

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS ANTIRREABSORPTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

OSTEONECROSIS OF THE JAW ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIRESORPTIVE AND ANTIANGIOGENIC DRUGS: A SYSTEMATIC REVIEW

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA AL USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS Y ANTIANGIOGÉNICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Marco Antônio Franco Cançado¹

Tereza Regina Péres Vaz²

Renara Amorim Rodrigues Silva³

Mozar Andrade Mota Neto⁴

Kátia Cristina Albuquerque⁵

Damián Marco Bertiz Loza⁶

Jerônimo de Faria Vidal⁷

RESUMO: **Introdução:** A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma complicação grave associada ao uso de antirreabsortivos ósseos e agentes antineoplásicos, exigindo contínua investigação de seus fatores de risco e condutas. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico, os fatores de risco farmacológicos, sistêmicos e locais, a distribuição anatômica, a prevenção e a eficácia das abordagens terapêuticas na cura da lesão. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática conduzida segundo as diretrizes PRISMA, na qual foram incluídos 12 estudos avaliados quanto ao risco de viés pelas ferramentas *Joanna Briggs Institute* e *Cochrane Risk of Bias 2*. **Resultados:** Denosumabe e bisfosfonatos estiveram presentes em 91,7% dos artigos cada; a associação de inibidores de CDK4/6 (abemaciclib) ao denosumabe no câncer de mama metastático aumentou a incidência de MRONJ de 6,6% para 13,7% e antecipou o aparecimento das lesões, enquanto a terapia sequencial (bisfosfonatos seguidos por denosumabe) elevou o risco em 2,62 vezes. Observou-se predileção pelo sexo feminino, faixas etárias de meia-idade e idosas, e localização mandibular em 70,5% das lesões; a extração dentária foi o principal gatilho local (83,3%), seguida por doença periodontal (66,7%) e trauma protético (50,0%), além de cantiléveres em implantes ampliarem o risco de necrose peri-implantar. Protocolos odontológicos preventivos intensivos reduziram a incidência de necrose de 13,9% para 2,3%, ao passo que no tratamento da doença instalada a cirurgia ressectiva extensiva (83,3% de cura) e a cirurgia assistida por laser Er:YAG (85,7% de cicatrização mucosa) superaram o manejo conservador isolado. **Conclusão:** A MRONJ é um evento multifatorial potencializado por terapias antineoplásicas combinadas, sendo a adequação bucal preventiva e a abordagem cirúrgica ressectiva com tecnologias adjuvantes as estratégias de maior eficácia clínica, o que reforça a necessidade de integração entre a oncologia e a odontologia.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos. Denosumabe. Inibidores de CDK4/6. Bisfosfonatos. Cirurgia Bucal.

¹Graduando em medicina. Cirurgião-dentista. Mestre em Ciências da Saúde, UniCEUB, Brasília/DF.

²Doutoranda em Ortodontia Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas-SP, Campinas- SP.

³Graduação em Odontologia, Centro Universitário Uninovafapi – Afya Teresina-PI.

⁴Mestre. Universidade evangélica de Goiás - UniEvangélica Anápolis – Goiás.

⁵Mestranda em Odontologia pela, Especialista em Implantodontia pela ABO regional ABC (São Caetano do Sul/ SP) Odontologia. UMC Universidade de Mogi DAS CRUZES. Mogi das Cruzes/ SP.

⁶Maestria. Cirujano dentista e médico cirujano, Universidad Privada Franz Tamayo (UNIFRANZ) El Alto, Bolivia.

⁷ Pós-graduação, Master, Odontologia, Universidade Vale do Rio Doce Governador Valadares/ Minas Gerais.

ABSTRACT: Background: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe adverse event associated with antiresorptive bone therapies and antineoplastic agents, requiring ongoing evaluation of its risk factors and clinical management. **Objective:** To assess the epidemiological profile, pharmacological, systemic, and local risk factors, anatomical distribution, preventive strategies, and therapeutic efficacy regarding MRONJ resolution. **Methods:** This study was conducted as a systematic review following PRISMA guidelines, selecting 12 studies evaluated for risk of bias using the Joanna Briggs Institute and Cochrane RoB 2 tools. **Results:** Denosumab and bisphosphonates were analyzed in 91.7% of articles each; combining CDK4/6 inhibitors (specifically abemaciclib) with denosumab in metastatic breast cancer increased MRONJ incidence from 6.6% to 13.7% and accelerated onset time, while sequential therapy (bisphosphonates followed by denosumab) elevated necrosis risk 2.62-fold. Demographically, a female predominance and an age concentration in middle-aged and elderly patients were observed, with the mandible accounting for 70.5% of lesions; tooth extraction was the primary local trigger (83.3% of studies), followed by periodontal disease (66.7%) and denture trauma (50.0%), while prosthetic cantilever extensions increased peri-implant necrosis. Intensive preventive dental protocols reduced MRONJ incidence from 13.9% to 2.3%, whereas regarding established disease management, extensive surgical resection (83.3% cure rate) and Er:YAG laser-assisted surgery (85.7% mucosal healing) yielded superior outcomes compared to conservative therapy alone. **Conclusion:** MRONJ is a multifactorial condition amplified by combined oncological regimens, with intensive preventive oral care and surgical resection enhanced by adjuvant technologies representing the most effective clinical strategies, highlighting the essential interdisciplinary collaboration between oncology and dentistry.

Keywords: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Denosumab. CDK4/6 Inhibitors. Bisphosphonates. Oral Surgery.

RESUMEN: Introducción: La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) es una complicación grave asociada al uso de antirresortivos óseos y agentes antineoplásicos, exigiendo una continua investigación de sus factores de riesgo y manejo clínico. **Objetivo:** Evaluar el perfil epidemiológico, los factores de riesgo farmacológicos, sistémicos y locales, la distribución anatómica, la prevención y la eficacia de los abordajes terapéuticos en la curación de la lesión. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática llevada a cabo según las directrices PRISMA, en la que se incluyeron 12 estudios evaluados en cuanto al riesgo de sesgo mediante las herramientas del *Joanna Briggs Institute* y *Cochrane Risk of Bias 2*. **Resultados:** El denosumab y los bisfosfonatos estuvieron presentes en el 91,7% de los artículos cada uno; la asociación de inhibidores de CDK4/6 (abemaciclib) al denosumab en el cáncer de mama metastásico aumentó la incidencia de MRONJ del 6,6% al 13,7% y adelantó la aparición de las lesiones, mientras que la terapia secuencial (bisfosfonatos seguidos de denosumab) elevó el riesgo en 2,62 veces. Se observó una predilección por el sexo femenino, grupos de edad de mediana edad y avanzada, y localización mandibular en el 70,5% de las lesiones; la extracción dental fue el principal desencadenante local (83,3%), seguida de la enfermedad periodontal (66,7%) y el trauma protésico (50,0%), además de que las extensiones en voladizo (*cantilevers*) en implantes ampliaron el riesgo de necrosis periimplantaria. Los protocolos odontológicos preventivos intensivos redujeron la incidencia de necrosis del 13,9% al 2,3%, mientras que en el tratamiento de la enfermedad establecida la cirugía resectiva extensiva (83,3% de curación) y la cirugía asistida por láser Er:YAG (85,7% de cicatrización mucosa) superaron al manejo conservador aislado. **Conclusión:** La MRONJ es un evento multifactorial potenciado por terapias antineoplásicas combinadas, siendo la adecuación bucal preventiva y el

abordaje quirúrgico resectivo con tecnologías coadyuvantes las estrategias de mayor eficacia clínica, lo que refuerza la necesidad de integración entre la oncología y la odontología.

Palabras clave: Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada con Medicamentos. Denosumab. Inhibidores de CDK4/6. Bisfosfonatos. Cirugía Bucal.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw* – MRONJ) é descrita como uma complicação grave e multifatorial do território maxilofacial, capaz de comprometer de forma substancial a qualidade de vida e a função oral dos pacientes acometidos (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), a caracterização da MRONJ requer a observação simultânea de três parâmetros clínicos: tratamento prévio ou em curso com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; presença de osso exposto ou suscetível de sondagem por meio de fístula intraoral ou extraoral persistente por mais de oito semanas; e ausência de histórico de radioterapia nos ossos maxilares ou de lesão metastática evidente na região maxilofacial (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). O conceito, que se limitava inicialmente à osteonecrose associada exclusivamente aos bisfosfonatos (*Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw* – BRONJ), conforme os primeiros relatos da literatura em 2003, passou por uma atualização terminológica pela AAOMS em 2014 para abranger outros fármacos de ação óssea e vascular, tais como os inibidores do ligante RANK (RANKL) e os agentes antiangiogênicos (AGHALOO; TETRADIS, 2017; ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024).

No âmbito da fisiopatologia, sugere-se que a supressão do remodelamento ósseo e a inibição da angiogênese desempenhem papéis centrais no desenvolvimento das lesões necróticas (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). Os agentes antirreabsortivos compreendem os bisfosfonatos (como o ácido zoledrônico, alendronato e ibandronato) e os anticorpos monoclonais como o denosumabe; enquanto os bisfosfonatos induzem a apoptose dos osteoclastos e se acumulam na matriz mineral, o denosumabe atua inibindo a ligação RANK-RANKL, alterando a diferenciação e a sobrevivência osteoclástica (ALABDALI et al., 2024; ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). Por outro lado, os medicamentos antiangiogênicos — que incluem anticorpos monoclonais anti-VEGF (ex.: bevacizumabe), receptores armadilha de VEGF (ex.: aflibercepte) e inibidores de tirosina quinase (ex.: sunitinibe, cabozantinibe e sorafenibe) — atuam bloqueando a formação de novos vasos

sanguíneos, gerando quadros potenciais de isquemia e hipoperfusão tecidual (FRUTUOSO et al., 2024; ZHAO et al., 2023). Ademais, evidências experimentais e clínicas parecem demonstrar um efeito sinérgico agravante no uso combinado ou sequencial de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas, associando-se a um estadiamento clínico mais avançado (como o estágio 3 da AAOMS), maior proporção de exposição óssea e inibição exacerbada da proliferação e migração de fibroblastos gengivais (ALROWIS et al., 2022; ZHAO et al., 2023). Paralelamente, constata-se a ocorrência ocasional de quadros necróticos semelhantes em pacientes expostos a outros agentes imunomoduladores ou com patologias inflamatórias sistêmicas como a artrite reumatoide (AGHALOO; TETRADIS, 2017; FRUTUOSO et al., 2024).

A incidência da MRONJ parece variar substancialmente em função da indicação terapêutica, da via de administração, da dose acumulada e do tempo de exposição ao medicamento (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). Estimativas apontam que a prevalência é notavelmente mais expressiva em pacientes oncológicos submetidos a regimes intravenosos de bisfosfonatos de alta potência ou denosumabe subcutâneo (podendo atingir taxas entre 1% e 8%), em comparação com pacientes em tratamento para a osteoporose via oral, nos quais os valores variam geralmente entre 0,01% e 0,1% (ALABDALI et al., 2024; ALROWIS et al., 2022; ZHAO et al., 2023). Entre os fatores de risco locais e sistêmicos, a intervenção cirúrgica dentoalveolar — em especial a extração dentária — é apontada como o principal evento desencadeante, estando presente em 45% a 82% dos casos registrados (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). Destaca-se também a influência de infecções pré-existentes (como periodontite e lesões periapicais), do sexo feminino, da idade avançada, da predileção anatômica pela mandíbula (representando cerca de 60% a 75% das lesões) e de comorbidades como o diabetes mellitus e a hipertensão arterial (ALABDALI et al., 2024; ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024).

Apesar dos avanços no conhecimento dos fatores predisponentes, o manejo clínico da MRONJ permanece desafiador e permeado por incertezas quanto à eficácia comparativa de intervenções conservadoras (antissépticos bucais, antibioticoterapia), procedimentos cirúrgicos (desbridamento e sequestrectomia) e terapias adjuvantes não convencionais, tais como a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). Do mesmo modo, a prática da pausa medicamentosa (*drug holiday*) e a adesão aos protocolos de prevenção pré-tratamento mantêm-se como objetos de debate, ressaltando-se que a triagem odontológica prévia e a instrução de higiene oral podem reduzir o risco de desenvolvimento da

lesão em até 50% (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024). No entanto, investigações recentes alertam para taxas alarmantemente baixas na utilização efetiva dessas medidas preventivas em pacientes em terapia oncológica (ALABDALI et al., 2024).

Nesse cenário de multiplicidade de esquemas farmacológicos e de controvérsias na abordagem terapêutica, justifica-se a realização da presente revisão sistemática. O objetivo deste trabalho é sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis relativas à incidência, às características clínico-demográficas, aos fatores de risco e às estratégias de prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, fornecendo subsídios para o aprimoramento da prática clínica e o direcionamento de investigações futuras.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida e estruturada adaptando as diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (PAGE et al., 2021).

Pergunta de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade

5

A formulação da pergunta de pesquisa norteou-se pela estratégia PECO/PICO (MORGAN et al., 2018), definindo a população como pacientes diagnosticados com Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos (OMAM), submetidos à exposição ou intervenção com agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, e/ou drogas antiangiogênicas. O comparador abrangeu a presença ou ausência de grupo controle, enquanto os desfechos avaliados englobaram a incidência, as características clínico-demográficas, os fatores de risco e a eficácia das estratégias de prevenção e tratamento clínico ou cirúrgico.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão os ensaios clínicos, sejam eles randomizados ou não randomizados, bem como os estudos observacionais analíticos e descritivos, englobando coortes, estudos de caso-controle e delineamentos transversais, independentemente de serem de caráter unicêntrico ou multicêntrico. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação.

Por outro lado, foram excluídos os relatos de caso isolados contendo apenas um paciente, estudos cujo foco primário consistia na avaliação de acurácia de testes diagnósticos ou biomarcadores, trabalhos *in vitro* ou em modelos animais, além de revisões de literatura,

editoriais, cartas ao editor e resumos de anais de congresso que não forneciam dados primários extraíveis.

Fontes de Informação e Estratégia de Busca

As buscas bibliográficas sistemáticas foram executadas nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e LILACS, esta última acessada via Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O levantamento das evidências e a busca dos artigos foram realizadas no período compreendido entre 16 de março de 2026 e 10 de agosto de 2026.

A estratégia de busca foi construída combinando termos livres e vocabulário controlado, utilizando os descritores MeSH e DeCS interligados pelos operadores booleanos adequados para cada plataforma.

Para a base PubMed/MEDLINE, utilizou-se a chave: ("osteonecrosis of the jaw"[ti] AND ("antiresorptive"[tiab] OR "antiangiogenic"[tiab] OR "denosumab"[tiab] OR "bisphosphonate"[tiab])).

Para a LILACS, a busca foi adaptada utilizando: ti:("osteonecrosis of the jaw" OR "osteonecrose dos maxilares" OR "osteonecrose da arcada" OR "osteonecrosis de los maxilares") AND tw:("antiresorptive" OR "antirreabsortivo" OR "antirresortivo" OR "antiangiogenic" OR "antiangiogenico" OR "antiangiogénico" OR "denosumab" OR "denosumabe" OR "bisphosphonate" OR "bifosfonato" OR "bisfosfonato").

6

De forma complementar, foi conduzida uma busca manual minuciosa nas listas de referências de todos os artigos incluídos na fase final e em revisões sistemáticas previamente publicadas sobre o tema.

Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Todas as referências recuperadas nas bases de dados foram exportadas para o aplicativo web Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016), utilizado para o gerenciamento das referências e triagem inicial. Os artigos duplicados foram identificados e removidos utilizando a ferramenta de detecção do próprio software. O processo de seleção ocorreu de forma cega e independente por dois revisores calibrados.

A primeira fase consistiu na triagem por meio da leitura de títulos e resumos para a exclusão imediata de trabalhos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Na segunda fase, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para a confirmação definitiva de sua inclusão.

Quaisquer divergências foram resolvidas por meio de discussão para obtenção de consenso, com a consulta a um terceiro revisor quando necessário. A extração dos dados foi realizada utilizando uma planilha eletrônica padronizada, na qual foram tabuladas variáveis referentes à Autoria/Desenho, População/Doença, Medicamento Indutor, Localização, Fatores de Risco e Prevenção/Tratamento.

Avaliação do Risco de Viés e Qualidade Metodológica

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi conduzida de forma independente por dois revisores, utilizando ferramentas específicas de acordo com o delineamento de cada pesquisa.

Para os estudos observacionais, foram aplicadas as ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (MUNN *et al.*, 2015). No caso de ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) da Colaboração Cochrane (STERNE *et al.*, 2019).

Os estudos não foram excluídos com base em sua avaliação de qualidade, mas essas informações foram sintetizadas para determinar a força do corpo de evidências e guiar a discussão crítica dos resultados.

7

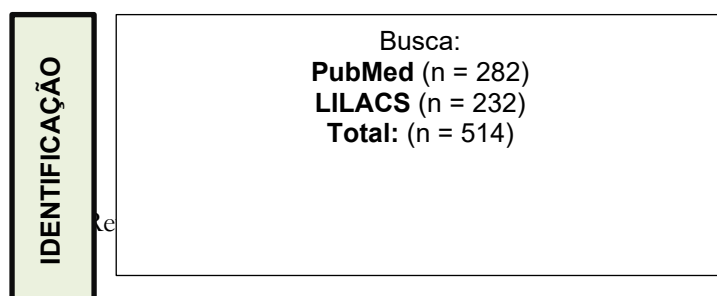
RESULTADOS E DISCUSSÃO

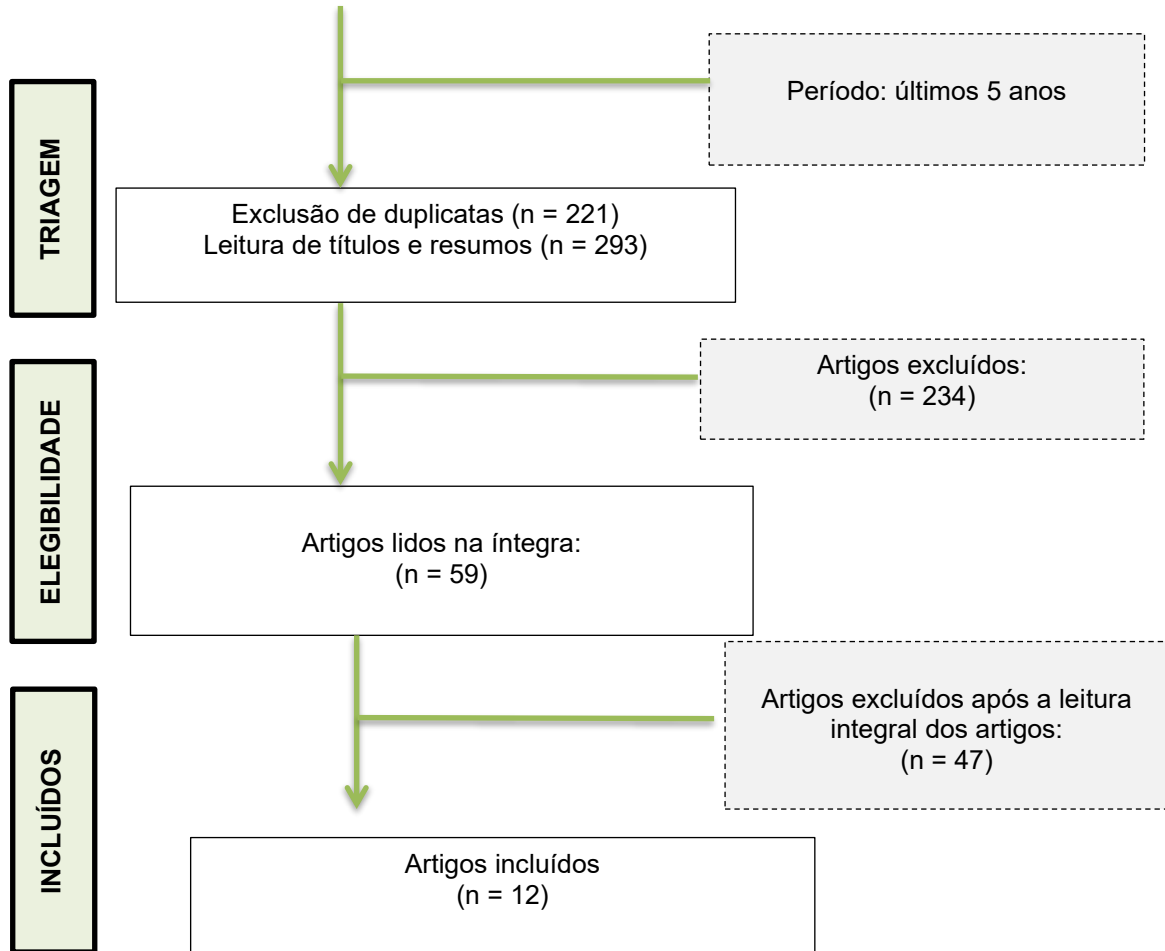
O processo de busca, triagem e seleção das evidências está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1). A aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão final de 12 artigos científicos, publicados entre 2021 e 2026, oriundos da Europa (Espanha, Itália, Áustria e Polônia), Ásia (Taiwan, Japão e Coreia do Sul) e Américas (Brasil e Estados Unidos).

Em relação ao delineamento metodológico, predominaram os estudos observacionais retrospectivos e de coorte, associação genômica ampla (GWAS), um ensaio clínico controlado e randomizado e um estudo transversal do tipo *survey*.

A síntese das características demográficas, clínicas e terapêuticas de todos os artigos incluídos encontra-se apresentada no Quadro 1. A avaliação detalhada da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos selecionados está sumarizada no quadro 2.

Figura 1. Fluxograma de busca e inclusão dos estudos.





Fonte: Autores, 2026.

Quadro 1: Síntese dos estudos incluídos.

Autoria, Ano, País & Desenho	População & Doença de Base	Medicamento Indutor	Localização	Fatores de Risco Identificados	Modalidades de Prevenção / Tratamento
Senín LD et al. (2024) Espanha	100% Mulheres Idade med.: 59 anos Câncer de mama	Denosumab (120mg SC) + Inibidores de CDK4/6 (Abemaciclib,	Região alveolar / Maxilares	• Uso de inibidor de CDK4/6 (Abemaciclib, p=0,0178)	• Acompanhamento odontológico preventivo pré e trans-tratamento • Rigoroso controle de higiene bucal

Observacional retrospectivo multicêntrico N = 215 (21 MRONJ)	avançado/meta estático	Palbociclib, Ribociclib)		• Má higiene bucal e doença periodontal • Próteses inadequadas e trauma/extração	
Liu FC et al. (2023) Taiwan Coorte retrospectiva multicêntrica (PSM 1:1) N = 7.330 analisados	90,2% Mulheres Idade média: ~74 anos Osteoporose	Bisfosfonatos vs. Denosumab (dose baixa); Corticosteroides (>50%)	Ossos maxilares / Maxilofaciais	• Tempo acumulado (>2-3 anos) • Extração dentária e raspagem periodontal • Corticosteroides, diabetes e DRC	• Avaliação odontológica pré-tratamento • Procedimentos conservadores ou cirúrgicos conforme severidade
Miranda CM et al. (2026) Brasil Transversal descritivo (Survey online) N = 100 dentistas	Cirurgiões-Dentistas Avaliação do nível de conhecimento profissional	Bisfosfonatos (orais/IV), Denosumab e Antiangiogênicos	Maxila e Mandíbula	• Extração dentária e BPs IV • Falta de conhecimento dos dentistas sobre prevenção/manejo • Uso prolongado de antirreabsortivos	• Protocolos de prevenção e anamnese detalhada • Colaboração médica-odontológica • Educação continuada de profissionais
Sakamoto Y et al. (2023) Japão Observacional retrospectivo centro único N = 18 com MRONJ	77,8% Mulheres Idade média: 76,2 anos Osteoporose (11) / Câncer (7)	Bisfosfonatos (n=8) e Denosumab alta dose (n=10)	Mandíbula (66,7%) Maxila (33,3%)	• Alta dose de Denosumab (associado a MRONJ sem osteólise no CT) • Doença maligna e diabetes • Corticosteroides	• Manejo conservador local • Cirurgia extensiva/ressecção óssea (apresentou maior taxa de cura, HR=12,23)
Otsuru M et al. (2025) Japão Retrospectivo multicêntrico (19 hospitais) N = 784 com MRONJ	73,6% Mulheres Idade avançada Osteoporose (473) / Câncer (311)	Bisfosfonatos (468), Denosumab (221), Sequencial BP→Denosumab (95)	Mandíbula (72,7%) Maxila (27,3%)	• Denosumab (associado a lesão sem osteólise visível na TC) • Idade avançada e neoplasia maligna • Corticosteroides e ausência de pausa	• Tratamento conservador (antibióticos/irrigação) • Tratamento cirúrgico (sequestrectomia, curetagem, ressecção)
Kim DY et al. (2025) Coreia do Sul	81,3% Mulheres Idade média: 72,8 anos	Antirreabsortivos	Mandíbula (55%)	• Extensão em cantiléver na prótese	• Remoção cirúrgica de

Observacional retrospectivo centro único N = 32 (164 implantes)	Osteoporose / Neoplasia	(Bisfosfonatos e Denosumab)	Maxila (45%)	(OR=30,81, p=0,001) • Força oclusal não-axial • Tempo de antirreabsortivos	implantes/curetagem • Planejamento protético sem cantiléveres e controle de carga
Mauceri R et al. (2026) Itália Coorte comparativa retrospectiva multicêntrica N = 202 (18 MRONJ)	58,9% Mulheres Idade média: 63,3 anos Câncer de mama (95), próstata (55)	Ácido Zoledrônico IV (4mg/mês) + Quimioterapia, esteroides, antiangiogênicos	Maxilares (Maxila/Mandíbula)	• Falta de acompanhamento odontológico contínuo (incidência 13,9% SP vs 2,3% IP) • Periodontite não tratada e extrações	• Protocolo Preventivo Intensivo (IP): adequação bucal pré-ZA, manutenção a cada 4 meses, exames panorâmicos anuais
Bracchi P et al. (2023) Itália Observacional retrospectivo de vida real N = 780 (56 MRONJ)	63,5% Mulheres Idade mediana: 65 anos Câncer de mama (54%), próstata (18%)	Denosumab (120mg SC) + BPs prévios (19%), quimioterapia, antiangiogênicos	Maxilofaciais (Mandíbula/Maxila)	• Extração dentária na terapia (HR=23,40) • Procedimentos invasivos (HR=3,67) • Uso prévio de bisfosfonatos (HR=2,62)	• Triagem/exame odontológico a cada 6 doses de Denosumab • Ozonioterapia, cirurgia e suspensão temporária do fármaco
Yang G et al. (2021) EUA / HGI / ITA Meta-análise GWAS + análise funcional N = 5.008 (444 MRONJ)	Adultos europeus Pacientes oncológicos e osteoporose	Bisfosfonatos IV (zoledronato) e Bisfosfonatos orais (alendronato)	Ossos maxilares	• Suscetibilidade genética (variante rs2736308 em 8p23.1; genes FDFT1/CTSB/BLK, OR=2,74) • Idade avançada e infecção local	• Medicina de precisão para estratificação de risco genético pré-tratamento • Controle de focos infecciosos
Yasui T et al. (2023) Japão Observacional retrospectivo centro único N = 59 (73 lesões)	Idade mediana: 78 anos Câncer (45 lesões) / Osteoporose (28 lesões)	Bisfosfonatos (49), Denosumab (16), BP→Denosumab (8); quimioterapia, esteroides	Mandíbula (53,4%) Maxila (46,6%)	• Esclerose pura sem sequestro na TC inicial • Uso concomitante de quimioterapia (HR=0,30 para cura) • Corticosteroides	• Manejo conservador (higiene local, bochechos e irrigação) • Sequestrectomia limitada a fragmentos desprendidos/móveis
Brunner C et al. (2024) Áustria	100% Mulheres Idade mediana: ~61,8 anos	Denosumab isolado, Bisfosfonatos IV e Sequencial	Ossos maxilares	• Denosumab isolado (OR=18,8) ou sequencial	• Avaliação odontológica e saneamento bucal prévio obrigatórios

Retrospectivo multicêntrico populacional N = 639 (56 MRONJ)	Câncer de mama com metástase óssea	BP→Denosumab	(OR=17,8) vs BPs isolados	• Duração prolongada e alta frequência mensal • Acompanhamento regular e conduta cirúrgica/conservadora
Michalak F et al. (2026) Polônia	Maioria mulheres (2:1) Idosos Câncer avançado / Osteoporose	Bisfosfonatos (IV/orais), Denosumab e Antiangiogênicos	Mandíbula e Maxila	• Bisfosfonatos IV em oncologia • Falha na cicatrização pós-procedimentos convencionais • Necrose e infecção • Cirurgia assistida por Laser Er:YAG (fotobiomodulação e debridamento a laser) • Proporcionou menor dor e cicatrização acelerada
Ensaio clínico controlado e randomizado (RCT) N = 65 completaram				

Fonte: Autores, 2026.

Quadro 2: Avaliação da Qualidade Metodológica

Estudo / Autoria	Delineamento	Ferramenta	Pontuação	Risco de Viés	Observações Metodológicas
Senín LD et al. (2024)	Observacional Retrospectivo	JBÍ (Coorte)	9/11 (81,8%)	Baixo Risco	Grupos expostos bem definidos; ajuste multivariado para abemaciclib e higiene.
Liu FC et al. (2023)	Coorte Retrospectivo	JBÍ (Coorte)	11/11 (100%)	Baixo Risco	Controle de viés via pareamento PSM 1:1 (n=7.330) em coorte populacional.
Miranda CM et al. (2026)	Transversal (Survey)	JBÍ (Transversal)	6/8 (75,0%)	Moderado Risco	Amostra regional de conveniência (CRO-MG; n=100); viés de autorrelato.
Sakamoto Y et al. (2023)	Observacional Retrospectivo	JBÍ (Série de Casos)	7/10 (70,0%)	Moderado Risco	Amostra pequena (n=18); critérios tomográficos precisos, sem grupo controle.
Otsuru M et al. (2025)	Retrospectivo Multicêntrico	JBÍ (Coorte)	10/11 (90,9%)	Baixo Risco	Ampla amostragem (n=784); avaliação de TC por radiologistas/cirurgiões.
Kim DY et al. (2025)	Observacional Retrospectivo	JBÍ (Coorte)	8/11 (72,7%)	Moderado Risco	Amostra unicêntrica (n=32 / 164 implantes); ajuste para fatores protéticos.

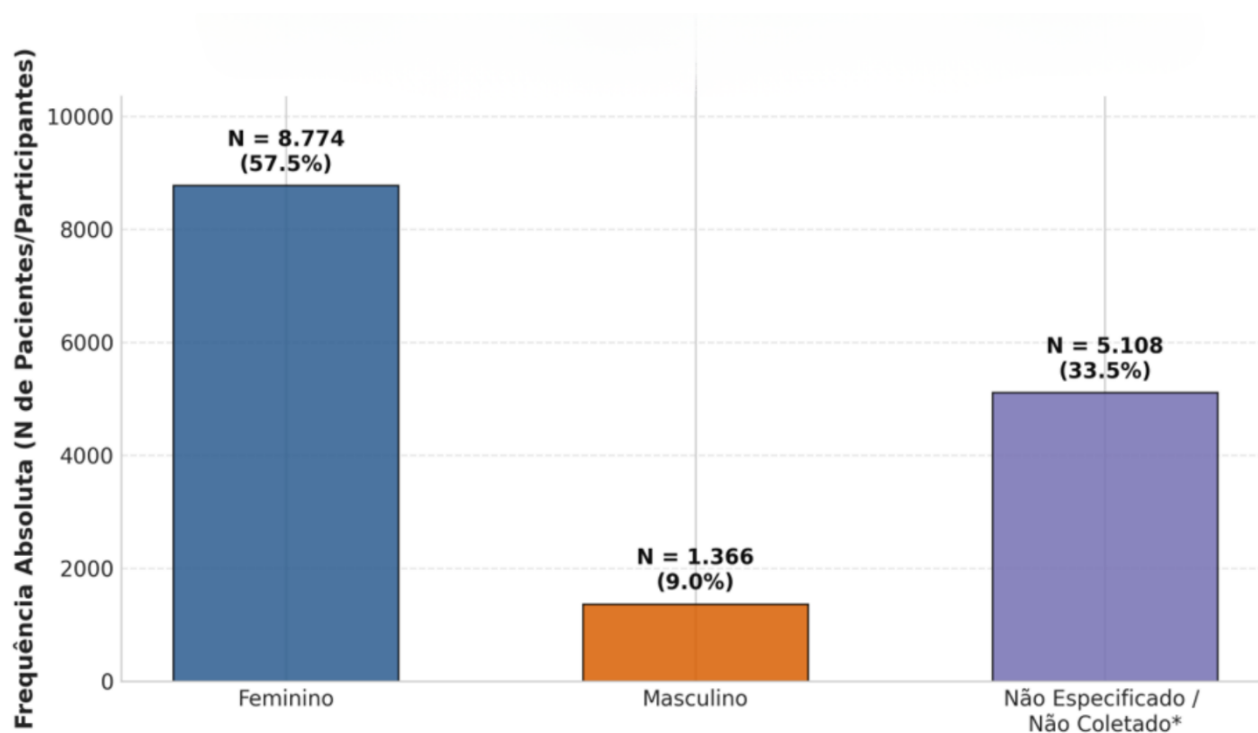
Mauceri R et al. (2026)	Coorte Comparativo	JBÍ (Coorte)	10/11 (90,9%)	Baixo Risco	Comparação de coortes (SP vs. IP) com seguimento longitudinal.
Bracchi P et al. (2023)	Observacional Vida Real	JBÍ (Coorte)	10/11 (90,9%)	Baixo Risco	Coorte substancial de vida real (n=780); regressão de Cox ajustada.
Yang G et al. (2021)	Meta-análise GWAS	Não aplicável / instrumento inadequado	Não aplicável / instrumento inadequado	Não aplicável / instrumento inadequado	Elevado rigor genômico (n=5.008); ajuste para ancestralidade e testes.
Yasui T et al. (2023)	Observacional Retrospectivo	JBÍ (Série de Casos)	7/10 (70,0%)	Moderado Risco	Amostra unicêntrica (n=59 / 73 lesões); critérios de cicatrização claros.
Brunner C et al. (2024)	Coorte Populacional	JBÍ (Coorte)	11/11 (100%)	Baixo Risco	Estudo de base populacional (100% do Tirol 2000–2020; n=639).
Michalak F et al. (2026)	Ensaio Clínico (RCT)	Cochrane RoB ₂	4/5 Domínios Ok	Algumas Preocupações	Randomização adequada; cegamento inviabilizado pela técnica cirúrgica a laser.

Fonte: Autores, 2026.

Sexo

A análise do perfil demográfico dos estudos incluídos evidenciou uma marcante predominância do sexo feminino nas amostras avaliadas, refletindo a elevada prevalência do câncer de mama avançado/metastático e da osteoporose pós-menopáusica como principais indicações para o uso de antirreabsortivos e inibidores de CDK4/6. A distribuição absoluta e percentual da população segundo o sexo encontra-se ilustrada no Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição populacional por sexo (frequência absoluta N e relativa %) nos 12 artigos incluídos.

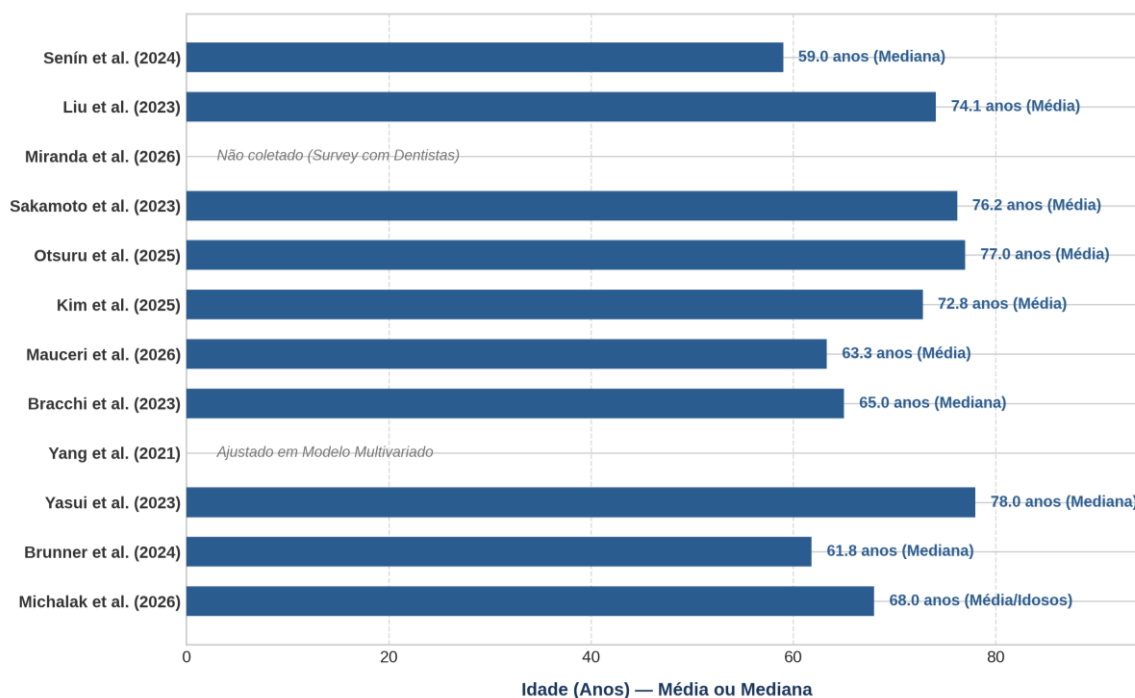


Fonte: Autores, 2026.

Idade

A análise da variável idade nos 12 artigos incluídos revelou que a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) acometem predominantemente populações de meia-idade e idosos, com a média ou mediana de idade situando-se entre 58,2 e 78,0 anos nos estudos com dados quantitativos diretos. No Gráfico 2, observa-se uma diferenciação etária segundo a doença de base da população estudada: coortes compostas exclusivamente por pacientes com osteoporose apresentaram médias de idade substancialmente mais avançadas, variando de $74,0 \pm 9,0$ a $80,0 \pm 9,0$ anos (Liu et al., 2023; Otsuru et al., 2025; Sakamoto et al., 2023), ao passo que coortes oncológicas focadas no câncer de mama metastático em uso de inibidores de CDK4/6 e denosumab exibiram médias/medianas de idade mais jovens, variando de 58,2 a 61,8 anos (Senín et al., 2024; Brunner et al., 2024). Adicionalmente, análises multivariadas de risco indicaram que a idade avançada e faixas etárias intermediárias (>56 a ≤ 73 anos) (Bracchi et al., 2023; Otsuru et al., 2025), enquanto dois estudos não apresentaram dados numéricos diretos por se tratarem de um *survey* com profissionais (Miranda et al., 2026) e de uma análise genômica com ajuste contínuo por idade (Yang et al., 2021).

Gráfico 2. Distribuição da Idade (Média ou Mediana em Anos) nos 12 Artigos Seleccionados.

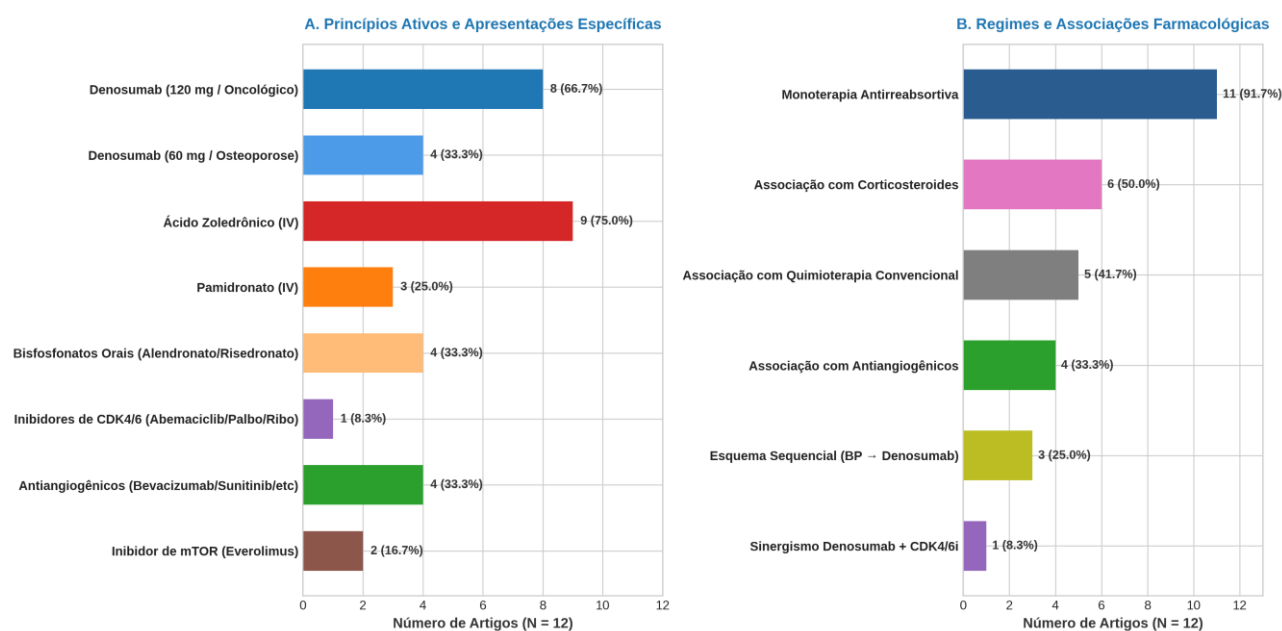


Fonte: Autores, 2026.

Medicamentos Associados à Osteonecrose

A avaliação das classes demonstrou a hegemonia dos agentes antirreabsorptivos clássicos, acompanhada pela identificação de terapias antineoplásicas alvo-dirigidas como fatores de risco adicionais ou sinérgicos, conforme ilustrado no Gráfico 3. Os bisfosfonatos — representados pelo ácido zoledrônico e pamidronato intravenosos em oncologia, bem como alendronato e risedronato orais na osteoporose — e o denosumab (anticorpo monoclonal humanizado anti-RANKL em doses oncológicas de 120 mg e de osteoporose de 60 mg) estiveram presentes em 91,7% dos artigos cada. Agentes antiangiogênicos e outras terapias-alvo (como bevacizumab, sunitinib e everolimus) foram investigados em 41,7% dos estudos ($n = 5$) como co-fatores de risco para a destruição e o atraso na cicatrização óssea. Notavelmente, os inibidores de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib e ribociclib) foram identificados por Senín et al. (2024; 8,3% dos artigos) como uma nova classe farmacológica que, quando administrada de forma concomitante ao denosumab no tratamento do câncer de mama metastático, aumentou a incidência de MRONJ (13,7% vs. 6,6%) e antecipou o tempo para o surgimento da lesão (15,4 vs. 16,8 meses), com destaque estatístico para o abemaciclib ($p = 0,0178$).

Gráfico 3. Frequência absoluta e relativa dos princípios ativos específicos (A) e dos regimes/associações farmacológicas (B) identificados nos 12 estudos da revisão sistemática.

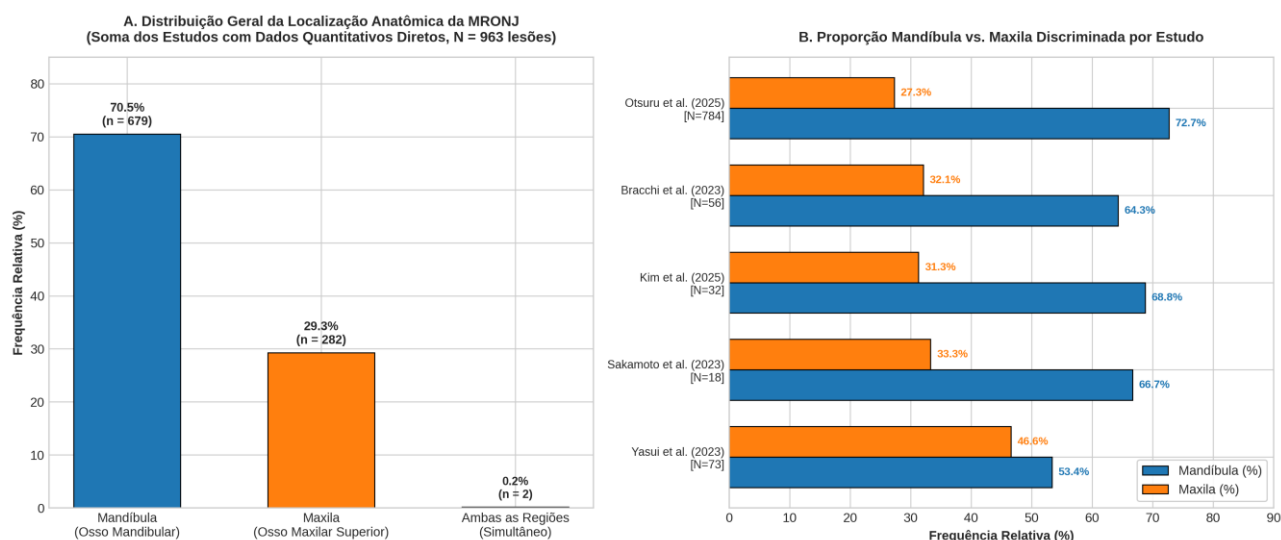


Fonte: Autores, 2026.

Localização Anatômica

Entre os estudos que apresentaram dados quantitativos comparáveis de localização anatômica, foram identificadas 963 lesões, os dados sugerem uma predileção consistente e estatisticamente significativa pela mandíbula em relação à maxila, conforme ilustrado no Gráfico 4. Nos estudos com dados quantitativos diretos discriminados por sítio anatômico (totalizando 963 lesões analisadas), a mandíbula respondeu por 70,5% dos casos ($n = 679$), enquanto a maxila foi acometida em 29,3% dos casos ($n = 282$), e o acometimento simultâneo de ambos os ossos maxilares ocorreu em 0,2% ($n = 2$). Essa maior suscetibilidade mandibular — observada em proporções que variaram de 53,4% a 72,7% nos diferentes estudos individuais (Otsuru et al., 2025; Bracchi et al., 2023; Kim et al., 2025; Sakamoto et al., 2023; Yasui et al., 2023) — é atribuída na literatura à menor vascularização terminal do osso mandibular, à maior espessura da cortical óssea e ao elevado estresse mecânico oclusal suportado pela crista alveolar posterior durante a mastigação. Adicionalmente, estudos específicos demonstraram que a localização mandibular está associada a padrões tomográficos mais complexos de osteosclerose mista e reações periosteais (Otsuru et al., 2025; Sakamoto et al., 2023), enquanto lesões maxilares tendem a apresentar maior taxa de resolução clínica completa sob tratamento cirúrgico (HR = 3,21; Sakamoto et al., 2023).

Gráfico 4. Distribuição geral acumulada (A) e proporção por estudo (B) da localização anatômica das lesões de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos.



Fonte: Autores, 2026.

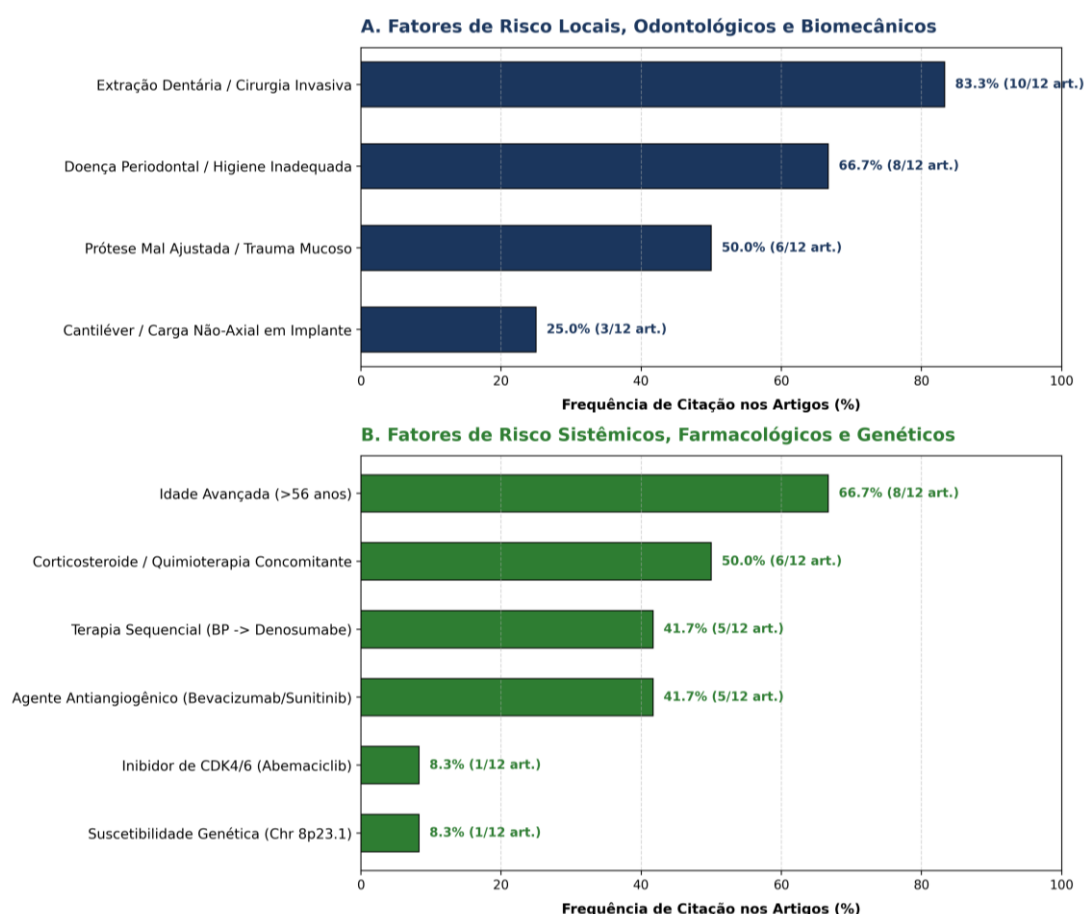
Etiologia e fatores de risco

A etiologia e a patogênese da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) nos 12 estudos analisados revelaram uma natureza multifatorial complexa, na qual determinantes locais/odontológicos atuam de forma sinérgica com cofatores farmacológicos, sistêmicos e genéticos, conforme sintetizado no gráfico 5. No âmbito dos fatores gatilhos locais, a extração dentária e as cirurgias orais invasivas constituíram a causa precipitante imediata mais frequente (identificada em 83,3% dos artigos; n = 10), seguidas pela doença periodontal não controlada (66,7%; n = 8) e pelo trauma contínuo por próteses mal ajustadas (50,0%; n = 6).

Notavelmente, em reabilitações sobre implantes dentários, a presença de extensões em cantiléver e sobrecargas oclusais não-axiais emergiu como um forte preditor biomecânico de necrose peri-implantar (OR = 30,81; Kim et al., 2025). No plano sistêmico e farmacológico, a terapia sequencial (uso prévio de bisfosfonatos seguido de denosumabe) elevou significativamente o risco de desenvolvimento da lesão (HR = 2,62; p = 0,0024; Bracchi et al., 2023), enquanto a coadministração de inibidores de CDK4/6 (abemaciclib) duplicou a incidência de necrose (13,7% vs. 6,6%; p = 0,0178; Senín et al., 2024) devido ao agravamento da mucosite oral. Agentes antiangiogênicos (HR = 2,01 a 3,11) e corticoterapia concomitante intensificaram o risco por comprometerem a vascularização e o reparo tecidual, ao passo que a suscetibilidade individual foi modulada pela idade avançada (>56 a ≤73 anos; p = 0,029) e por

marcadores de suscetibilidade genômica no cromossomo 8p23.1 (rs2736308; OR = 2,74; p = $9,65 \times 10^{-11}$; Yang et al., 2021).

Gráfico 5. Distribuição e frequência percentual dos fatores de risco locais, sistêmicos, farmacológicos e genéticos associados ao desenvolvimento de MRONJ nos estudos incluídos (N = 12).



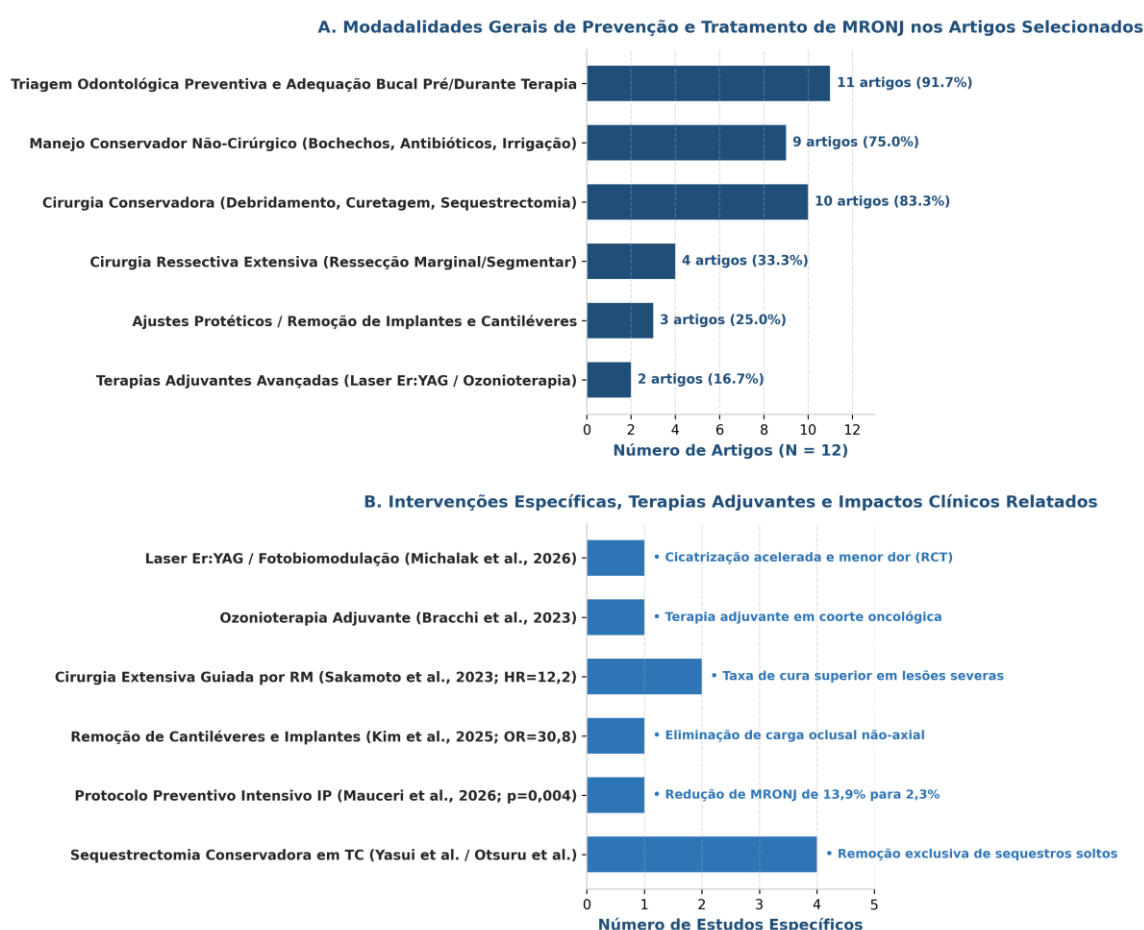
Fonte: Autores, 2026.

Modalidades de Prevenção e Tratamento Direcionado para MRONJ

O tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) nos 12 estudos analisados abrangeu desde estratégias preventivas rigorosas e controle não-cirúrgico conservador até intervenções cirúrgicas resseccionais e terapias adjuvantes de última geração, conforme ilustrado no Gráfico 6. A prevenção odontológica e a adequação bucal pré e durante a terapia antirreabsortiva destacaram-se como a medida de maior impacto populacional (presente em 91,7% dos artigos), reduzindo a incidência de MRONJ de 13,9% para 2,3% quando aplicadas em protocolos intensivos (Mauceri et al., 2026). Para a doença instalada, a abordagem

conservadora (bochechos antimicrobianos, antibioticoterapia e debridamento local) foi empregada em 83,3% a 75,0% dos estudos, enquanto cirurgias ressectivas extensivas garantiram taxas de cura significativamente superiores em lesões graves (HR = 12,2; Sakamoto et al., 2023). Notavelmente, terapias adjuvantes como a cirurgia assistida por laser Er:YAG demonstraram aceleração no reparo mucoso e redução significativa da dor pós-operatória em ensaio clínico randomizado (Michalak et al., 2026), acompanhadas por estratégias de ozonioterapia (Bracchi et al., 2023) e remoção de fatores traumáticos como cantiléveres protéticos (Kim et al., 2025).

Gráfico 6. Modalidades de Prevenção e Tratamento Direcionado para MRONJ.

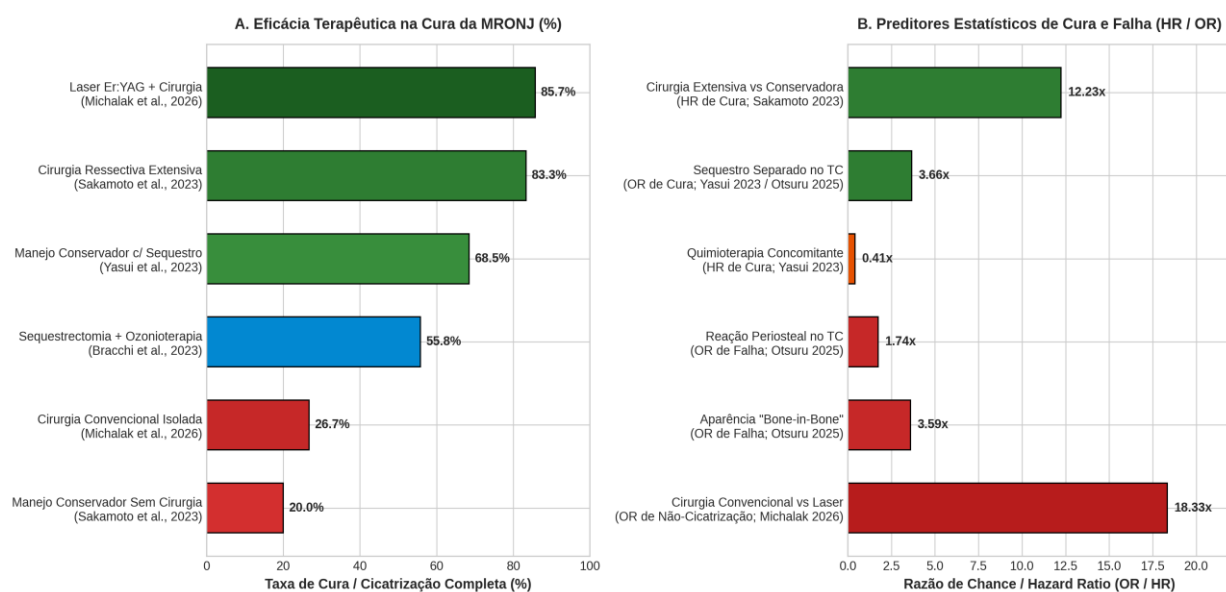


Fonte: Autores, 2026.

Em um ensaio clínico randomizado, a cirurgia assistida por laser Er:YAG combinada ao debridamento alcançou 85,7% de cicatrização mucosa completa e apenas 17,1% de complicações, em comparação com 26,7% de cura e 60,0% de complicações na cirurgia convencional isolada (OR = 18,33 para não-cicatrização, $p < 0,001$) (Michalak et al., 2026). No estudo de Sakamoto et

al., a abordagem cirúrgica extensiva esteve associada a maior probabilidade de cicatrização em comparação ao manejo conservador, embora esses achados devam ser interpretados considerando o desenho observacional e as características clínicas dos pacientes. Quando o manejo não-operatório é indicado, a presença inicial de sequestro ósseo já separado na tomografia atua como o principal preditor positivo de cura rápida (mediana de 4,4 meses vs. 35,5 meses na esclerose pura; HR = 3,66; $p = 0,014$; Yasui et al., 2023), ao passo que a quimioterapia antineoplásica concomitante (HR = 0,41; $p = 0,037$) e achados tomográficos complexos como reações periosteais e a imagem 'bone-within-bone' configuram fortes fatores de risco para falha de cicatrização e recidiva (Otsuru et al., 2025). As taxas de cura por tratamento estão apresentadas no gráfico 7.

Gráfico 7. Taxas de cura por modalidade terapêutica (A) e preditores estatísticos de cicatrização e falha na MRONJ (B).



Fonte: Autores, 2026.

A integração das evidências consolidadas nesta revisão sistemática sugere que a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) ultrapassou o paradigma histórico de complicação restrita aos bisfosfonatos de alta potência, configurando um evento adverso multifatorial de relevância crítica na oncologia moderna. A identificação de taxas de incidência substancialmente mais elevadas e de surgimento precoce da necrose em regimes contendo denosumabe — e, de forma ainda mais marcante, na sua associação sinérgica com inibidores de CDK4/6 (como o abemaciclib no câncer de mama metastático) e agentes

antiangiogênicos — reforça a necessidade de reavaliar a segurança de esquemas terapêuticos combinados.

Fisiopatologicamente, esses achados sinalizam que a interrupção profunda da reabsorção óssea mediada pelo bloqueio do RANKL (SENÍN et al., 2024; SAKAMOTO et al., 2023), quando sobreposta à toxicidade mucosa caracterizada por mucosite e estomatite (SENÍN et al., 2024) e ao comprometimento da neovascularização tecidual promovidos pelas novas terapias-alvo e agentes antiangiogênicos (BRACCHI et al., 2023; ZHAO et al., 2023), reduz drasticamente o limiar de tolerância dos tecidos maxilofaciais a traumas mecânicos e infecções locais (MAUCERI et al., 2026; BRACCHI et al., 2023).

Do ponto de vista translacional, os resultados destacam que a prevenção primária e a intervenção precoce representam os pilares de maior impacto na mitigação da MRONJ. A transição de um modelo odontológico reativo para um protocolo preventivo intensivo e continuado — que engloba a adequação bucal prévia à introdução de antirreabsortivos, o saneamento de focos infecciosos periodontais e a manutenção periódica ao longo de todo o tratamento antineoplásico — demonstrou ser capaz de alterar o curso natural da doença, reduzindo a incidência e garantindo que eventuais lesões surjam em estágios iniciais assintomáticos. Paralelamente, no manejo da doença já instalada, observa-se uma mudança de paradigma em direção a condutas cirúrgicas bem delimitadas e ao emprego de tecnologias adjuvantes (como a cirurgia assistida por laser Er:YAG e a ozonioterapia), que suplantaram a abordagem exclusivamente conservadora em termos de cicatrização mucosa e alívio sintomático. Essas evidências tornam imperativa a quebra de barreiras entre a oncologia médica e a odontologia, estabelecendo a avaliação estomatológica prévia e o acompanhamento conjunto como requisitos padrão na rotina assistencial.

A MRONJ apresenta natureza multifatorial, e sua avaliação deve considerar aspectos clínicos, radiográficos, farmacológicos e individuais. O posicionamento da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* reforça a importância dos critérios clínicos para o diagnóstico e do estadiamento na definição da conduta terapêutica (RUGGIERO et al., 2022). Entretanto, os achados radiográficos podem fornecer informações prognósticas adicionais. OTSURU et al. (2025), em estudo multicêntrico com 784 pacientes, observaram que características tomográficas, especialmente relacionadas à presença e separação de sequestros ósseos, estiveram associadas aos desfechos de cura e recorrência. De forma semelhante, YASUI et al. (2023)

verificaram que a presença inicial de sequestro ósseo esteve associada à maior probabilidade de resolução da lesão e a menor tempo de cicatrização durante o manejo não cirúrgico.

O risco de MRONJ também parece variar conforme o agente antirreabsorptivo, a duração da exposição e o contexto terapêutico. LIU et al. (2023) observaram menor incidência de MRONJ entre pacientes com osteoporose tratadas com denosumabe em comparação às tratadas com bisfosfonatos (HR = 0,581), enquanto BRUNNER et al. (2025) identificaram maior incidência em pacientes oncológicas submetidas à terapia sequencial com bisfosfonatos e denosumabe, alcançando 16,3%. No contexto das terapias antineoplásicas concomitantes, DOMÍNGUEZ-SENÍN et al. (2024) observaram incidência de 13,7% de MRONJ entre pacientes tratadas com denosumabe associado a inibidores de CDK4/6, contra 6,6% entre aquelas tratadas apenas com denosumabe; entretanto, essa diferença global não foi estatisticamente significativa ($p = 0,085$), embora o uso de abemaciclib tenha apresentado associação significativa com a ocorrência da condição ($p = 0,0178$).

Além da exposição farmacológica, fatores locais e individuais podem contribuir para a heterogeneidade da MRONJ. KIM et al. (2025) identificaram forte associação entre a presença de extensões em cantiléver sobre implantes e necrose peri-implantar (OR = 30,81), sugerindo possível participação de fatores biomecânicos. Em nível genético, YANG et al. (2021), por meio de GWAS envolvendo 5.008 indivíduos, identificaram associação significativa entre a variante rs2736308 e a suscetibilidade à MRONJ (OR = 2,74; $p = 9,65 \times 10^{-11}$), apontando para a possível participação de fatores genéticos na variabilidade individual do risco.

Quanto ao tratamento da doença estabelecida, os resultados sugerem benefício potencial de abordagens cirúrgicas associadas a tecnologias adjuvantes em casos selecionados. MICHALAK et al. (2026), em ensaio clínico randomizado com pacientes nos estágios II e III, observaram maior taxa de cicatrização mucosa com a utilização do laser Er associado à cirurgia ressectiva, em comparação à cirurgia convencional (85,7% vs. 26,7%; $p < 0,001$), além de menor frequência de complicações. Esses resultados são promissores, mas devem ser interpretados considerando o número de participantes e a necessidade de confirmação por estudos independentes.

Em conjunto, os achados reforçam que a MRONJ resulta da interação entre exposição medicamentosa, condições locais, características radiográficas e suscetibilidade individual. Embora os estudos apontem estratégias potencialmente relevantes para estratificação de risco, prevenção e tratamento, a predominância de desenhos observacionais e a heterogeneidade entre

as populações e desfechos limitam comparações diretas e não permitem estabelecer superioridade definitiva entre as modalidades terapêuticas.

Não obstante o rigor metodológico aplicado nesta revisão, a interpretação dos resultados deve ser contextualizada à luz das limitações inerentes ao corpo de evidências disponível. A predominância de estudos observacionais e de coortes retrospectivas introduz variabilidade metodológica. Além disso, a heterogeneidade no tempo de acompanhamento entre os ensaios clínicos e os estudos de vida real pode subestimar a real incidência da MRONJ, visto que a necrose óssea frequentemente se desenvolve após exposições prolongadas e acumuladas que excedem a janela temporal de ensaios prospectivos padrão. Embora o estadiamento clínico permaneça central na classificação da MRONJ, estudos recentes sugerem que determinados achados tomográficos podem fornecer informações prognósticas adicionais e auxiliar na definição da extensão cirúrgica.

Para preencher as lacunas identificadas, investigações futuras devem priorizar a condução de estudos prospectivos multicêntricos, desenhados especificamente para avaliar a segurança oral a longo prazo de novas terapias oncollogicamente direcionadas e de esquemas sequenciais (bisfosfonatos seguidos de denosumabe). Torna-se igualmente promissora a validação de classificações diagnósticas integradas, que combinem achados clínicos a biomarcadores tomográficos/ressonância magnética e marcadores de suscetibilidade farmacogenômica (como o polimorfismo no cromossomo 8p23.1). Esse avanço rumo à medicina de precisão permitirá estratificar individualmente o risco do paciente antes do início da terapia, otimizando o benefício terapêutico antineoplásico e reduzindo a morbidade associada à osteonecrose dos maxilares.

CONCLUSÃO

A presente revisão demonstra que a MRONJ apresenta natureza multifatorial, envolvendo a interação entre terapias antirreabsortivas, fatores sistêmicos e condições locais. Denosumabe e bisfosfonatos foram os agentes mais frequentemente identificados, enquanto terapias antineoplásicas concomitantes, incluindo inibidores de CDK4/6 e agentes antiangiogênicos, foram associadas a maior ocorrência ou gravidade da condição em estudos específicos. A mandíbula foi o sítio mais frequentemente acometido, e extrações dentárias, doença periodontal e trauma protético figuraram entre os principais fatores precipitantes relatados. Estratégias de acompanhamento odontológico preventivo apresentaram associação

com menor incidência de MRONJ, enquanto abordagens cirúrgicas e terapias adjuvantes, como o laser Er:YAG, demonstraram resultados favoráveis em estudos individuais. Entretanto, a predominância de estudos observacionais e a heterogeneidade entre populações, intervenções e desfechos limitam comparações diretas e impedem conclusões definitivas sobre a superioridade de uma modalidade terapêutica.

REFERÊNCIAS

AGHALOO, T. L.; TETRADIS, S. Osteonecrosis of the jaw in the absence of antiresorptive or antiangiogenic exposure: a series of 6 cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 1, p. 129-142, 2017.

ALABDALI, S. A. et al. Antiresorptive medication-related osteonecrosis of the jaw: incidence and preventive measures utilization in cancer patients. **The Saudi Dental Journal**, v. 36, n. 12, p. 1635-1640, 2024.

ALROWIS, R. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. **The Saudi Dental Journal**, v. 34, n. 3, p. 202-210, 2022.

BRACCHI, M. et al. A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab. **Cancer Medicine**, v. 12, n. 18, p. 18317-18328, 2023.

BRUNNER, C. et al. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study. **J Clin Oncol**. 2025 Jan 10;43(2):180-188. doi: 10.1200/JCO.24.00171. Epub 2024 Aug 20. PMID: 39163561; PMCID: PMC11708989.

DOMÍNGUEZ-SENÍN, L. et al. Relationship between Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. **Curr Oncol**. 2024 Jan 1;31(1):250-259. doi: 10.3390/curroncol31010016. PMID: 38248101; PMCID: PMC10814865.

FRUTUOSO, F. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review of case reports and case series. **Diseases**, v. 12, n. 9, art. 205, p. 1-35, 2024.

KIM, J. Y. et al. Analysis of prosthetic risk factors for peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational study. **Sci Rep**. 2025 May 8;15(1):16060. doi: 10.1038/s41598-025-97960-x. PMID: 40341145; PMCID: PMC12062391.

LIU, C. J. et al. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. **Osteoporos Int**. 2023 Oct;34(10):1729-1737. doi: 10.1007/s00198-023-06818-3. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326685; PMCID: PMC10511380.

MAUCERI, R. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw primary prevention: multidomain long-term intervention versus pre-bisphosphonate treatment standalone dental

intervention. A retrospective multi-center comparative cohort study. **Support Care Cancer**. 2026 Jan 28;34(2):135. doi: 10.1007/s00520-025-10302-5. PMID: 41593256; PMCID: PMC12847108.

MICHALAK, M. et al The Effect of Er:YAG Laser Therapy as an Adjunct to Surgical Treatment Compared to Latter Alone in Managing Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomised Controlled Clinical Trial. **Int Dent J**. 2026 Aug;76(4):109570. doi: 10.1016/j.identj.2026.109570. Epub 2026 May 5. PMID: 42090951; PMCID: PMC13157134.

MOREIRA MIRANDA, Cynthia; REIS MACHADO, Carla; SILVA SIQUEIRA, Carla; VITORINO CARDOSO, Sérgio; SCALON CORDEIRO, Mirna; CAETANO PARREIRA DA SILVA, Marcelo; CAETANO PARREIRA DA SILVA, Marcelo. Knowledge of Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) among dentists in Southeastern Brazil: a cross-sectional study. **Journal of Oral Diagnosis**, Brazil, v. 11, 2026. DOI: 10.5327/2525-5711.427.

MORGAN, R. L. et al. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. **Environment International**, v. 121, pt. 1, p. 1027-1031, 2018.

MUNN, Z. et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 147-153, 2015.

OTSURU, M. et al. A multicenter study of CT findings in medication-related osteonecrosis of the jaw. **Sci Rep**. 2025 Nov 17;15(1):40152. doi: 10.1038/s41598-025-23915-x. PMID: 41249244; PMCID: PMC12623489.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

SAKAMOTO, H. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw without osteolysis on computed tomography: a retrospective and observational study. **Sci Rep**. 2023 Aug 9;13(1):12890. doi: 10.1038/s41598-023-39755-6. PMID: 37558709; PMCID: PMC10412630.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.

YANG, K. et al. Genome-wide Association Study Identified Chromosome 8 Locus Associated with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Clin Pharmacol Ther**. 2021 Dec;110(6):1558-1569. doi: 10.1002/cpt.2397. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34390503; PMCID: PMC8630710.

YASUI, T. et al. Treatment outcomes and time to healing of medication-related osteonecrosis of the jaw based on image findings, **Dentomaxillofacial Radiology**, Volume 52, Issue 5, 1 July 2023, 20220352, <https://doi.org/10.1259/dmfr.20220352>

ZHAO, N. et al. Anti-angiogenic drug aggravates the degree of anti-resorptive drug-based medication-related osteonecrosis of the jaw by impairing the proliferation and migration function of gingival fibroblasts. *BMC Oral Health*. 2023 May 27;23(1):330. doi: 10.1186/s12903-023-03034-7. PMID: 37245004; PMCID: PMC10225109.