticos	Relevância Clínica para a MRONJ
Maracineanu et al. (2026)	Coorte retrospectiva com 61 pacientes oncológicos	Pré-operatório imediato (antes da exodontia).	Casos (desenvolveram MRONJ): 22,16 ± 6,85 µg/L Contr	Diferença significativa (p = 0,001). Deficiência de vitamina D (<30 µg/L) foi	A dosagem pré-operatória é um preditor robusto de risco. A deficiência de vitamina D

	sob terapia antirreabsorção submetidos a exodontia.		oles (cicatrização fisiológica): $31,35 \pm 10,59 \mu\text{g/L}$	preditor independente de risco: OR ajustado = 8,74 (IC 95%, 1,96–39,03; $p = 0,005$); OR bruto = 6,32 ($p = 0,006$).	antes da cirurgia sabota o processo regenerativo ósseo sob ação de antirreabsorção.
Hum et al. (2026)	Estudo clínico retrospectivo com 72 pacientes diagnosticados com MRONJ, com foco no sítio anatômico.	Pós-diagnóstico (momento da internação/avaliação clínica).	Acometimento Mandibular ($n=46$): $25,4 \pm 6,6 \mu\text{g/L}$ Acometimento Maxilar ($n=26$): $28,7 \pm 6,5 \mu\text{g/L}$	Diferença estatisticamente significativa entre sítios anatômicos ($p = 0,046$). Níveis mais altos de vitamina D reduziram a chance de envolvimento mandibular: OR = 0,912 (IC 95%, 0,834–0,998; $p = 0,044$).	A hipovitaminose D correlaciona-se com a vulnerabilidade regional. Níveis séricos mais baixos estão associados de forma independente à ocorrência de lesões na mandíbula devido à sua densidade e padrão vascular cortical.
Heim et al. (2017)	Estudo comparativo com 63 pacientes expostos a bisfosfonatos (45 com necrose estágio 2 e 18 controles saudáveis pós-extração).	Pós-diagnóstico (com exposição óssea ativa no grupo caso).	Casos (estágio 2 / eb+): 20,49 ng/mL Controles (sem necrose / eb-): 29,5 ng/mL	Diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0224$). Cálcio sérico também significativamente menor nos casos (2,175 vs. 2,25 mmol/L; $p = 0,032$).	A deficiência severa de vitamina D e cálcio está associada à gravidade clínica da MRONJ. A hipocalcemia relativa sugere um estado de hiperparatireoidismo secundário compensatório.
Daneshvar et al. (2026)	Revisão sistemática e meta-análise de 6 estudos observacionais (184 casos de MRONJ e 175 controles expostos).	Pós-diagnóstico (coletas tardias após estabelecimento da lesão).	Casos (MRONJ): $33,16 \pm 4,27 \text{ ng/mL}$ Controles (sem MRONJ): $36,86 \pm 5,02 \text{ ng/mL}$	Diferença não significativa: SMD = -0,06 (IC 95%, -0,51 a 0,39; $p = 0,79$). Exclusão de outliers reduziu a heterogeneidade para 0% (SMD ajustada = -0,11; $p = 0,41$). A duração da terapia moderou os níveis de vitamina D ($\beta = -0,059$; $p = 0,001$).	Dosagens retrospectivas pós-diagnóstico perdem o valor preditivo. Fatores de confusão (como dor, restrição dietética e suporte nutricional tardio) equalizam as concentrações séricas após a patologia estar estabelecida.
Leizaola-Cardesa et al. (2026)	Estudo caso-controle retrospectivo com 85 pacientes (25 casos de MRONJ e 60 controles sob terapia	Pós-diagnóstico (avaliação tardia).	Casos (MRONJ): $37 \pm 21 \text{ ng/mL}$ Controles (sem MRONJ): $31 \pm 25 \text{ ng/mL}$	Diferença não significativa ($p = 0,08$). Níveis de paratormônio (55 vs. 52 pg/mL; $p = 0,81$) e cálcio ($p = 0,76$) também foram semelhantes entre os grupos.	A prevalência de hipovitaminose D é generalizada (56,4%), sugerindo que o status de vitamina D pós-diagnóstico isolado não diferencia casos de controles,

	antirreabsorção).				embora a falta de suplementação seja mais comum em casos (40% vs. 20%).
Thumbig et al. (2016)	Estudo retrospectivo com 73 pacientes oncológicos (25 casos de MRONJ e 48 controles) sob "drug holiday" médio de 11,4 meses.	Pós-descontinuação farmacológica / Pós-diagnóstico.	Casos (MRONJ): $38 \pm 6 \mu\text{g/L}$ Controles (sem MRONJ): $31 \pm 10 \mu\text{g/L}$	Diferença não estatisticamente significativa ($p = 0,16$).	A suspensão temporária da medicação não altera a relação do biomarcador. O longo tempo de meia-vida esquelética dos bisfosfonatos mantém o turnover suprimido independentemente de variações tardias da vitamina D.
Tsao et al. (2013)	Estudo de coorte com 63 pacientes oncológicos (22 casos de osteonecrose e 41 controles expostos).	Pós-diagnóstico (coleta retrospectiva).	Casos (MRONJ): $65,8 \pm 23,8 \text{ ng/mL}$ Controles (sem MRONJ): $65,7 \pm 26,3 \text{ ng/mL}$	Sem diferença significativa (OR ajustado = 0,99; $p > 0,05$).	Níveis séricos médios altos e homogêneos pós-diagnóstico decorrentes de regimes rigorosos de suplementação oncológica mascararam diferenças basais que poderiam ter atuado no momento do gatilho cirúrgico.

Fonte: Autores, 2026.

Tabela 2: Síntese de Evidências Experimentais e Modelos Animais

Estudo (Autor, Ano)	Modelo Animal e Protocolo	Intervenção / Status de Vitamina D	Taxa de Prevalência de Osteonecrose	Mecanismo Fisiopatológico Identificado
Hokugo et al. (2010)	Ratos submetidos a tratamento com ácido zoledrônico (ZA) intravenoso e extração cirúrgica de molar superior.	Associação sinérgica de ZA + trauma exodôntico + indução ativa de deficiência de vitamina D.	66,7% no grupo deficiente contra 14,3% no grupo tratado com ZA sob dieta normal de vitamina D ($p < 0,05$).	Comprometimento da imunidade inata oral. Desenvolvimento de sequestros ósseos volumosos com 90% de infecção secundária por <i>Actinomyces</i> , 60% de hiperplasia pseudoepiteliomatosa (PEH) e apoptose de osteócitos peri-alveolares ($92,70 \pm 12,08\%$).
Soma et al. (2022)	Camundongos sob terapia contínua com ácido zoledrônico (ZA) submetidos a extração dentária.	Coadministração profilática de análogos ativos da vitamina D: eldecálcitol (ED71) ou calcitriol	Prevenção robusta e estatisticamente significativa da instalação física da necrose óssea ($p < 0,001$).	Inibição da tempestade de citocinas inflamatórias. A vitamina D atuou na modulação imunológica local (regulando as vias de sinalização Th1/Th2), reduzindo drasticamente a

		($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) sem interrupção do ZA.		apoptose de osteócitos e osteoclastos pós-cirúrgicos e preservando a cicatrização da mucosa.
--	--	--	--	--

Fonte: Autores, 2026.

Quadro 1: Avaliação da Qualidade Metodológica (Newcastle-Ottawa Scale - NOS)

Aplicável aos estudos de coorte e caso-controle humanos

Estudo (Autor, Ano)	Desenho Clínico	Seleção (Máx. 4★)	Comparabilidade (Máx. 2★)	Exposição / Desfecho (Máx. 3★)	Pontuação Total (Estrelas)	Classificação de Qualidade
Tsao et al. (2013)	Caso-Controle	★★★	★★	★★	7 / 9	Alta Qualidade
Maracineanu et al. (2026)	Coorte Retrospectiva	★★★	★★	★	6 / 9	Qualidade Moderada
Leizaola-Cardesa et al. (2026)	Caso-Controle	★★★	★	★★	6 / 9	Qualidade Moderada
Thumbigere-Math et al. (2016)	Caso-Controle	★★	★	★★	5 / 9	Qualidade Moderada
Heim et al. (2017)	Caso-Controle	★★	(o)	★★	4 / 9	Qualidade Moderada

Fonte: Autores, 2026.

10

Quadro 2: Avaliação Crítica por Ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI)

Aplicável a desenhos transversais analíticos e revisões sistemáticas

Estudo (Autor, Ano)	Desenho Clínico	Ferramenta JBI Aplicada	CrITÉRIOS Atendidos (Sim / Total)	Principais Limitações Metodológicas Identificadas	Classificação JBI
Hum et al. (2026)	Transversal Analítico (Retrospectivo)	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies	6 / 8	Ausência de grupo controle sem MRONJ (comparação intra-grupo entre sítio mandibular vs. maxilar); risco de viés de seleção por registros retrospectivos.	Qualidade Moderada
Daneshvar et al. (2026)	Revisão Sistemática e Meta-análise	JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews	10 / 11	Grau de certeza geral das evidências primárias muito baixo (classificado pelo GRADE), devido a limitações inerentes aos estudos observacionais originais.	

Fonte: Autores, 2026.

As discrepâncias metodológicas observadas entre a ausência de significância estatística nas análises retrospectivas de vitamina D pós-diagnóstico e a forte relação preditiva demonstrada em estudos pré-operatórios evidenciam a importância crítica do momento da coleta bioquímica para a utilidade clínica deste marcador (Daneshvar et al., 2026). As análises retrospectivas agregadas de 25(OH)D que utilizam coletas tardias pós-diagnóstico sofrem com severos fatores de confusão decorrentes do viés de causalidade reversa, visto que as próprias consequências da patologia consolidada — como dor mandibular persistente, infecções secundárias ativas, restrições dietéticas severas pela dificuldade de mastigação e isolamento domiciliar por debilidade geral — reduzem drasticamente as concentrações de vitamina D em curto prazo, obliterando qualquer diferença original frente ao grupo controle (Daneshvar et al., 2026; Leizaola-Cardesa et al., 2026). Em contrapartida, a avaliação pré-operatória direta realizada antes de exodontias planejadas fornece um retrato fidedigno do potencial metabólico do paciente para cicatrizar o osso alveolar exposto, revelando que a deficiência vitamínica atua como um fator predisponente que sabota o processo de reparação tecidual sob o efeito de antirreabsortivos (Maracineanu et al., 2026).

Do ponto de vista fisiopatológico, sugere-se que a hipovitaminose D crônica atue promovendo um quadro de osteomalácia oculta e defeitos de mineralização localizados na matriz extracelular (Dalle Carbonare et al., 2021). Seções histológicas de biópsias de pacientes acometidos por osteonecrose ilustram um padrão patológico composto por acúmulo desproporcional de osteoide não mineralizado e deposição aberrante de osso primário desorganizado (woven bone), indicativos de falha na homeostase mineral (Dalle Carbonare et al., 2021). A supressão profunda e prolongada da atividade reabsortiva mediada por bisfosfonatos e denosumabe impede a remodelação necessária para remover essa matriz mineral mal estruturada (Dalle Carbonare et al., 2021). Como consequência, a deficiência crônica de vitamina D desencadeia um aumento compensatório do paratormônio por hiperparatireoidismo secundário, induzindo reabsorção generalizada e fragilização das corticais maxilofaciais, o que prepara o terreno ósseo para a necrose após o trauma cirúrgico (Lorenzo-Pouso et al., 2018).

As diferenças de suscetibilidade regional observadas entre a maxila e a mandíbula encontram explicações na densidade cortical proeminente e na natureza vascular terminal da mandíbula (Hum et al., 2026; Maracineanu et al., 2026). A mandíbula, composta de osso predominantemente denso e com irrigação sanguínea terminal centrípeta, exhibe limitações intrínsecas de circulação colateral que a tornam vulnerável a isquemias, enquanto a maxila se

beneficia de uma matriz altamente trabecular e de rica vascularização colateral (Hum et al., 2026; Maracineanu et al., 2026). Nesse contexto, níveis baixos de vitamina D reduzem a qualidade mineral e a integridade microvascular mandibular, de modo que a cirurgia extrativa desencadeia um estresse isquêmico severo que não pode ser compensado localmente se as dosagens do secosteroide estiverem deficientes (Heim et al., 2017; Hum et al., 2026).

Os estudos de biologia molecular em modelos animais atestam que a vitamina D não desempenha apenas funções minerais, mas atua como um regulador hormonal fundamental da imunidade inata da mucosa oral (Soma et al., 2022). A coadministração de zoledronato e a deficiência severa de vitamina D induzem uma resposta imune aberrante caracterizada por uma "tempestade de citocinas inflamatórias" local e apoptose em massa de osteócitos e osteoclastos peri-alveolares (Soma et al., 2022). Esse microambiente inflamatório crônico destrói a barreira mucosa e propicia a proliferação bacteriana por patógenos anaeróbios oportunistas como o *Actinomyces*, resultando em osteomielite progressiva, sequestros ósseos persistentes e hiperplasia pseudoepiteliomatosa (Hokugo et al., 2010). Enquanto a reposição de vitamina D após a consolidação da exposição óssea possui pouca utilidade clínica devido à irreversibilidade da necrose mineral estabelecida, os esquemas profiláticos de suplementação iniciados preventivamente antes da intervenção cirúrgica são altamente eficazes em modular essas respostas inflamatórias e reduzir a incidência e gravidade de MRONJ (Maracineanu et al., 2026; Michalak et al., 2025). Esses resultados dão forte suporte para que a triagem bioquímica preventiva e a correção agressiva da hipovitaminose D sejam elevadas a protocolos de rotina pré-operatória, com relevância clínica comparável à própria antibioticoterapia profilática (Dalle Carbonare et al., 2021; Maracineanu et al., 2026).

A importância sistêmica da regulação mediada pela vitamina D na cavidade oral estende-se para além do alvéolo pós-exodontia, alcançando outras condições crônicas do sistema estomatognático, como os distúrbios temporomandibulares (DTM), onde o secosteroide atua ativamente na modulação da dor, inflamação e regeneração de tecidos articulares e musculares (Cançado et al., 2025). Essa amplitude terapêutica e imunológica reforça que a hipovitaminose D compromete de forma generalizada a integridade maxilofacial, justificando a necessidade de protocolos rígidos de triagem e suplementação pré-operatória (Cançado et al., 2025). No entanto, nos cenários em que os esforços preventivos falham e a osteonecrose se estabelece de forma severa, torna-se imprescindível associar a correção metabólica sistêmica às diretrizes contemporâneas de manejo cirúrgico, as quais preconizam abordagens individualizadas — como

desbridamentos conservadores, sequestrectomias e ressecções ósseas planejadas — para controlar focos de infecção ativa e reestabelecer a integridade do mucoperiósteo maxilofaxial (Cunha et al., 2026).

CONCLUSÃO

A associação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos apresenta um caráter dependente do momento da avaliação bioquímica. Isso revela que a dosagem sérica tardia, realizada pós-diagnóstico, perde seu valor clínico preditivo, ao passo que a insuficiência vitamínica identificada no período pré-operatório imediato atua como um fator de risco independente e altamente significativo para o insucesso da cicatrização. As evidências biológicas e translacionais consolidam o entendimento de que o status fisiológico adequado deste secosteroide é indispensável para modular a imunidade inata oral, conter a tempestade de citocinas inflamatórias locais e evitar a apoptose em massa de osteócitos e osteoclastos peri-alveolares frente ao trauma cirúrgico sob o efeito de fármacos antirreabsortivos.

Ademais, a hipovitaminose D crônica correlaciona-se de forma direta com uma maior vulnerabilidade e acometimento preferencial da mandíbula, o que se justifica pelas características intrínsecas de alta densidade cortical e suprimento vascular terminal deste sítio anatômico frente à maxila. Diante do exposto, conclui-se que a triagem bioquímica de rotina e a consequente correção profilática dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D para patamares ideais, superiores a 30 µg/L, devem ser sistematicamente instituídas antes da realização de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes sob terapia com bisfosfonatos ou denosumabe, apresentando uma relevância clínica preventiva comparável à própria antibioticoterapia profilática. Por fim, ressalta-se a necessidade premente de novos ensaios clínicos prospectivos, randomizados e multicêntricos para validar a eficácia direta de protocolos de suplementação padronizados na redução da incidência e da gravidade da osteonecrose na prática clínica.

REFERÊNCIAS

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, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n5p100-112. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5725>.

CUNHA, F. N. DE L. et al. ESTRATÉGIAS DE MANEJO CIRÚRGICO NA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS (MRONJ). RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218, v. 7, n. 5, p. e758034, 7 maio 2026.

DALLE CARBONARE, L.; MOTTES, M.; VALENTI, M. T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 561, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020561>.

DANESHVAR, A. et al. Serum vitamin D Levels in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, v. 26, n. 1, p. 1040, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12903-026-08303-9>.

HEIM, N. et al. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, v. 45, n. 12, p. 2068–2074, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.09.022>.

HOKUGO, A. et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 25, n. 6, p. 1337–1349, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>.

HUM, I. M. et al. Clinical Characteristics and Serum Vitamin D Levels in Patients with MRONJ Associated with Antiresorptive Therapy: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*, v. 62, p. 1394, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina62081394>.

LEIZAOLA-CARDESA, I. O. et al. Serum PTH, vitamin D, and calcium levels in patients with medicationrelated osteonecrosis of the jaw: A case-control study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 127, p. 102806, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2026.102806>.

LORENZO-POUSO, A. I. et al. Vitamin D supplementation: Hypothetical effect on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medical Hypotheses*, v. 116, p. 79–83, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.023>.

MARACINEANU, R. et al. Preoperative Vitamin D as Predictor of MRONJ: A Retrospective Multivariate Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 15, p. 1712, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm15051712>.

MICHALAK, F.; DOMINIAK, M.; KIRYK, J.; POPECKI, P.; KUBICKI, D.; MATYS, J. The Influence of Vitamin D Levels and Supplementation on the Treatment of Patients Affected by MRONJ. *Applied Sciences*, v. 15, n. 2, p. 670, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app15020670>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, M. J.; MOHER, D.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n160, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; AGHALOO, T.; CARLSON, E. R.; WARD, B. B.; KADEMANI, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.

SOMA, T. et al. Active vitamin D analogue prevents medication-related osteonecrosis of the jaw in mice. *Scientific Reports*, v. 12, p. 1-13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03966-6>.

THUMBIGERE-MATH, V. et al. Serum Markers of Bone Turnover and Angiogenesis in Patients With Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Discontinuation of Long-Term Intravenous Bisphosphonate Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 74, n. 4, p. 738-746, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.09.028>.

TSAO, C. et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 71, n. 8, p. 1360-1366, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>.