Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i10.31303

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

Marcos Nóbrega Araujo[1]
Vitória Nogueira Valeriano[2]
Ingrid Drago Batista Vieira[3]
Augusto César Leal da Silva Leonel[4]

RESUMO: A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM), internacionalmente denominada *medication-related osteonecrosis of the jaw* (MRONJ), constitui evento adverso raro, porém potencialmente grave, associado principalmente ao uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos. Este estudo objetivou analisar os principais fármacos associados à ONMRM, sua fisiopatologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento. Realizou-se revisão integrativa da literatura, mediante buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e fontes indexadas de acesso aberto, priorizando publicações entre 2016 e 2026, além de estudos anteriores relevantes. Os resultados evidenciaram associação consolidada entre a doença e o uso de bisfosfonatos, denosumabe e determinados antiangiogênicos, especialmente em pacientes oncológicos submetidos a tratamentos de maior potência e dose cumulativa. Extrações dentárias, infecções odontogênicas, doença periodontal, traumas locais e duração da terapia destacaram-se como fatores de risco. O diagnóstico é predominantemente clínico, complementado por exames de imagem e diagnóstico diferencial. A prevenção odontológica antes e durante o tratamento farmacológico constitui medida fundamental, enquanto a abordagem terapêutica deve considerar o estágio da doença e as condições sistêmicas do paciente. Conclui-se que o manejo da ONMRM requer atuação interdisciplinar, diagnóstico precoce e estratégias individualizadas para reduzir a morbidade maxilofacial.

Palavras-chave: Osteonecrose da mandíbula. Bisfosfonatos. Denosumabe. Antirreabsortivos. Antiangiogênicos.

[1] Graduanda em Odontologia. Centro Universitário Maurício de Nassau.
[2] Graduando em Odontologia. Centro Universitário Maurício de Nassau.
[3] Cirurgiã-dentista. Coorientadora do trabalho.
[4] Cirurgião-dentista. Orientador do trabalho. Centro Universitário Maurício de Nassau.

ABSTRACT: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare but potentially serious adverse event primarily associated with the use of antiresorptive and antiangiogenic agents. This study aimed to analyze the main drugs associated with MRONJ, its pathophysiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, prevention, and treatment. An integrative literature review was conducted through searches in PubMed/MEDLINE, SciELO, and open-access indexed sources, prioritizing publications from 2016 to 2026, as well as relevant earlier studies. The findings demonstrated a well-established association between the disease and the use of bisphosphonates, denosumab, and certain antiangiogenic agents, particularly in cancer patients receiving higher-potency treatments and greater cumulative doses. Tooth extractions, odontogenic infections, periodontal disease, local trauma, and treatment duration were identified as important risk factors. Diagnosis is predominantly clinical, supported by imaging examinations and differential diagnosis. Dental preventive care before and during pharmacological treatment is essential, while therapeutic management should consider disease stage and the patient's systemic condition. It is concluded that MRONJ management requires an interdisciplinary approach, early diagnosis, and individualized strategies to reduce maxillofacial morbidity.

Keywords: Osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonates. Denosumab. Antiresorptive agents. Antiangiogenic agents.

RESUMEN: La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (ONMRM), denominada internacionalmente *medication-related osteonecrosis of the jaw* (MRONJ), constituye un evento adverso poco frecuente, pero potencialmente grave, asociado principalmente al uso de agentes antirresortivos y antiangiogénicos. Este estudio tuvo como objetivo analizar los principales fármacos asociados con la ONMRM, su fisiopatología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención y tratamiento. Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante búsquedas en PubMed/MEDLINE, SciELO y fuentes indexadas de acceso abierto, priorizando publicaciones entre 2016 y 2026, además de estudios anteriores relevantes. Los resultados evidenciaron una asociación bien establecida entre la enfermedad y el uso de bisfosfonatos, denosumab y determinados agentes antiangiogénicos, especialmente en pacientes oncológicos sometidos a tratamientos de mayor potencia y dosis acumuladas más elevadas. Las extracciones dentales, las infecciones odontogénicas, la enfermedad periodontal, los traumatismos locales y la duración del tratamiento se destacaron como factores de riesgo. El diagnóstico es predominantemente clínico, complementado con estudios de imagen y diagnóstico diferencial. La prevención odontológica antes y durante el tratamiento farmacológico constituye una medida fundamental, mientras que el abordaje terapéutico debe considerar el estadio de la enfermedad y las condiciones sistémicas del paciente. Se concluye que el manejo de la ONMRM requiere un enfoque interdisciplinario, diagnóstico precoz y estrategias individualizadas para reducir la morbilidad maxilofacial.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares. Bisfosfonatos. Denosumab. Antirresortivos. Antiangiogénicos.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM) constitui uma condição adversa caracterizada pelo comprometimento do tecido ósseo da maxila ou da mandíbula em pacientes expostos a determinados tratamentos farmacológicos. Inicialmente associada principalmente ao uso de bisfosfonatos, a condição passou a abranger outros medicamentos, especialmente agentes antirreabsortivos, como o denosumabe, e fármacos com ação antiangiogênica, o que levou à ampliação de sua definição e nomenclatura (Ruggiero *et al.*, 2022; AlRowis *et al.*, 2022).

Embora seja considerada uma complicação relativamente incomum, a ONMRM apresenta relevância clínica devido às possíveis repercussões sobre a saúde bucal, incluindo exposição e necrose óssea, dor, infecção e comprometimento funcional (Gaudin *et al.*, 2023). Sua ocorrência está relacionada a diferentes fatores, entre eles o tipo de medicamento utilizado, a indicação terapêutica, a duração da exposição, as condições sistêmicas do paciente e a presença de fatores locais, como infecções odontogênicas e realização de procedimentos dentoalveolares invasivos (Wan *et al.*, 2025).

Nesse contexto, o conhecimento acerca da ONMRM torna-se fundamental para o planejamento e a condução do atendimento odontológico de pacientes submetidos a essas terapias (Campisi *et al.*, 2020). A identificação dos indivíduos em risco, a adoção de medidas preventivas e o diagnóstico precoce podem contribuir para diminuir a ocorrência e a gravidade das complicações, ressaltando a importância da atuação integrada entre o cirurgião-dentista e os demais profissionais envolvidos no tratamento do paciente (Ruggiero *et al.*, 2022).

Diante disso, este artigo aborda a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de fármacos, apresentando os principais medicamentos envolvidos, os mecanismos relacionados ao seu desenvolvimento, os fatores de risco, as manifestações clínicas e os critérios diagnósticos, bem como as medidas de prevenção e as possibilidades terapêuticas descritas na literatura científica (AlRowis *et al.*, 2022; Baghalipour *et al.*, 2025).

Como pergunta de pesquisa, busca-se responder: qual é o papel do cirurgião-dentista no processo de diagnóstico da Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos?

A relevância deste estudo está relacionada ao uso crescente de terapias antirreabsortivas e de medicamentos oncológicos direcionados a vias de angiogênese e remodelação óssea

(Ruggiero *et al.*, 2022). Esses fármacos oferecem benefícios clínicos expressivos, como redução de fraturas por fragilidade, controle de hipercalcemia maligna e prevenção de eventos esqueléticos em pacientes com metástases ósseas; entretanto, a ONMRM constitui complicação que pode exigir tratamento prolongado e interferir na continuidade do cuidado médico e odontológico (Baghalipour *et al.*, 2025).

A atualização do conhecimento é necessária porque o conjunto de medicamentos relacionados à ONMRM não permanece estático. Além dos bisfosfonatos e do denosumabe, relatos e revisões recentes discutem inibidores de VEGF, inibidores de tirosina-quinase, inibidores de mTOR, anticorpos monoclonais, imunomoduladores e outras terapias-alvo. A ampliação do arsenal farmacológico torna indispensável que profissionais de Odontologia reconheçam nomes, mecanismos e contextos terapêuticos capazes de modificar o risco do paciente (Baghalipour *et al.*, 2025).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com a finalidade de reunir e analisar evidências científicas acerca da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (ONMRM). A escolha desse método possibilitou a inclusão de estudos com diferentes delineamentos, permitindo uma compreensão abrangente dos medicamentos envolvidos, mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, prevenção e possibilidades terapêuticas relacionadas à condição.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), utilizando descritores e termos livres relacionados ao tema. Foram empregados os termos em inglês "*medication-related osteonecrosis of the jaw*", "*MRONJ*", "*osteonecrosis of the jaw*", "*bisphosphonates*", "*denosumab*", "*antiresorptive agents*", "*antiangiogenic agents*", "*risk factors*", "*prevention*", "*diagnosis*" e "*treatment*", bem como seus correspondentes em português: "osteonecrose dos maxilares", "bisfosfonatos", "denosumabe", "antirreabsortivos", "antiangiogênicos", "fatores de risco", "prevenção", "diagnóstico" e "tratamento". Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as características de cada base de dados.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 2016 e 2026; disponíveis integralmente e de forma gratuita; publicados nos idiomas: português ou inglês; e que abordassem diretamente a ONMRM quanto à etiologia, medicamentos associados, fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, prevenção ou tratamento. Publicações anteriores ao período estabelecido foram utilizadas apenas para contextualização histórica ou conceitual do tema, não integrando a síntese principal dos resultados.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, trabalhos que não apresentavam relação direta com o objeto da pesquisa, estudos exclusivamente experimentais sem aplicabilidade clínica e documentos de caráter comercial. Após a identificação das publicações, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, à leitura integral dos estudos considerados potencialmente elegíveis, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

Após a seleção, os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram submetidos à leitura analítica. Para sistematização das informações, foram extraídos de cada estudo os seguintes dados: autor e ano de publicação, objetivo, delineamento/metodologia, principais resultados e conclusão. As informações foram organizadas em uma tabela de síntese, permitindo a comparação dos estudos e a identificação dos principais achados relacionados à ONMRM.

Posteriormente, os resultados foram analisados de forma descritiva e interpretativa, considerando as convergências, divergências e particularidades encontradas entre os estudos. A discussão foi organizada a partir dos principais aspectos evidenciados na literatura, especialmente medicamentos associados, mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, diagnóstico, medidas preventivas e estratégias terapêuticas.

Por se tratar de uma revisão da literatura baseada exclusivamente em informações científicas previamente publicadas e disponíveis publicamente, não houve participação direta de seres humanos nem utilização de dados pessoais identificáveis, não sendo necessária submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados permitiu identificar evidências relacionadas aos principais medicamentos associados à ONMRM, bem como aos seus mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, características clínicas, prevenção, diagnóstico e possibilidades terapêuticas. Os trabalhos incluídos apresentam diferentes delineamentos metodológicos, compreendendo revisões de literatura, revisões sistemáticas, revisão de escopo, estudos retrospectivos e documentos de consenso, possibilitando uma abordagem ampla do fenômeno investigado. Assim, foram selecionados 13 materiais para comporem esta seção.

De modo geral, os estudos demonstraram maior associação da ONMRM com medicamentos antirreabsortivos, especialmente bisfosfonatos e denosumabe, embora agentes antiangiogênicos e outras terapias farmacológicas também tenham sido relacionados à condição. Entre os fatores associados à ocorrência da osteonecrose, destacaram-se a exposição a medicamentos de maior potência, o tratamento oncológico, a duração da terapia, a realização de extrações dentárias e a presença de condições inflamatórias ou infecciosas na cavidade oral (AlRowis *et al.*, 2022; Ikesue *et al.*, 2022; Baghalipour *et al.*, 2025).

Em relação às manifestações clínicas e ao tratamento, verificou-se predominância de acometimento mandibular e presença importante de casos classificados no estágio 2. As evidências também apontaram a relevância da prevenção odontológica, do diagnóstico precoce e da individualização do tratamento, podendo ser utilizadas abordagens conservadoras ou cirúrgicas conforme o estágio e a extensão da doença (Frutuoso *et al.*, 2024; Seluki *et al.*, 2023).

Os principais estudos analisados e seus respectivos objetivos, métodos, resultados e conclusões encontram-se sintetizados no Quadro 1, organizados em ordem cronológica.

Quadro 1 – Caracterização e principais achados dos estudos selecionados sobre ONMRM

Autor/ano	Objetivo	Metodologia	Principais resultados	Conclusão
Campisi *et al.* (2020)	Atualizar recomendações relacionadas à prevenção e ao diagnóstico da ONMRM e	Atualização de consenso italiano baseada em conferência de especialistas e recomendações das	Foram estabelecidas recomendações para avaliação odontológica, prevenção primária e secundária,	A prevenção e o diagnóstico precoce constituem elementos fundamentais no manejo da

	identificar práticas clínicas potencialmente inadequadas no atendimento de pacientes em risco.	sociedades científicas italianas de Cirurgia Maxilofacial e Patologia e Medicina Oral.	diagnóstico e manejo odontológico de pacientes submetidos a medicamentos relacionados à ONMRM. Destacou-se a necessidade de reconhecer fatores de risco e evitar práticas inadequadas de diagnóstico e prevenção.	ONMRM, sendo necessária atualização contínua dos profissionais e integração entre as áreas médica e odontológica.
Ikesue *et al.* (2021)	Avaliar o risco de ONMRM em pacientes com metástases ósseas tratados com ácido zoledrônico, denosumabe ou submetidos à mudança do ácido zoledrônico para denosumabe.	Estudo retrospectivo com análise de prontuários de 795 pacientes com câncer e metástases ósseas. Foram comparados grupos tratados com ácido zoledrônico, denosumabe e terapia sequencial.	Dos 795 pacientes, 65 (8,2%) desenvolveram ONMRM. A incidência foi de 16,3% no grupo que mudou de ácido zoledrônico para denosumabe e 5,4% no grupo ácido zoledrônico. A terapia sequencial, extração dentária após início do tratamento, denosumabe e uso concomitante de antiangiogênicos foram fatores significativos.	A mudança do ácido zoledrônico para denosumabe esteve associada ao aumento significativo do risco de ONMRM em pacientes com metástases ósseas.
AlRowis *et al.* (2022)	Identificar os principais critérios diagnósticos e fatores de risco e revisar a fisiopatologia, prevenção e modalidades	Revisão narrativa da literatura abordando epidemiologia, diagnóstico, fatores de risco, patogênese, manifestações clínicas, prevenção,	Bisfosfonatos e denosumabe apresentaram associação importante com ONMRM. Doenças e procedimentos	A ONMRM possui etiologia multifatorial e demanda prevenção, reconhecimento dos fatores de risco e acompanhamento

	terapêuticas da ONMRM.	tratamento e interrupção medicamentosa.	odontológicos, características anatômicas, idade e condições sistêmicas foram identificados como fatores relacionados ao risco. A preparação odontológica prévia e a higiene oral foram apontadas como importantes medidas preventivas.	odontológico. As evidências disponíveis não sustentam de maneira conclusiva a eficácia da interrupção temporária dos medicamentos.
Ikesue *et al.* (2022)	Comparar o risco de desenvolvimento de ONMRM entre pacientes com metástases ósseas tratados com denosumabe ou ácido zoledrônico.	Estudo retrospectivo com 799 pacientes, empregando análise multivariada e pareamento por escore de propensão para reduzir diferenças entre os grupos.	58 pacientes (7,3%) desenvolveram ONMRM. A incidência foi significativamente maior com denosumabe (9,6%) do que com ácido zoledrônico (4,8%). O denosumabe e a extração dentária após o início da terapia foram fatores de risco significativos.	O denosumabe apresentou maior risco de ONMRM em pacientes tratados por metástases ósseas, reforçando a necessidade de acompanhamento odontológico rigoroso durante o tratamento.
Gaudin *et al.* (2023)	Avaliar a incidência e os fatores de risco para ONMRM após extrações dentárias em pacientes com câncer submetidos a altas doses de medicamentos antirreabsortivos.	Revisão sistemática da literatura direcionada a pacientes oncológicos expostos a altas doses de bisfosfonatos e/ou denosumabe submetidos a extrações dentárias.	As extrações dentárias foram identificadas como importante contexto de desenvolvimento da ONMRM. O risco apresentou variação entre os estudos e foi influenciado pelo tipo	Pacientes oncológicos submetidos a terapias antirreabsortivas de alta dose necessitam de avaliação criteriosa antes de extrações, com adoção de medidas

			de medicamento, condições odontológicas preexistentes, protocolo cirúrgico e características clínicas dos pacientes.	preventivas e acompanhamento pós-operatório.
Muñoz-Salgado *et al.* (2023)	Avaliar a eficácia da fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) como terapia adjuvante no manejo da ONMRM.	Revisão sistemática e meta-análise de estudos que empregaram L-PRF no tratamento da ONMRM.	Os estudos analisados apresentaram resultados favoráveis ao emprego de L-PRF associado ao tratamento cirúrgico, com potencial benefício para cicatrização e resolução das lesões. Entretanto, foi observada heterogeneidade metodológica entre os trabalhos disponíveis.	A L-PRF apresenta resultados promissores como recurso complementar no tratamento da ONMRM, porém são necessários estudos clínicos mais robustos e padronizados para confirmar sua efetividade.
Seluki *et al.* (2023)	Comparar a efetividade das abordagens conservadora e cirúrgica no tratamento da ONMRM.	Revisão sistemática. Foram rastreados 4.227 artigos, dos quais 9 estudos preencheram os critérios de inclusão: sete estudos de coorte e dois ensaios clínicos randomizados.	Cinco estudos avaliaram abordagens cirúrgicas, dois analisaram tratamentos conservadores e dois compararam as modalidades. A cirurgia apresentou resultados mais favoráveis principalmente nos estágios avançados, enquanto tratamentos	A terapia cirúrgica parece apresentar maior efetividade nos estágios avançados da ONMRM, enquanto a abordagem conservadora permanece adequada para determinados pacientes com doença inicial e assintomática.

			conservadores mostraram bons resultados em pacientes assintomáticos e em estágios iniciais.	
Laputková *et al.* (2023)	Sintetizar as evidências sobre a ONMRM e investigar, por análise bioinformática, mecanismos moleculares potencialmente envolvidos em sua patogênese.	Revisão sistemática associada à análise bioinformática de genes, proteínas e vias biológicas relacionados à ONMRM.	Foram identificadas vias relacionadas à remodelação óssea, inflamação, resposta imunológica, angiogênese e funções celulares. Os achados reforçaram a natureza multifatorial da doença e a interação entre mecanismos moleculares e fatores clínicos.	A ONMRM resulta de mecanismos biológicos complexos e interligados, não podendo sua fisiopatologia ser atribuída exclusivamente à supressão da atividade osteoclástica.
Frutuoso *et al.* (2024)	Sintetizar as características sociodemográficas e clínicas descritas em relatos e séries de casos de ONMRM e avaliar os tratamentos empregados.	Revisão sistemática conforme PRISMA, com pesquisa no PubMed/MEDLINE até março de 2024. Foram incluídos 88 artigos, correspondentes a 151 casos.	Mulheres representaram 71% dos casos e a média de idade foi de 66,27 anos. O estágio 2 ocorreu em 43%, o ácido zoledrônico foi o fármaco mais frequente (32%) e a mandíbula foi acometida em 60%. O debridamento cirúrgico foi o procedimento cirúrgico mais utilizado (32%).	Os casos publicados demonstram heterogeneidade clínica e terapêutica. Os autores identificaram associação significativa entre tratamentos não convencionais e cura, mas destacaram a necessidade de novas pesquisas para confirmar os resultados.

Anitua *et al.* (2024)	Avaliar o desempenho clínico de próteses implantossuportadas na reabilitação de pacientes previamente tratados para ONMRM.	Revisão sistemática da literatura sobre reabilitação com implantes após tratamento e cicatrização da ONMRM.	A literatura disponível mostrou número reduzido de casos e ausência de consenso sobre a reabilitação de defeitos ósseos e de tecidos moles após ONMRM. Os implantes podem constituir alternativa em pacientes criteriosamente selecionados, mas a evidência permanece limitada.	A reabilitação implantossuportada após ONMRM pode ser considerada em situações selecionadas, porém não existem evidências suficientes para estabelecer protocolos clínicos definitivos.
Baghalipour *et al.* (2025)	Atualizar e sintetizar os medicamentos relacionados à ONMRM, incluindo classes além dos tradicionais antirreabsortivos e antiangiogênicos.	Revisão de literatura abrangendo publicações entre 2003 e abril de 2025, incluindo antirreabsortivos, antiangiogênicos, terapias-alvo contra o câncer e imunomoduladores.	Bisfosfonatos e denosumabe permaneceram entre os medicamentos mais consolidados, porém foram identificadas outras classes potencialmente relacionadas à ONMRM, principalmente medicamentos utilizados em tratamentos oncológicos e imunomoduladores.	O espectro de medicamentos potencialmente associados à ONMRM está se ampliando, tornando fundamentais a anamnese farmacológica detalhada, a avaliação do risco, o reconhecimento precoce e o manejo multidisciplinar.
Wan *et al.* (2025)	Investigar as taxas de incidência de ONMRM relatadas	Revisão de escopo da literatura internacional, com	Foi observada ampla variação das taxas entre os estudos. A	A incidência da ONMRM varia substancialmente

	mundialmente e analisar fatores responsáveis pela variação dessas estimativas.	inclusão de 92 estudos que apresentavam dados sobre incidência de ONMRM.	incidência média global foi de aproximadamente 4,34%, sendo maior nas populações oncológicas (6,22%) e menor entre pacientes com osteoporose (0,58%). Diferenças metodológicas, populacionais e diagnósticas contribuíram para a heterogeneidade.	conforme indicação terapêutica, população, medicamento e metodologia, sendo inadequado utilizar uma única estimativa de incidência para todos os pacientes expostos.
Radi *et al.* (2025)	Identificar genes e polimorfismos associados ao risco de desenvolvimento de ONMRM em pacientes tratados com medicamentos antirreabsortivos.	Revisão sistemática conforme PRISMA, com buscas no PubMed, Scopus e Web of Science de estudos publicados até dezembro de 2024.	Foram identificados diferentes genes e polimorfismos potencialmente relacionados à susceptibilidade à ONMRM, envolvendo vias de remodelação óssea, angiogênese, resposta imunológica e metabolismo farmacológico. Entretanto, houve inconsistência e limitada replicação dos achados entre os estudos.	Existem possíveis componentes genéticos associados à susceptibilidade à ONMRM, porém as evidências ainda são insuficientes para utilização de testes genéticos na predição rotineira do risco individual.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos selecionados (2026).

DISCUSSÃO

A análise dos estudos demonstra consenso quanto ao caráter multifatorial da ONMRM, embora os autores enfatizem diferentes componentes envolvidos em seu desenvolvimento. AlRowis *et al.* (2022) destacam que a condição resulta da interação entre o efeito dos medicamentos, fatores locais e características sistêmicas dos pacientes, não podendo ser atribuída exclusivamente à ação farmacológica. Laputková *et al.* (2023) corroboram essa interpretação ao identificarem, por meio de revisão sistemática e análise bioinformática, a participação simultânea de mecanismos relacionados à remodelação óssea, angiogênese, inflamação e resposta imunológica. Kang *et al.* (2025) complementam esses achados ao defenderem que a interação entre supressão da remodelação óssea e comprometimento da angiogênese pode explicar parte da susceptibilidade dos maxilares à necrose.

No que se refere aos medicamentos envolvidos, AlRowis *et al.* (2022) apontam os bisfosfonatos e o denosumabe como os principais agentes relacionados à ONMRM, especialmente em razão de seus efeitos sobre a atividade osteoclástica e a remodelação óssea. Baghalipour *et al.* (2025) concordam com essa associação, porém ampliam a discussão ao demonstrarem que o espectro farmacológico relacionado à doença não se restringe aos antirreabsortivos. Os autores identificam também relatos envolvendo antiangiogênicos, terapias-alvo e imunomoduladores, particularmente entre pacientes oncológicos. Assim, enquanto AlRowis *et al.* (2022) enfatizam os medicamentos tradicionalmente reconhecidos, Baghalipour *et al.* (2025) evidenciam a necessidade de ampliar a investigação da história farmacológica do paciente diante da incorporação de novos medicamentos à prática clínica.

Entre os antirreabsortivos, a comparação entre denosumabe e ácido zoledrônico merece atenção. Ikesue *et al.* (2022), ao analisarem pacientes com metástases ósseas, verificaram incidência de ONMRM de 9,6% entre aqueles tratados com denosumabe e de 4,8% entre os que receberam ácido zoledrônico, identificando o denosumabe como fator significativamente associado ao desenvolvimento da condição. Esses resultados são complementados por Ikesue *et al.* (2021), que observaram risco ainda maior entre pacientes submetidos à mudança do ácido zoledrônico para o denosumabe. Nesse grupo, a incidência alcançou 16,3%, sugerindo que a exposição sequencial a agentes antirreabsortivos potentes pode intensificar o risco. Dessa forma, ambos os estudos convergem quanto à necessidade de considerar não apenas o

medicamento utilizado no momento da avaliação, mas também todo o histórico de exposição farmacológica do paciente.

Os achados de Ikesue *et al.* (2021) também demonstram que a utilização concomitante de agentes antiangiogênicos pode contribuir para o desenvolvimento da ONMRM. Essa observação encontra sustentação nos mecanismos discutidos por Kang *et al.* (2025), segundo os quais a redução da formação de novos vasos pode comprometer a capacidade de reparação do tecido ósseo, sobretudo quando associada à intensa supressão da remodelação. Baghalipour *et al.* (2025) reforçam essa interpretação ao demonstrarem que diferentes medicamentos utilizados no tratamento oncológico vêm sendo associados à condição. Em conjunto, esses estudos sugerem que a combinação de terapias capazes de interferir simultaneamente na remodelação óssea e na vascularização pode produzir um cenário de maior susceptibilidade, embora a magnitude desse efeito ainda necessite de investigação em estudos prospectivos.

A indicação terapêutica também se mostrou determinante para a magnitude do risco. Wan *et al.* (2025), ao analisarem estudos de diferentes regiões do mundo, encontraram incidência média de aproximadamente 6,22% entre pacientes oncológicos, enquanto nos pacientes tratados para osteoporose a média foi de aproximadamente 0,58%. Esses resultados são coerentes com os achados de Ikesue *et al.* (2022), cuja população composta por pacientes com metástases ósseas apresentou frequência relevante de ONMRM. AlRowis *et al.* (2022) ajudam a explicar essa diferença ao destacarem que pacientes oncológicos geralmente são expostos a doses mais elevadas e repetidas de agentes antirreabsortivos, além de frequentemente receberem outros tratamentos capazes de interferir na cicatrização. Portanto, os estudos convergem ao demonstrar que o risco associado ao medicamento não pode ser analisado independentemente de sua indicação, dose, potência e contexto terapêutico.

Apesar disso, Wan *et al.* (2025) chamam atenção para a elevada heterogeneidade das estimativas epidemiológicas disponíveis. Os autores demonstram que diferenças nos critérios diagnósticos, nas características das populações, no tempo de acompanhamento e nos medicamentos utilizados produzem variações substanciais entre as taxas encontradas. Essa constatação exige cautela na interpretação dos resultados de Ikesue *et al.* (2021; 2022), pois as incidências observadas nesses estudos correspondem a populações específicas de pacientes com metástases ósseas e não devem ser extrapoladas diretamente para indivíduos tratados com

antirreabsortivos em doses destinadas à osteoporose. Assim, mais do que estabelecer uma taxa única de ocorrência, a literatura sustenta a necessidade de estratificação individual do risco.

Outro aspecto em que os estudos apresentam importante convergência diz respeito às extrações dentárias. Gaudin *et al.* (2023) identificam esses procedimentos como um dos principais contextos associados ao surgimento de ONMRM em pacientes oncológicos submetidos a altas doses de antirreabsortivos. Ikesue *et al.* (2022) corroboram esse resultado ao demonstrarem que a realização de extração após o início da terapia esteve significativamente associada ao desenvolvimento da doença. Ikesue *et al.* (2021) encontraram resultado semelhante, reforçando a importância do planejamento odontológico antes da exposição a esquemas farmacológicos de maior risco.

Entretanto, a relação entre extração dentária e ONMRM deve ser interpretada com cautela. Gaudin *et al.* (2023) ressaltam que muitos dentes extraídos apresentam previamente alterações inflamatórias ou infecciosas, dificultando determinar quanto do risco decorre diretamente do trauma cirúrgico e quanto está relacionado à doença odontológica que motivou o procedimento. Campisi *et al.* (2020) apresentam entendimento compatível ao enfatizarem que a prevenção não deve consistir simplesmente em evitar extrações, mas em controlar previamente focos infecciosos e realizar planejamento odontológico adequado. Dessa maneira, os autores convergem para a compreensão de que manter um dente com infecção ativa apenas para evitar uma intervenção cirúrgica também pode representar uma conduta desfavorável.

Essa interpretação reforça a importância da avaliação odontológica antes do início da terapia medicamentosa. Campisi *et al.* (2020) defendem que a prevenção primária deve envolver identificação e tratamento das condições bucais capazes de aumentar o risco de ONMRM. AlRowis *et al.* (2022) corroboram essa recomendação ao destacarem a necessidade de adequação do meio bucal, manutenção de higiene oral e acompanhamento periódico dos pacientes expostos. Os achados epidemiológicos de Gaudin *et al.* (2023) fornecem suporte adicional a essas recomendações, uma vez que demonstram a relevância dos procedimentos dentoalveolares e das condições odontológicas no desenvolvimento da doença. Assim, a prevenção aparece como um dos pontos de maior concordância entre os estudos analisados.

Em relação às características clínicas, Frutuoso *et al.* (2024) identificaram maior acometimento da mandíbula, observada em 60% dos casos analisados, além de predominância do estágio 2, correspondente a 43% dos pacientes. Esses resultados dialogam com AlRowis *et al.*

(2022), que descrevem dor, infecção, exposição óssea, fístulas e alterações funcionais entre as principais manifestações clínicas da ONMRM. A predominância do estágio 2 encontrada por Frutuoso *et al.* (2024) sugere que parcela importante dos pacientes é diagnosticada quando já apresenta sintomatologia e processo infeccioso associado, reforçando a necessidade de estratégias destinadas ao reconhecimento de alterações em fases anteriores.

Quanto ao diagnóstico, AlRowis *et al.* (2022) defendem que a história farmacológica detalhada, o exame clínico e os métodos de imagem devem ser utilizados de maneira complementar. Campisi *et al.* (2020) concordam com a necessidade de diagnóstico criterioso e destacam que erros de interpretação podem resultar tanto em subdiagnóstico quanto em condutas desnecessárias. Os dois estudos convergem, portanto, para a compreensão de que a presença de alterações ósseas isoladas não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, sendo necessário considerar exposição medicamentosa, manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais.

No tratamento da ONMRM, os estudos demonstram maior diversidade de abordagens. Seluki *et al.* (2023), ao compararem tratamento conservador e cirúrgico, observaram resultados mais favoráveis das intervenções cirúrgicas principalmente nos estágios avançados, enquanto estratégias conservadoras apresentaram resultados satisfatórios em determinados pacientes assintomáticos ou com doença inicial. Frutuoso *et al.* (2024) encontraram o debridamento cirúrgico entre os procedimentos mais frequentemente utilizados nos casos analisados, resultado que acompanha a tendência de maior utilização de intervenções operatórias no manejo da doença estabelecida. Os estudos não apresentam propriamente uma oposição entre tratamento conservador e cirúrgico, mas indicam que a escolha deve ser determinada pelas características clínicas e pelo estágio da ONMRM.

Nesse sentido, Seluki *et al.* (2023) argumentam que a cirurgia não deve ser considerada exclusivamente como último recurso para todos os pacientes, sobretudo diante de lesões avançadas ou persistentes. Em contrapartida, os próprios autores reconhecem que o manejo conservador permanece apropriado em situações específicas. Essa perspectiva é compatível com AlRowis *et al.* (2022), que defendem tratamento individualizado segundo extensão da lesão, sintomatologia e condições gerais do paciente. Portanto, a literatura analisada aponta para uma abordagem terapêutica progressivamente menos padronizada e mais orientada pelas características de cada caso.

Além das modalidades convencionais, Muñoz-Salgado *et al.* (2023) analisaram o emprego da fibrina rica em leucócitos e plaquetas como recurso complementar e identificaram resultados favoráveis à cicatrização em estudos que utilizaram essa estratégia associada ao tratamento da ONMRM. Entretanto, os autores ressaltam limitações decorrentes da heterogeneidade metodológica e da quantidade reduzida de estudos disponíveis. Esse posicionamento complementa os resultados de Seluki *et al.* (2023), pois indica que terapias adjuvantes podem contribuir para o manejo, mas não substituem a necessidade de selecionar adequadamente a abordagem conservadora ou cirúrgica principal.

A possibilidade de reabilitação após o tratamento da ONMRM também permanece pouco esclarecida. Anitua *et al.* (2024) verificaram que as evidências disponíveis sobre utilização de implantes em pacientes previamente tratados para a condição são limitadas e baseadas em número reduzido de casos. Enquanto os resultados de Seluki *et al.* (2023) fornecem maior suporte para decisões relacionadas ao tratamento da doença ativa, Anitua *et al.* (2024) demonstram que ainda existem lacunas importantes quanto à reconstrução funcional após sua resolução. Dessa forma, a reabilitação implantossuportada deve ser considerada individualmente e acompanhada de avaliação rigorosa dos riscos.

Outro campo ainda em investigação corresponde à predisposição genética. Radi *et al.* (2025) identificaram genes e polimorfismos potencialmente associados à susceptibilidade à ONMRM, envolvendo mecanismos relacionados à remodelação óssea, angiogênese, imunidade e metabolismo farmacológico. Esses resultados apresentam coerência biológica com os mecanismos encontrados por Laputková *et al.* (2023), que também destacam a participação dessas vias na fisiopatologia da doença. Entretanto, Radi *et al.* (2025) ressaltam que os resultados genéticos ainda são inconsistentes e pouco replicados, não havendo evidência suficiente para utilização de testes genéticos na prática clínica rotineira.

A análise conjunta dos estudos permite observar, portanto, maior concordância do que divergência entre os autores. AlRowis *et al.* (2022), Laputková *et al.* (2023) e Kang *et al.* (2025) convergem quanto ao caráter multifatorial da fisiopatologia; Ikesue *et al.* (2021; 2022), Gaudin *et al.* (2023) e Wan *et al.* (2025) demonstram que o risco depende da interação entre exposição farmacológica, indicação terapêutica e fatores odontológicos; e Campisi *et al.* (2020) e AlRowis *et al.* (2022) reforçam a importância da prevenção e do acompanhamento odontológico. As principais diferenças encontradas dizem respeito à magnitude do risco entre populações e à

escolha da estratégia terapêutica, diferenças que podem ser explicadas, em grande parte, pela heterogeneidade das populações e dos delineamentos analisados.

Diante dessas evidências, verifica-se que o manejo da ONMRM exige atuação interdisciplinar e avaliação individualizada. Os resultados apresentados por diferentes autores indicam que a prevenção odontológica, o reconhecimento precoce dos sinais clínicos, a avaliação completa da história farmacológica e a seleção do tratamento conforme o estágio da doença são elementos fundamentais para reduzir sua morbidade. Ao mesmo tempo, as divergências e lacunas encontradas em aspectos como interrupção medicamentosa, terapias adjuvantes, predisposição genética e reabilitação após a doença demonstram a necessidade de estudos prospectivos e metodologicamente padronizados que permitam estabelecer recomendações clínicas mais precisas (Seluki *et al.*, 2023; Anitua *et al.*, 2024; Radi *et al.*, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ONMRM representa uma complicação multifatorial associada principalmente a terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas. Bisfosfonatos nitrogenados e denosumabe concentram a evidência mais consistente, especialmente quando empregados em doses oncológicas, enquanto novas terapias-alvo ampliam progressivamente o conjunto de fármacos sob vigilância. A ocorrência da doença depende da interação entre exposição farmacológica, supressão da remodelação óssea, alterações angiogênicas, infecção, trauma local e características individuais do paciente.

Os dados analisados demonstram que o risco é significativamente influenciado pela indicação terapêutica. Pacientes oncológicos apresentam maior frequência de ONMRM do que indivíduos tratados para osteoporose, o que exige estratificação clínica e impede a aplicação indiscriminada das mesmas recomendações a todos os usuários de antirreabsortivos. Dose, potência, duração e terapia sequencial devem ser registradas na anamnese, assim como uso concomitante de antiangiogênicos, corticosteroides e outros medicamentos relevantes.

A prevenção deve ocupar posição central no cuidado. Avaliação odontológica antes de tratamentos de alto risco, eliminação de focos infecciosos, manutenção periodontal, adaptação de próteses, educação em higiene oral e acompanhamento periódico podem reduzir a necessidade de procedimentos invasivos durante a terapia. Quando uma intervenção cirúrgica

é necessária, a decisão deve considerar o risco de manter infecção ativa, o risco do procedimento e as consequências de qualquer alteração no tratamento sistêmico.

O diagnóstico permanece essencialmente clínico e deve respeitar critérios definidos, utilizando exames de imagem para delimitar extensão e complicações. O tratamento deve ser individualizado, podendo variar de medidas conservadoras para controle de sintomas e infecção até cirurgia para remoção de osso necrótico e obtenção de margens viáveis. Evidências recentes sustentam papel mais ativo da cirurgia em doença avançada ou refratária, sem eliminar a utilidade do tratamento não operatório em casos selecionados.

Conclui-se que o manejo adequado da ONMRM depende de integração entre Odontologia e equipe médica, com decisões baseadas no equilíbrio entre benefício sistêmico do medicamento e risco maxilofacial. A atualização contínua dos profissionais é indispensável diante da expansão das terapias farmacológicas associadas e das mudanças nas estratégias de prevenção e tratamento. Estudos prospectivos, padronização de critérios epidemiológicos e investigação de marcadores preditivos ainda são necessários para aprimorar a identificação de pacientes suscetíveis e tornar o cuidado mais preciso.

REFERÊNCIAS

ALROWIS, Raed *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. DOI: 10.1016/j.sdentj.2022.01.003. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9346931/. Acesso em: 9 set. 2026.

ANITUA, Eduardo; ALKHRAISAT, Mohammad; EGUIA, Asier. Clinical performance of implant-supported prostheses in the rehabilitation of patients previously treated for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): a systematic review. **Cureus**, v. 16, n. 6, e61658, 2024. DOI: 10.7759/cureus.61658. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11223626/. Acesso em: 11 set. 2026.

BAGHALIPOUR, Nasrin *et al.* Identified medications causing medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **Cureus**, 2025. PMID: 40709114. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12287985/. Acesso em: 11 set. 2026.

CAMPISI, Giuseppina *et al.* Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. **International Journal of Environmental Research and Public Health,** v. 17, n. 16, 5998, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17165998. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7460511/. Acesso em: 9 set. 2026.

FRUTUOSO, Filipa *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review of case reports and case series. **Diseases**, v. 12, n. 9, 205, 2024. DOI: 10.3390/diseases12090205. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11431443/. Acesso em: 11 set. 2026.

GAUDIN, Robert *et al.* Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients: a systematic review. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 9, n. 1, 2023. PMID: 36464958. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9932256/. Acesso em: 11 set. 2026.

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 7 ed. Barueri, SP: Atlas, 2022.

IKESUE, Hiroshi *et al.* Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 87, p. 719-726, 2021. DOI: 10.1007/s00280-021-04262-w. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8110486/. Acesso em: 11 set. 2026.

JAWAD, Nadeen; BURNS, Megan; PATEL, Vinod. A literature review and update on medications related to osteonecrosis of the jaw independent of bisphosphonates and denosumab. **British Dental Journal**, v. 239, n. 9, p. 613-619, 2025. DOI: 10.1038/s41415-025-8643-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41238868/. Acesso em: 11 set. 2026.

KANG, Joo-Hyung *et al.* Mechanisms underlying medication-related osteonecrosis of the jaw. **International Journal of Molecular Sciences**, 2025. PMID: 39552606. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12022389/. Acesso em: 10 set. 2026.

LAPUTKOVÁ, Galina *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and a bioinformatic analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, 16745, 2023. DOI: 10.3390/ijms242316745. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10706386/. Acesso em: 11 set. 2026.

MUÑOZ-SALGADO, Ana *et al.* Leukocyte and platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 28, n. 4, p. e317-e329, 2023. DOI: 10.4317/medoral.25733. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10314351/. Acesso em: 11 set. 2026.

RADI, Sonya *et al.* Understanding the genetic basis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **Bone**, v. 201, 117623, 2025. DOI: 10.1016/j.bone.2025.117623. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40921376/. Acesso em: 11 set. 2026.

RUGGIERO, Salvatore 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. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Disponível em: https://aaoms.org/wp-content/uploads/2024/03/mronj_position_paper.pdf. Acesso em: 10 set. 2026.

SELUKI, Rial; SELUKI, Moshe; VAITKEVICIENE, Inga. Comparison of the effectiveness of conservative and surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **Journal of Oral & Maxillofacial Research,** v. 14, n. 4, e1, 2023. DOI: 10.5037/jomr.2023.14401. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10783881/. Acesso em: 11 set. 2026.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12010772/. Acesso em: 11 set. 2026.

WAN, Jason T. *et al.* The issue with incidence: a scoping review of reported medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) incidence around the globe. **British Dental Journal,** 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11973752/. Acesso em: 11 set. 2026.