

**OSTEONECROSE DOS
MAXILARES ASSOCIADA A
MEDICAMENTOS (MRONJ):
ASPECTOS
ETIOPATOGENICOS,
DIAGNÓSTICOS E
TERAPÊUTICOS — UMA
REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

**MEDICATION-RELATED OSTONECROSIS OF THE JAW (MRONJ):
ETIOPATHOGENIC, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS — AN
INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW**

Ciências da Saúde • 28/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/782280498](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/782280498)

Kevin Cavalcante Almeida¹
Kauan Arthur Costa Santos²
Maria Eugênia Ferreira Sardinha³
Ayrton Yusset Salas Lola⁴
Laura Beatriz Sousa Lopes⁵
Gabryella Silva Fitas⁶
Eybert Yassit Salas Lola⁷
Luciane Bonfim Melo⁸
Thaís Santana da Silva⁹
Marcos Vinícius Silvério Moraes¹⁰
Samir Cabrera Duk¹¹
Felipe Bergamasco Perri Cefali¹²
Mateus Fiuza Santos¹³

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) é uma complicação grave do tecido ósseo maxilofacial, caracterizada pela exposição óssea necrótica persistente e associada principalmente ao uso de bisfosfonatos, denosumabe e agentes antiangiogênicos no tratamento de doenças oncológicas e metabólicas ósseas. Trata-se de revisão integrativa da literatura acerca dos aspectos etiopatogênicos, epidemiológicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos da MRONJ, com ênfase nas publicações mais recentes e nas diretrizes da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Realizou-se busca sistematizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e BVS, com filtro temporal entre 2016 e 2026, resultando na inclusão de 45 artigos. Os achados indicam que os bisfosfonatos nitrogenados intravenosos, especialmente o ácido zoledrônico, permanecem os agentes de maior risco, enquanto o denosumabe apresenta risco comparável com perfil evolutivo distinto. A etiopatogenia é multifatorial, envolvendo supressão da remodelação óssea, inibição angiogênica, disbiose oral e trauma local. O diagnóstico precoce, baseado nos critérios AAOMS 2022, e a adequação do meio bucal antes do início da terapia medicamentosa constituem as estratégias de maior impacto na redução da incidência e gravidade da condição. O tratamento multimodal, integrando abordagens conservadoras e cirúrgicas com uso adjuvante de fibrina rica em plaquetas (PRF) e fotobiomodulação, demonstrou resultados promissores. Conclui-se que a MRONJ exige abordagem multidisciplinar, com papel central do cirurgião-dentista na prevenção e no manejo das lesões, sendo indispensável a atualização contínua frente ao espectro crescente de medicamentos implicados.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares; Bifosfonatos; Denosumabe; Inibidores da Angiogênese; Prevenção.

ABSTRACT

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is a severe complication of the maxillofacial osseous tissue, characterized by persistent necrotic bone exposure and primarily associated with the use of bisphosphonates, denosumab, and antiangiogenic agents in the treatment of oncological and metabolic bone diseases. This integrative literature review aimed to analyze the etiopathogenic, epidemiological, diagnostic, preventive, and therapeutic aspects of MRONJ, with emphasis on recent publications and the updated guidelines of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, and BVS databases, with a temporal filter from 2016 to 2026, resulting in the inclusion of 45 articles. Findings indicate that intravenous nitrogen-containing bisphosphonates, particularly zoledronic acid, remain the highest-risk agents, while denosumab presents comparable risk with a distinct clinical evolution profile. Etiopathogenesis is multifactorial, involving suppression of bone remodeling, angiogenic inhibition, oral dysbiosis, and local trauma. Early diagnosis, based on AAOMS 2022 criteria, and oral health optimization prior to the initiation of drug therapy represent the most impactful strategies for reducing the incidence and severity of the condition. Multimodal treatment integrating conservative and surgical approaches with adjuvant use of platelet-rich fibrin (PRF) and photobiomodulation has shown promising outcomes. It is concluded that MRONJ requires a multidisciplinary approach, with the dentist playing a central role in both prevention and lesion management, making continuous professional updating essential given the growing spectrum of implicated medications.

Keywords: Jaw Osteonecrosis; Bisphosphonates; Denosumab; Angiogenesis Inhibitors; Prevention.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, denominada internacionalmente pela sigla MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), representa uma das mais graves complicações orais relacionadas ao uso de determinadas classes farmacológicas, com repercussões significativas sobre a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Clinicamente, a condição manifesta-se pela presença de tecido ósseo necrótico exposto na região maxilofacial, com evolução cronológica variável e potencial para progressão a estágios de maior complexidade, comprometendo estruturas adjacentes e determinando morbidade considerável (RUGGIERO et al., 2022).

O reconhecimento formal da associação entre o uso de bisfosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares remonta ao início dos anos 2000. Marx, em 2003, foi o primeiro a descrever, de forma sistematizada, casos de exposição óssea maxilofacial em pacientes em uso de bisfosfonatos de uso intravenoso, estabelecendo as bases para o que inicialmente foi denominado BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw). A nomenclatura refletia, naquele momento, a exclusividade percebida da associação com essa classe farmacológica, amplamente utilizada no manejo de metástases ósseas, hipercalemia maligna e mieloma múltiplo (EGUIA; BAGÁN; CARDONA, 2019).

Com o avanço das pesquisas e o surgimento de novos relatos envolvendo medicamentos de outros grupos farmacológicos, especialmente os agentes antirreabsortivos não bisfosfonatos, como o denosumabe, e os agentes antiangiogênicos, como o

bevacizumabe e o sunitinibe, a terminologia BRONJ tornou-se insuficiente para abranger a totalidade dos casos observados. Assim, em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) propôs a substituição do termo por MRONJ, refletindo a natureza multifarmacológica da condição e permitindo uma abordagem diagnóstica mais abrangente e precisa (RUGGIERO et al., 2022; NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

A relevância clínica da MRONJ para a Odontologia é amplamente reconhecida e documentada na literatura científica, especialmente diante do crescente número de pacientes em uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, tanto no contexto oncológico quanto no tratamento de doenças metabólicas ósseas, como a osteoporose. Estimativas epidemiológicas apontam para uma incidência que pode atingir até 18,6% em pacientes oncológicos em uso de bisfosfonatos intravenosos, com variação significativa em função da via de administração, duração do tratamento e presença de fatores de risco associados (ALROWIS et al., 2022; HE et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, a MRONJ determina impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes, manifestando-se por dor persistente, dificuldade mastigatória, alterações fonoarticulatórias, infecções recorrentes e comprometimento estético-funcional, com repercussões psicossociais inerentes à evolução crônica da doença. Em casos avançados, a doença pode evoluir para fístulas orocutâneas, fraturas patológicas e comprometimento de estruturas vizinhas como o seio maxilar e o nervo alveolar inferior (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021; GALITI et al., 2022).

O diagnóstico precoce assume papel central no manejo da MRONJ, uma vez que a identificação da doença em estágios iniciais amplia

significativamente as possibilidades terapêuticas e reduz o risco de progressão para formas mais graves e mutilantes. Nesse sentido, o cirurgião-dentista ocupa posição estratégica privilegiada, sendo o profissional mais frequentemente demandado para o diagnóstico e tratamento dessa condição. A realização de exame clínico detalhado, associada ao emprego de recursos imaginológicos complementares, como a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), é fundamental para o estadiamento adequado da doença (CAMPISI et al., 2020; ANTONELLI et al., 2021).

A prevenção da MRONJ, mediante adequação do meio bucal antes do início da terapia medicamentosa, representa a estratégia de maior impacto na redução da incidência da doença. Protocolos preventivos baseados em evidências, incluindo a eliminação de focos infecciosos ativos, a realização de procedimentos cirúrgicos eletivos com antecedência e o acompanhamento odontológico periódico durante o tratamento, têm demonstrado efetividade na minimização do risco de desenvolvimento da MRONJ (CAMPISI et al., 2020; ALAWAWDA; URVASIZOGLU; BAYINDIR, 2025).

Diante da complexidade etiopatogênica, da multiplicidade de medicamentos implicados, da heterogeneidade dos perfis clínicos e da ausência de consenso universal sobre as melhores estratégias terapêuticas, emergiu a seguinte pergunta norteadora: quais são os aspectos etiopatogênicos, epidemiológicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos da MRONJ documentados na literatura científica publicada entre 2016 e 2026?

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, contemplando seus aspectos

conceituais, etiopatogênicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos, com base nas publicações científicas disponíveis nas principais bases de dados internacionais e nacionais, no período de 2016 a 2026.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis na literatura (2016–2026) acerca da MRONJ em seus aspectos etiopatogênicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos.

2.2. Objetivos específicos

1. 1) Identificar os medicamentos e mecanismos farmacológicos associados ao desenvolvimento da MRONJ;
2. 2) Descrever os fatores de risco locais, sistêmicos e farmacológicos documentados na literatura;
3. 3) Caracterizar os critérios diagnósticos e o sistema de estadiamento preconizados pela AAOMS (2022);
4. 4) Analisar as estratégias preventivas com maior respaldo científico na literatura;
5. 5) Comparar as abordagens terapêuticas conservadoras, cirúrgicas e adjuvantes disponíveis para o manejo da MRONJ.

3. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, modalidade que permite a síntese do conhecimento produzido sobre determinado tema mediante a análise crítica e sistemática de estudos previamente publicados, independentemente do desenho metodológico empregado. A revisão integrativa possibilita, assim, a combinação de dados de pesquisas com diferentes abordagens metodológicas, fornecendo uma compreensão abrangente do fenômeno investigado.

A questão norteadora que orientou a condução da presente revisão foi estruturada com base na estratégia PICO (População, Interesse, Contexto): quais são os aspectos etiopatogênicos, epidemiológicos, diagnósticos, preventivos e terapêuticos da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) documentados na literatura científica publicada entre 2016 e 2026?

A busca bibliográfica foi conduzida nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Os descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca utilizadas foram: (1) "osteonecrosis of the jaw" AND "medication"; (2) "bisphosphonate-related osteonecrosis"; (3) "medication-related osteonecrosis of the jaw"; (4) "MRONJ"; (5) "BRONJ"; (6) "denosumab" AND "osteonecrosis"; (7) "antiangiogenic" AND "jaw necrosis"; (8) "osteonecrose dos maxilares" AND "bisfosfonatos"; (9) "osteonecrose maxilar" AND "medicamentos".

3.1. Critérios de elegibilidade

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão adotados para a seleção dos estudos na revisão integrativa da literatura.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Artigos originais, revisões sistemáticas, revisões integrativas, revisões narrativas, relatos de caso e séries de casos.	Estudos que não abordassem especificamente a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ).
Publicações nos idiomas português, inglês ou espanhol.	Publicações em formato de resumo, carta ao editor ou editorial sem embasamento científico sistematizado.
Estudos que abordassem pelo menos um dos seguintes aspectos da MRONJ: conceito, etiopatogenia, epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, prevenção ou tratamento.	Estudos com metodologia insuficientemente descrita.
Publicações preferencialmente datadas entre 2016 e 2026.	Publicações duplicadas.
Inclusão de referências seminais anteriores a 2016 quando consideradas relevantes e tecnicamente necessárias para a compreensão do tema, a critério dos revisores.	Estudos com dados sobrepostos provenientes do mesmo grupo de pesquisa.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

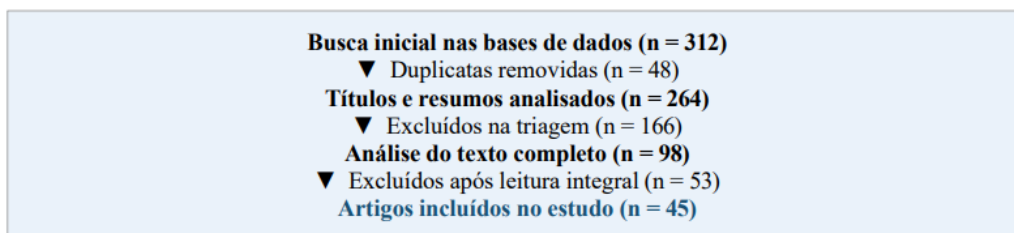
3.2. Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas etapas. Na primeira, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica, com exclusão daqueles que claramente não atendiam aos critérios de elegibilidade. Na segunda

etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para confirmação da elegibilidade e extração dos dados relevantes. Todas as etapas foram conduzidas pelos autores, com consenso entre os revisores para resolução de divergências na seleção.

A busca eletrônica inicial resultou em 312 registros. Após a remoção de duplicatas (n=48), foram analisados 264 títulos e resumos, dos quais 98 foram pré-selecionados para leitura completa. Após aplicação dos critérios de elegibilidade na leitura integral, 45 artigos foram incluídos no estudo.

Figura 1. Fluxograma PRISMA representando o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Medicamentos associados

4.1.1 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos constituem a classe farmacológica mais amplamente associada ao desenvolvimento da MRONJ, sendo a relação causal mais robustamente documentada na literatura científica disponível. Essa classe de medicamentos atua por meio da incorporação à matriz óssea mineralizada, onde inibe a atividade osteoclástica por mecanismos moleculares que incluem, para os bisfosfonatos nitrogenados, a inibição da via do mevalonato,

resultando em supressão da prenilação proteica e indução de apoptose dos osteoclastos (RUGGIERO et al., 2022; TETRADIS; ALLEN; RUGGIERO, 2023).

Os bisfosfonatos são divididos em duas grandes categorias com base em sua estrutura química e potência: os não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato) e os nitrogenados (pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico). Os compostos nitrogenados apresentam potência antirreabsortiva significativamente superior, com o ácido zoledrônico exibindo a maior potência da classe, estimada em 10.000 vezes superior ao etidronato. Essa diferença de potência tem correlação direta com o risco de desenvolvimento de MRONJ (EGUIA; BAGÁN; CARDONA, 2019; BAGHALIPOUR et al., 2025).

O ácido zoledrônico de uso intravenoso, amplamente empregado no tratamento de hipercalcemia maligna, metástases ósseas e mieloma múltiplo, está associado ao maior risco de MRONJ dentro da classe, com incidência estimada entre 1% e 18,6% na população oncológica em uso prolongado. O pamidronato intravenoso apresenta risco intermediário, enquanto os bisfosfonatos orais, utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, associam-se a risco consideravelmente menor, estimado entre 0,001% e 0,01% (RUGGIERO et al., 2022; ALROWIS et al., 2022).

4.1.2. Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua mediante inibição do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), molécula essencial para a diferenciação, maturação e sobrevivência dos osteoclastos. Ao bloquear a interação

RANKL-RANK, o denosumabe produz supressão intensa e reversível da remodelação óssea, com potência antirreabsortiva comparável ao ácido zoledrônico (DANTAS; SILVA, 2022; LUCENA; MOURA; ANJOS, 2024).

Diferentemente dos bisfosfonatos, o denosumabe não se incorpora à matriz óssea mineralizada. Após administração subcutânea mensal, apresenta meia-vida sérica de aproximadamente 25 a 32 dias, com reversibilidade do efeito antirreabsortivo após a descontinuação — característica que o distingue funcionalmente dos bisfosfonatos em relação ao planejamento de procedimentos odontológicos. Entretanto, estudos comparativos demonstram que o risco de MRONJ associado ao denosumabe é equivalente ao do ácido zoledrônico em pacientes oncológicos, podendo, em algumas séries, superar o risco atribuído aos bisfosfonatos orais. A MRONJ associada ao denosumabe tende a apresentar evolução mais rápida após procedimentos dentários precipitantes, em comparação com os casos relacionados a bisfosfonatos orais (FAVIA et al., 2016; RUGGIERO et al., 2022).

4.1.3. Agentes antiangiogênicos

Os agentes antiangiogênicos, incluindo o bevacizumabe (anticorpo anti-VEGF), o sunitinibe, o sorafenibe e o aflibercepte, têm sido associados ao desenvolvimento de MRONJ, tanto isoladamente quanto em combinação com bisfosfonatos ou denosumabe. O mecanismo proposto envolve a inibição da neovascularização óssea, comprometendo a capacidade regenerativa e de resposta imunológica local dos tecidos maxilofaciais (CAMINHA et al., 2019; SRIVASTAVA et al., 2021).

Estudos de meta-análise indicam que a associação entre agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos aumenta significativamente o risco de MRONJ em comparação com o uso isolado de cada classe. Baghalipour et al. (2025) relatam risco particularmente elevado com a combinação de denosumabe e bevacizumabe, ou com regimes quimioterápicos contendo corticosteroides em altas doses, sugerindo efeito sinérgico sobre os mecanismos de manutenção da homeostase óssea maxilofacial.

4.1.4. Novas terapias relacionadas

Além das classes acima descritas, a literatura mais recente tem documentado casos de MRONJ associados a medicamentos de outros grupos farmacológicos, incluindo agentes quimioterápicos convencionais, imunossupressores (metotrexato, ciclosporina), inibidores de mTOR (everolimo, temsirolimo), inibidores de tirosina quinase e, mais recentemente, anticorpos monoclonais como o nivolumabe e o adalimumabe. Nifosì et al. (2020) relataram caso de MRONJ associado ao uso concomitante de nivolumabe e denosumabe, enquanto Sisalli et al. (2023) documentaram caso relacionado ao adalimumabe, sugerindo que o espectro de medicamentos implicados continua em expansão (EGUIA; BAGÁN; CARDONA, 2019; BAGHALIPOUR et al., 2025).

4.2. Etiopatogenia

A etiopatogenia da MRONJ é reconhecidamente multifatorial, envolvendo a interação complexa entre mecanismos moleculares, fatores locais e sistêmicos que, em conjunto, comprometem a capacidade de remodelação, vascularização e defesa imunológica do tecido ósseo maxilofacial. A atual compreensão aponta para a

convergência de ao menos cinco mecanismos principais: supressão da remodelação óssea, inibição da angiogênese, processo inflamatório e infecção bacteriana, trauma local e imunossupressão (HE et al., 2020; TETRADIS; ALLEN; RUGGIERO, 2023; LEE et al., 2025).

A supressão da remodelação óssea, mediada pela inibição osteoclástica, determina o acúmulo de microfraturas e osso avascular nos maxilares, impedindo o processo fisiológico de renovação tecidual. O osso maxilofacial apresenta taxa de remodelação particularmente elevada em comparação com outros ossos do esqueleto, tornando-o especialmente vulnerável à ação prolongada de agentes antirreabsortivos. Essa suscetibilidade explica, em parte, a preferência anatômica dos maxilares como sítio de desenvolvimento da osteonecrose (KUEHN; SCARIOT; ELSALANTY, 2023; LOMBARD et al., 2016).

A inibição angiogênica, seja como efeito secundário dos bisfosfonatos ou como mecanismo primário dos agentes antiangiogênicos, compromete a irrigação sanguínea local, determinando isquemia tecidual progressiva. A redução da expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) está documentada nos tecidos de pacientes com MRONJ, correlacionando-se com a gravidade da necrose observada (CAMINHA et al., 2019; SRIVASTAVA et al., 2021).

O papel da infecção bacteriana na gênese e progressão da MRONJ tem sido amplamente estudado, evidenciando-se a participação de bactérias específicas, entre as quais se destaca *Actinomyces*, que com frequência coloniza a superfície do osso exposto. A microbiota oral, por sua vez, contribui para o estabelecimento de um ambiente pró-inflamatório local que favorece a progressão da necrose. Estudos

de biópsia revelam a presença de biofilmes bacterianos em estreita associação com as superfícies ósseas necróticas, sugerindo papel etiopatogênico além de mera colonização secundária (HE et al., 2020; SANTANA et al., 2025).

O trauma local, notadamente após extrações dentárias, cirurgias periodontais e implantodontia, representa o principal fator precipitante documentado nos estudos clínicos. A incapacidade do tecido ósseo suprimido de reparar adequadamente o alvéolo pós-exodontia cria uma solução de continuidade persistente que favorece a infecção e a progressão da necrose. Estima-se que até 60% dos casos de MRONJ sejam precipitados por extrações dentárias em pacientes de risco (RUGGIERO et al., 2022; BEŁCH et al., 2025).

4.3. Epidemiologia

A determinação precisa da incidência e prevalência da MRONJ é dificultada pela heterogeneidade dos critérios diagnósticos empregados nos diferentes estudos, pela variabilidade das populações analisadas e pelo subdiagnóstico inerente à condição. As estimativas disponíveis variam amplamente, dependendo da via de administração e do tipo do medicamento, do tempo de uso, da indicação terapêutica e dos critérios diagnósticos adotados (ALROWIS et al., 2022; FRUTUOSO et al., 2024).

Em pacientes oncológicos em uso de bisfosfonatos intravenosos, especialmente ácido zoledrônico, a incidência de MRONJ varia de 1% a 18,6% nos diferentes estudos, com incidência acumulada crescente em função do tempo de tratamento. Para pacientes com mieloma múltiplo ou metástases ósseas, a incidência costuma ser mais

elevada do que naqueles com outras indicações oncológicas. Em pacientes em uso de denosumabe para metástases ósseas, a incidência observada é comparável à do ácido zoledrônico, situando-se entre 1,7% e 2,4% (RUGGIERO et al., 2022; BOSTON et al., 2023).

Para pacientes em uso de bisfosfonatos orais no tratamento da osteoporose, a incidência de MRONJ é significativamente menor, estimada em 0,001% a 0,01%, o que equivale a 1 a 10 casos por 100.000 pacientes-ano. Essa diferença de magnitude em relação ao contexto oncológico reflete as diferenças de dose, potência farmacológica, via de administração e condição sistêmica dos pacientes. O risco aumenta progressivamente com a duração do tratamento, tornando-se clinicamente relevante a partir de quatro anos de uso de bisfosfonatos orais (BENNETT et al., 2023).

Os pacientes com maior risco de desenvolvimento de MRONJ incluem: portadores de neoplasias malignas com metástases ósseas (especialmente mieloma múltiplo, câncer de mama e de próstata) em uso de bisfosfonatos intravenosos ou denosumabe; pacientes com osteoporose severa em uso prolongado de bisfosfonatos orais; pacientes em tratamento combinado com antirreabsortivos e antiangiogênicos; e pacientes imunossuprimidos ou com diabetes mellitus descompensado (ALROWIS et al., 2022; BEŁCH et al., 2025).

4.4. Fatores de risco

4.4.1. Fatores sistêmicos

Entre os fatores de risco sistêmicos para o desenvolvimento da MRONJ, destacam-se: neoplasias malignas, especialmente aquelas com comprometimento ósseo; diabetes mellitus, que compromete a perfusão tecidual e a resposta imunológica; anemia e desnutrição;

uso concomitante de corticosteroides; quimioterapia; imunossupressão de qualquer etiologia; obesidade; tabagismo; etilismo; e doença renal crônica. A presença de múltiplos fatores sistêmicos tem efeito cumulativo sobre o risco de desenvolvimento da doença (KEMP et al., 2022; BEŁCH et al., 2025).

4.4.2. Fatores locais

Os fatores de risco locais mais relevantes incluem: procedimentos cirúrgicos orais (extrações, implantes, cirurgias periodontais e periapicais); doença periodontal não controlada; lesões periapicais crônicas; uso de próteses totais ou parciais removíveis com pressão excessiva sobre a mucosa; e trauma mucoso local. A mandíbula, por sua menor vascularização relativa comparada à maxila, apresenta incidência de MRONJ cerca de duas vezes maior (CAMPISI et al., 2020; CORREIA et al., 2021).

4.4.3. Fatores relacionados à medicação

No que diz respeito aos fatores relacionados ao medicamento, o tipo de fármaco, a via de administração, a potência antirreabsortiva, a dose cumulativa e a duração do tratamento são os determinantes mais importantes do risco individual. O ácido zoledrônico intravenoso confere risco significativamente superior aos bisfosfonatos orais. A duração do tratamento superior a dois anos com bisfosfonatos orais ou superior a um ano com ácido zoledrônico intravenoso é considerada de alto risco. A combinação de agentes antirreabsortivos com antiangiogênicos ou corticosteroides aumenta expressivamente o risco basal (RUGGIERO et al., 2022; ALROWIS et al., 2022).

4.5. Aspectos clínicos e estadiamento

As manifestações clínicas da MRONJ são variadas e progressivas, dependendo do estágio da doença e da extensão do comprometimento ósseo. As queixas iniciais frequentemente incluem dor de intensidade variável, edema local, sensação de dormência ou parestesia na região afetada (sinal de Vincent positivo, quando há comprometimento do nervo alveolar inferior), e limitação funcional. Em estágios avançados, a presença de fístulas, supuração, odor fétido, exposição óssea franca e fraturas patológicas são manifestações características (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021; KIMATHI et al., 2024).

O sistema de estadiamento mais amplamente utilizado é o proposto pela AAOMS, revisado em 2022, que classifica a MRONJ em quatro estágios: Estágio 0 (sem exposição óssea, porém com sintomas inespecíficos e alterações radiográficas sugestivas, como espessamento da lâmina dura e persistência do alvéolo pós-exodontia); Estágio 1 (osso exposto/necrótico em paciente assintomático, sem sinais de infecção); Estágio 2 (osso exposto/necrótico com infecção, dor e/ou eritema, com ou sem drenagem purulenta); e Estágio 3 (osso exposto/necrótico com um ou mais dos seguintes achados: fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral/oronasal, ou osteólise se estendendo à borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar) (RUGGIERO et al., 2022; DE CICCIO et al., 2023).

4.6. Diagnóstico

O diagnóstico da MRONJ é fundamentalmente clínico, baseado nos critérios estabelecidos pela AAOMS (2022), e deve ser complementado por exames de imagem e, quando necessário, exames laboratoriais e histopatológicos. A anamnese detalhada,

com especial atenção ao histórico farmacológico e à cronologia das manifestações clínicas, é etapa indispensável do processo diagnóstico (HOCHMULLER et al., 2021; ALEMÁN MILLARES et al., 2021).

Os exames de imagem desempenham papel complementar fundamental no diagnóstico e estadiamento da MRONJ. A radiografia panorâmica é o exame de triagem mais amplamente disponível, permitindo a identificação de alterações como espessamento da lâmina dura, esclerose óssea difusa e persistência do alvéolo pós-exodontia. A tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) constitui o exame de imagem de escolha para avaliação detalhada da extensão da necrose, identificação de sequestros ósseos, avaliação do comprometimento do seio maxilar e planejamento cirúrgico. A ressonância magnética, embora menos disponível, oferece informações superiores sobre o comprometimento de partes moles (ALEMÁN MILLARES et al., 2021; ANTONELLI et al., 2021).

O diagnóstico diferencial da MRONJ deve incluir: osteomielite de outras etiologias; osteorradionecrose; metástase óssea nos maxilares; linfoma ósseo; osteossarcoma; tumor odontogênico; e periodontite apical com fistulização. A biópsia do osso exposto, com análise histopatológica, está indicada nos casos com suspeita de neoplasia subjacente ou quando o diagnóstico permanece duvidoso após avaliação clínico-radiográfica. Os achados histológicos típicos da MRONJ incluem necrose óssea com ausência de osteócitos nas lacunas, infiltrado inflamatório, biofilme bacteriano e, em alguns casos, colônias de *Actinomyces* (SANTANA et al., 2025; RUGGIERO et al., 2022).

4.7. Prevenção

A prevenção da MRONJ representa a abordagem de maior impacto na redução da carga da doença, sendo consensual na literatura a necessidade de avaliação e adequação do meio bucal antes do início da terapia com medicamentos de risco. O cirurgião-dentista deve ser parte integrante da equipe multidisciplinar que acompanha pacientes candidatos ao tratamento com antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos (CAMPISI et al., 2020; ALAWAWDA; URVASIZOGLU; BAYINDIR, 2025).

Os protocolos preventivos pré-terapêuticos preconizam: eliminação de todos os focos infecciosos ativos (extração de dentes com comprometimento periodontal avançado ou lesões periapicais irratráveis, com tempo mínimo de cicatrização de 4 a 6 semanas antes do início do tratamento medicamentoso); controle rigoroso da doença periodontal; ajuste ou confecção de próteses; instrução e motivação para higiene oral adequada; e estabelecimento de um programa de manutenção odontológica periódica durante todo o período de tratamento (CAMPISI et al., 2020; CUNHA et al., 2022).

Durante o tratamento medicamentoso, são recomendadas: higiene oral rigorosa e instruída; avaliações odontológicas periódicas (a cada 3 a 6 meses); evitar procedimentos cirúrgicos eletivos sempre que possível; preferir tratamentos endodônticos e restauradores às extrações quando indicado clinicamente; e monitoramento de sinais e sintomas sugestivos de MRONJ, com intervenção precoce diante de qualquer alteração clínica suspeita. Quando procedimentos cirúrgicos forem inevitáveis, devem ser executados com técnica traumática mínima e protocolo antibiótico adequado (CAMPISI et al., 2020; RUGGIERO et al., 2022).

O conceito de "drug holiday", ou interrupção temporária da medicação antirreabsortiva antes e após procedimentos cirúrgicos orais, permanece controverso na literatura. As diretrizes da AAOMS (2022) sugerem que, em pacientes de baixo risco sistêmico em uso de bisfosfonatos orais por mais de quatro anos, a interrupção da medicação por dois meses antes do procedimento pode ser considerada, com retomada após a cicatrização óssea completa. Entretanto, essa estratégia não é universalmente aceita, especialmente em pacientes oncológicos, nos quais a interrupção do tratamento pode acarretar riscos oncológicos significativos (RUGGIERO et al., 2022; BENNETT et al., 2023).

4.8. Tratamento

4.8.1. Tratamento conservador

O tratamento conservador constitui a primeira linha de abordagem para todos os estágios da MRONJ, com objetivo de controle sintomático, prevenção da progressão e manutenção da qualidade de vida do paciente. As medidas conservadoras incluem: bochecho com solução antisséptica de digluconato de clorexidina a 0,12%–0,20%, antibioticoterapia sistêmica nas fases de exacerbação infecciosa (amoxicilina com clavulanato, metronidazol, clindamicina ou doxiciclina, conforme perfil de sensibilidade microbiológica), analgesia adequada, curetagem superficial do osso exposto para desbridamento local, e remoção de sequestros ósseos superficiais soltos (RUGGIERO et al., 2022; VASCONCELOS; SANTOS, 2023).

4.8.2. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado nos estágios mais avançados da MRONJ (estágios 2 e 3), quando o tratamento conservador não é

suficiente para controlar a progressão da doença. As modalidades cirúrgicas incluem desbridamento e sequestrectomia, ressecção marginal e, nos casos de maior extensão, ressecção segmentar com reconstrução imediata ou tardia. O objetivo do tratamento cirúrgico é a erradicação do tecido ósseo necrótico até margens de osso viável, identificado pela presença de sangramento ativo durante o procedimento (JESUS et al., 2019; VETTORI et al., 2021; NATU et al., 2024).

A abordagem cirúrgica contemporânea tende para o desbridamento mais conservador, com ressecção do mínimo necessário para obtenção de margens livres de necrose, em contraste com abordagens mais radicais preconizadas em décadas anteriores. Fernandes et al. (2024) demonstraram, em série de casos, a viabilidade de tratamento cirúrgico sem ressecções segmentares mesmo em casos de estágio avançado, com resultados funcionais e estéticos favoráveis.

4.8.3. Terapias complementares

Diversas terapias complementares têm sido investigadas como adjuvantes no tratamento da MRONJ, com resultados promissores em estudos preliminares. A fotobiomodulação a laser de baixa potência demonstrou capacidade de reduzir a dor, a inflamação e promover a cicatrização tecidual por meio de estímulo à proliferação celular e síntese de colágeno. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) tem sido empregada como adjuvante no controle da carga bacteriana nas lesões de MRONJ, com efeito sinérgico à antibioticoterapia sistêmica (PALMA SUAREZ; CONCHA VERA; DALLASERRA ALBERTINI, 2025).

A Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), concentrado plaquetário autólogo obtido pela centrifugação do sangue periférico do próprio paciente, tem sido amplamente estudada como adjuvante cirúrgico no tratamento da MRONJ. O PRF promove a liberação gradual de fatores de crescimento (PDGF, VEGF, TGF- β , IGF) que estimulam a angiogênese e a remodelação óssea, criando um microambiente mais favorável à cicatrização nas áreas comprometidas pela isquemia induzida pelos medicamentos. Vettori et al. (2021) e Epstein et al. (2023) relataram resultados favoráveis com o uso de PRF no manejo cirúrgico da MRONJ, com redução do tempo de cicatrização e menor taxa de recidiva (RUGGIERO et al., 2022).

O oxigênio hiperbárico (OHB), a terapia com ozônio e o uso de células-tronco mesenquimais representam outras abordagens em investigação, com potencial terapêutico ainda em fase de consolidação científica. A abordagem multidisciplinar, integrando oncologistas, endocrinologistas, cirurgiões bucomaxilofaciais, periodontistas, protesistas e outros especialistas, é consensualmente recomendada para o manejo otimizado dos casos mais complexos de MRONJ (ANNAMALAI et al., 2025; DADARWAL et al., 2025).

5. RESULTADOS

Com base na revisão integrativa da literatura realizada, foram selecionados e analisados 45 artigos científicos pertinentes ao tema. Para fins de sistematização dos achados, apresenta-se a seguir uma tabela com 25 dos principais estudos incluídos, abrangendo diferentes aspectos da MRONJ.

Tabela 2. Síntese dos principais estudos incluídos na revisão.

Autores / Ano	Tipo de Estudo	Aspecto Investigado	Principais Resultados	Conclusão
Ruggiero et al. (2022)	Diretriz/ Consenso	Critérios diagnósticos e estadiamento MRONJ	Atualização dos critérios da AAOMS; reafirmação do estadiamento em 4 estágios; discussão de drug holiday; incorporação de novos medicamentos implicados	Referência padrão ouro para diagnóstico e manejo clínico da MRONJ
He et al. (2020)	Revisão de Literatura	Etiopatogenia e manejo multidisciplinar	Identificou cinco mecanismos etiopatogênicos principais: inibição osteoclástica, antiangiogênese, infecção bacteriana, imunossupressão e trauma	Reforça a necessidade de abordagem multidisciplinar integrada
Tetradis, Allen e Ruggiero (2023)	Minirrevisão	Fisiopatologia molecular da MRONJ	Revisão dos mecanismos moleculares envolvendo RANKL, VEGF, via do mevalonato e microbioma oral; destaque para especificidade anatômica maxilofacial	Fisiopatologia complexa e multifatorial; novas vias moleculares como alvos terapêuticos potenciais

Campisi et al. (2020)	Conferência de Consenso	Prevenção e diagnóstico precoce (Itália)	Atualização das diretrizes italianas; ênfase na adequação bucal pré-tratamento e acompanhamento periódico; protocolos para procedimentos de risco	Estratégias preventivas reduzem significativamente a incidência e a gravidade da MRONJ
Alrowis et al. (2022)	Revisão de Literatura	Fatores de risco, prevenção e tratamento	Sistematização dos fatores de risco locais, sistêmicos e farmacológicos; evidências para prevenção e protocolos de tratamento escalonado por estágio	Abordagem integrada dos fatores de risco é essencial para redução da incidência da MRONJ
Srivastava et al. (2021)	Revisão Sistemática e Meta-análise	Risco com uso combinado de antirreabsorptivos e antiangiogênicos	Meta-análise demonstrou risco significativamente maior com a associação de ambas as classes; RR de 3,15 para associação versus monoterapia	Combinação de antirreabsorptivos e antiangiogênicos aumenta substancialmente o risco de MRONJ

<p>AlDhalaan, BaQais e Al-Omar (2020)</p>	<p>Revisão de Literatura</p>	<p>Aspectos gerais da MRONJ</p>	<p>Revisão abrangente dos fatores de risco, mecanismos, classificação e abordagens terapêuticas; ênfase na importância dos bisfosfonatos IV como principal fator de risco</p>	<p>MRONJ é condição prevalente e grave; prevenção e diagnóstico precoce são pilares do manejo</p>
<p>Kawahara, Kuroshima e Sawase (2021)</p>	<p>Revisão de Literatura</p>	<p>Aspectos clínicos e implicações na implantodontia</p>	<p>Revisão sistemática dos fatores de risco relacionados a implantes; protocolos de tratamento conservador; prevalência aumentada na mandíbula</p>	<p>Procedimentos implantológicos em pacientes de risco exigem protocolos preventivos rigorosos</p>
<p>Baghalipour et al. (2025)</p>	<p>Revisão de Literatura</p>	<p>Mapeamento de todos os medicamentos implicados na MRONJ</p>	<p>Identificação de 15 classes farmacológicas distintas implicadas na MRONJ, incluindo imunossuppressores, inibidores de mTOR e anticorpos monoclonais</p>	<p>O espectro de medicamentos associados à MRONJ é mais amplo do que anteriormente reconhecido</p>

De Cicco et al. (2023)	Revisão Narrativa	Comparaçã o de sistemas de estadiamen to SICMF-SIPMO e AAOMS	Comparaçã o evidenciou convergências entre os sistemas; SICMF-SIPMO inclui critério histopatológic o adicional; AAOMS permanece o mais amplamente adotado	Padronizaçã o dos critérios diagnósticos é essencial para comparabilid ade entre estudos
Frutuoso et al. (2024)	Revisão Sistemática	Análise de relatos e séries de casos	Análise de 523 casos; bisfosfonatos em 72% dos casos; mandíbula afetada em 65%; extração dentária como fator precipitante em 58%; estadiamento 2 predominante	Perfil epidemiológic o e clínico consistente com literatura prévia; necessidade de protocolos preventivos robustos
Lee et al. (2025)	Revisão Narrativa	Mecanismos moleculares subjacentes à MRONJ	Identificação de vias moleculares específicas incluindo autofagia osteoclástica, disfunção mitocondrial e papel dos macrófagos	Novos alvos moleculares podem orientar o desenvolvim ento de terapias preventivas mais eficazes

			na progressão da necrose	
Natu et al. (2024)	Série de Casos	Estratégia terapêutica em cirurgia oral	Protocolo cirúrgico conservador obteve resolução em 78% dos casos; melhor prognóstico em estágios iniciais e lesões mandibulares anteriores	Desbridamento cirúrgico conservador com PRF pode ser eficaz mesmo em casos avançados
Palma Suarez, Concha Vera e Dallaserra (2025)	Revisão Narrativa	Fotobiomodulação e terapia fotodinâmica como adjuvantes	Fotobiomodulação reduz dor, inflamação e acelera cicatrização; aPDT reduz carga bacteriana; ambas como complemento seguro e eficaz ao tratamento convencional	Evidências crescentes suportam uso da fotobiomodulação e aPDT como adjuvantes no manejo da MRONJ
Dadarwal et al. (2025)	Estudo Observacional Prospectivo	Manejo clínico e desfechos terapêuticos	Seguimento de 47 pacientes; melhora clínica em 83% com protocolo combinado conservador-cirúrgico; PRF associada a	Protocolo multimodal integrado apresenta melhores desfechos comparado a abordagem isolada

			menor recidiva	
Bełch et al. (2025)	Estudo Analítico	Análise de fatores de risco potenciais	Duração do tratamento, uso de corticosteroides e extração dentária foram os três fatores de risco mais significativos; tabagismo e diabetes potencializaram o risco	Identificação dos principais modificadores de risco permite estratificação e personalização da prevenção
Santana et al. (2025)	Série de Casos	Características histopatológicas da MRONJ	Análise de 22 casos; achados histopatológicos consistentes incluíam necrose óssea, biofilme bacteriano, infiltrado inflamatório e colonização por Actinomyces em 45% dos casos	Histopatologia reforça papel da infecção bacteriana na progressão da MRONJ
Bennett et al. (2023)	Revisão de Literatura	MRONJ em pacientes com osteoporose	Incidência de MRONJ em osteoporose menor que em câncer; benefícios dos bisfosfonatos superam riscos na maioria dos	Estratificação do risco é fundamental para decisão terapêutica individualizada em osteoporose

			casos; monitorament o odontológico regular recomendado	
Annamalai et al. (2025)	Relato de Caso e Revisão	Abordagem multidiscipli nar na MRONJ	Caso de MRONJ estágio 3 resolvido com abordagem multidisciplina r integrando oncologia, cirurgia bucomaxilofac ial e periodontia; uso de PRF e fotobiomodula ção	Abordagem multidiscipli nar e uso de terapias adjuvantes são essenciais nos casos complexos
Hochmulle r et al. (2021)	Revisão de Literatura	Diagnóstico , tratamento e prevenção	Sistematizaçã o dos métodos diagnósticos; protocolos de tratamento por estágio; TCFC como padrão ouro de imagem; antibioticotera pia adequada essencial no controle infeccioso	Protocolo diagnóstico e terapêutico adequado ao estágio clínico é determinant e para o prognóstico

Vettori et al. (2021)	Série de Casos	Abordagem cirúrgica e uso de PRF	3 casos tratados com desbridamento cirúrgico e PRF; cicatrização completa em 2 casos; redução da dor e melhora funcional em todos	PRF constitui adjuvante cirúrgico promissor no tratamento da MRONJ
Lucena, Moura e Anjos (2024)	Relato de Caso	Tratamento conservador da MRONJ por denosumabe	Caso de MRONJ estágio 2 por denosumabe resolvido com tratamento conservador (antissépticos, antibiótico e curetagem superficial) sem necessidade de cirurgia invasiva	Tratamento conservador pode ser suficiente em MRONJ por denosumabe em estágios iniciais
Paiva et al. (2021)	Revisão Sistemática	MRONJ associada a medicamentos (revisão geral)	Sistematização dos achados sobre incidência, fatores de risco, diagnóstico e tratamento; bisfosfonatos IV como principal agente; extração dentária como	Necessidade de protocolos preventivos e de diagnóstico precoce em todos os pacientes em uso de antirreabsortivos

			principal precipitante	
Gerhard et al. (2026)	Revisão de Literatura	Fatores de risco e abordagens terapêuticas	Síntese dos fatores de risco medicamento sos, locais e sistêmicos; comparação das abordagens conservadora e cirúrgica; análise das terapias adjuvantes emergentes	Atualização necessária contínua frente aos novos medicamentos e evidências terapêuticas emergentes

Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

A análise integrativa dos estudos incluídos na presente revisão revela um conjunto consistente de achados que permitem delinear o estado atual do conhecimento sobre a MRONJ em seus múltiplos aspectos.

Em relação aos medicamentos mais associados à MRONJ, os estudos revisados convergem para o reconhecimento dos bisfosfonatos nitrogenados de uso intravenoso, particularmente o ácido zoledrônico, como os agentes de maior risco documentado. O denosumabe apresenta risco comparável ao ácido zoledrônico no contexto oncológico, com a particularidade de evolução mais rápida após eventos precipitantes. Os bisfosfonatos orais, embora de risco significativamente menor, representam causa importante em virtude de sua ampla utilização na população de pacientes com osteoporose. A literatura mais recente aponta para a expansão do

espectro farmacológico, com implicação crescente de agentes antiangiogênicos e medicamentos de outras classes (BAGHALIPOUR et al., 2025; RUGGIERO et al., 2022).

Os principais fatores de risco identificados pelos estudos incluídos são: duração prolongada do tratamento antirreabsortivo; uso de bisfosfonatos de alta potência por via intravenosa; extrações dentárias e cirurgias orais sem adequação prévia do risco; presença de doença periodontal e lesões periapicais; uso concomitante de corticosteroides; tabagismo; diabetes mellitus; e neoplasias malignas com metástases ósseas. A identificação e estratificação desses fatores de risco são fundamentais para a adoção de medidas preventivas personalizadas (BEŁCH et al., 2025; ALROWIS et al., 2022).

Quanto aos métodos diagnósticos, os estudos revisados confirmam o diagnóstico clínico baseado nos critérios AAOMS como padrão, complementado pela TCFC como principal modalidade de imagem para avaliação da extensão da necrose. A biópsia com análise histopatológica é indicada nos casos de diagnóstico duvidoso ou suspeita de neoplasia subjacente, com achados típicos de necrose óssea, infiltrado inflamatório e colonização bacteriana (HOCHMULLER et al., 2021; SANTANA et al., 2025).

Referente às modalidades terapêuticas mais eficazes, a literatura recente demonstra melhores desfechos com abordagens multimodais que combinam tratamento conservador (antissépticos, antibióticos, analgesia) com intervenção cirúrgica de extensão mínima necessária, e uso de terapias adjuvantes como PRF e fotobiomodulação. O tratamento conservador isolado tende a ser suficiente para os estágios 0 e 1, enquanto os estágios 2 e 3

frequentemente requerem abordagem cirúrgica complementar (DADARWAL et al., 2025; VETTORI et al., 2021; NATU et al., 2024).

As tendências observadas na literatura recente incluem: crescente reconhecimento de novos medicamentos implicados na MRONJ; valorização crescente da fotobiomodulação e da terapia fotodinâmica como adjuvantes; estudos moleculares identificando novos alvos terapêuticos; foco em abordagens cirúrgicas mais conservadoras; e ênfase na prevenção e no diagnóstico precoce como estratégias de maior impacto. Observa-se também tendência ao desenvolvimento de biomarcadores séricos e salivares para estratificação individual do risco de MRONJ (LEE et al., 2025; PALMA SUAREZ; CONCHA VERA; DALLASERRA ALBERTINI, 2025).

6. DISCUSSÃO

Os achados da presente revisão integrativa corroboram e ampliam o conhecimento previamente estabelecido sobre a MRONJ, demonstrando a maturidade crescente da literatura científica dedicada ao tema e a convergência de evidências em torno de pontos fundamentais, ao mesmo tempo que evidenciam persistentes áreas de divergência e lacunas científicas que demandam investigação adicional.

A evolução histórica da nomenclatura, de BRONJ para MRONJ, reflete uma mudança conceitual profunda e fundamental. A transição terminológica não é meramente semântica, mas representa o reconhecimento de que a osteonecrose dos maxilares pode ser desencadeada por múltiplas classes farmacológicas que compartilham, em graus variados, a capacidade de comprometer a remodelação óssea e/ou a angiogênese. Essa compreensão

ampliada tem implicações práticas diretas para a vigilância clínica, o que exige que os profissionais de saúde estejam atentos ao potencial osteonecrótico de um espectro crescente de medicamentos (BAGHALIPOUR et al., 2025; OTTO, 2019).

A comparação entre bisfosfonatos e denosumabe como agentes causais de MRONJ revela perfis de risco com características distintas, embora com magnitude similar em populações oncológicas. Os bisfosfonatos, por sua incorporação permanente à matriz óssea, determinam um risco que persiste por tempo indeterminado após a suspensão do tratamento, o que tem implicações importantes para o manejo odontológico de ex-usuários. O denosumabe, por sua ação reversível e dependente da manutenção da concentração sérica, teoricamente permite a descontinuação estratégica antes de procedimentos de risco, com recuperação parcial da remodelação óssea. Entretanto, a reversibilidade do efeito do denosumabe também implica o risco de efeito rebote sobre a remodelação óssea após sua suspensão abrupta, o que deve ser ponderado nas decisões clínicas (DANTAS; SILVA, 2022; RUGGIERO et al., 2022).

O papel dos fatores de risco locais e sistêmicos na determinação da suscetibilidade individual à MRONJ é amplamente reconhecido pelos estudos revisados. A extração dentária permanece como o principal fator precipitante documentado, o que reforça a necessidade de que toda terapia exodôntica em pacientes de risco seja precedida por avaliação criteriosa, executada com técnica traumática mínima e seguida de monitoramento clínico rigoroso. A doença periodontal e as lesões periapicais crônicas, ao induzirem um processo inflamatório contínuo no osso alveolar, criam condições de maior vulnerabilidade à MRONJ, justificando a ênfase

nos protocolos preventivos de adequação do meio bucal (BEŁCH et al., 2025; CAMPISI et al., 2020).

A efetividade das abordagens preventivas é um dos aspectos mais consistentemente documentados na literatura revisada. Estudos comparativos entre populações que receberam e que não receberam adequação odontológica prévia ao início da terapia antirreabsortiva demonstram reduções significativas na incidência de MRONJ no grupo com intervenção preventiva. Essa evidência reforça a justificativa clínica para a integração do cirurgião-dentista como membro essencial das equipes oncológicas e de tratamento de doenças metabólicas ósseas, atuando proativamente na identificação e eliminação de fatores de risco locais antes do início da terapia de risco (CAMPISI et al., 2020; ALAWAWDA; URVASIZOGLU; BAYINDIR, 2025).

A discussão sobre tratamento conservador versus cirúrgico reflete uma evolução conceitual na área. As abordagens iniciais, que preconizavam ressecções amplas com margens generosas de segurança, foram progressivamente substituídas por estratégias mais conservadoras, que buscam ressecar apenas o tecido ósseo comprovadamente necrótico, preservando ao máximo a continuidade e a função mandibular. Essa tendência é sustentada pelos resultados de séries de casos recentes, como os de Fernandes et al. (2024) e Natu et al. (2024), que demonstraram desfechos favoráveis com desbridamentos cirúrgicos de menor extensão. A comparação entre abordagens mais e menos radicais, entretanto, é dificultada pela heterogeneidade dos casos incluídos nos diferentes estudos e pela ausência de ensaios clínicos randomizados com poder estatístico adequado (RUGGIERO et al., 2022).

A aplicação de PRF, fotobiomodulação e outras terapias adjuvantes representa uma das fronteiras de maior interesse científico atual no campo da MRONJ. A PRF, por fornecer um arcabouço de crescimento e fatores angiogênicos em um ambiente comprometido pela isquemia farmacológica, apresenta fundamentação fisiopatológica sólida para seu uso no tratamento da MRONJ. Os resultados favoráveis relatados por Vettori et al. (2021), Epstein et al. (2023) e Dadarwal et al. (2025) são encorajadores, embora a ausência de estudos controlados com grande tamanho amostral limite a formulação de recomendações definitivas sobre sua efetividade. A fotobiomodulação e a aPDT, revisadas por Palma Suarez et al. (2025), apresentam perfis de segurança favoráveis e evidências crescentes de benefício sintomático e cicatrizante, podendo ser consideradas como adjuvantes de baixo risco no manejo interdisciplinar da MRONJ.

As limitações dos estudos atuais são múltiplas e impactam a capacidade de síntese e de formulação de recomendações baseadas em evidências de alta qualidade. A heterogeneidade metodológica, incluindo diferenças nos critérios diagnósticos, populações estudadas, protocolos terapêuticos e desfechos avaliados, dificulta a comparabilidade entre estudos e a realização de meta-análises robustas. A predominância de estudos observacionais retrospectivos, relatos e séries de casos na literatura disponível reflete a dificuldade inerente de conduzir ensaios clínicos randomizados em populações com doenças graves e tratamentos de longa duração. O viés de publicação também deve ser considerado, com provável sub-representação de casos sem evolução favorável (FRUTUOSO et al., 2024; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

As lacunas científicas identificadas na revisão da literatura incluem: ausência de biomarcadores validados para predição do risco individual de MRONJ; falta de padronização dos protocolos de "drug holiday" e de seu impacto nos desfechos cirúrgicos; escassez de estudos de alta qualidade metodológica sobre as terapias adjuvantes (PRF, fotobiomodulação, OHB); necessidade de estudos de longo prazo sobre o impacto do denosumabe em populações não oncológicas; e insuficiência de dados sobre MRONJ em populações pediátricas e em pacientes em uso de medicamentos implicados mais recentemente, como os inibidores de tirosina quinase e os imunossupressores biológicos (ROSALES et al., 2023; BAGHALIPOUR et al., 2025).

As perspectivas futuras para o campo incluem o desenvolvimento de testes laboratoriais para estratificação do risco individual, incluindo marcadores séricos de remodelação óssea, biomarcadores salivares de inflamação e análise do microbioma oral como potencial indicador de risco; estudos translacionais que conectem os avanços na compreensão molecular da fisiopatologia com o desenvolvimento de novas terapias preventivas e curativas; e a condução de ensaios clínicos prospectivos randomizados para comparação de protocolos preventivos e terapêuticos, fornecendo a base de evidências necessária para a formulação de diretrizes internacionais robustas e universalmente aceitas (LEE et al., 2025; TETRADIS; ALLEN; RUGGIERO, 2023).

7. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa da literatura demonstrou que a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) representa uma entidade patológica de crescente relevância clínica,

com espectro farmacológico em constante expansão e etiopatogenia multifatorial que envolve a interação complexa entre supressão da remodelação óssea, comprometimento angiogênico, infecção bacteriana e fatores locais e sistêmicos predisponentes.

Os bisfosfonatos nitrogenados de administração intravenosa, com destaque para o ácido zoledrônico, permanecem como os agentes mais associados ao desenvolvimento da MRONJ em populações oncológicas, apresentando incidência significativamente superior à verificada com bisfosfonatos orais ou com medicamentos de outras classes. O denosumabe demonstra risco comparável ao ácido zoledrônico no contexto oncológico, com características clínicas e evolutivas próprias que devem ser consideradas no manejo individualizado dos pacientes. A ampliação do espectro de medicamentos implicados, incluindo antiangiogênicos, imunossupressores e anticorpos monoclonais de diferentes mecanismos de ação, exige vigilância clínica permanente e atualização contínua dos profissionais envolvidos no cuidado desses pacientes.

A relevância clínica da MRONJ para a Odontologia é amplamente documentada na literatura, uma vez que o cirurgião-dentista ocupa posição estratégica privilegiada tanto na prevenção quanto no diagnóstico precoce e no tratamento da doença. A adequação do meio bucal antes do início de terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas é a medida preventiva de maior impacto comprovado na redução da incidência da MRONJ, e deve ser incorporada como prática rotineira pelas equipes de saúde envolvidas no manejo dessas terapias.

O diagnóstico precoce, baseado nos critérios atualizados da AAOMS (2022) e apoiado pelo uso criterioso de exames de imagem complementares, particularmente a tomografia computadorizada de feixe cônico, amplia significativamente as possibilidades terapêuticas e favorece a obtenção de melhores desfechos clínicos. O estadiamento adequado orienta a seleção da abordagem terapêutica mais apropriada, privilegiando o tratamento conservador nos estágios iniciais e a intervenção cirúrgica de mínima extensão necessária nos casos avançados, com incorporação crescente de terapias adjuvantes como a fibrina rica em plaquetas e a fotobiomodulação.

Como limitação da presente revisão, destaca-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, que abrangem desde relatos de caso até diretrizes de consenso, impossibilitando a realização de meta-análise quantitativa. Adicionalmente, o viés de publicação deve ser considerado, dado que estudos com desfechos negativos tendem a ser sub-representados na literatura disponível.

A necessidade de novos estudos com metodologia mais robusta, especialmente ensaios clínicos randomizados com adequado poder estatístico, para a padronização dos protocolos terapêuticos e preventivos, a validação de biomarcadores de risco e a avaliação dos medicamentos mais recentemente implicados, é uma demanda científica evidente e urgente. O avanço do conhecimento nessas áreas será determinante para a consolidação de diretrizes internacionais baseadas em evidências de alta qualidade, capazes de orientar de forma definitiva o manejo clínico da MRONJ em toda a sua complexidade e heterogeneidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAWAWDA, Osayd; URVASIZOĞLU, Gelengül; BAYINDIR, Funda. Medication-related osteonecrosis of the jaw: risk factors, management and prevention in dental practices. *New Trends in Medicine Sciences*, v. 6, n. 1, p. 26-36, 2025.

ALDHALAAN, Nouf A.; BAQAIS, Asma; AL-OMAR, Ahmad. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Cureus*, v. 12, n. 2, e6944, 2020.

ALEMÁN MILLARES, R. et al. Osteonecrosis maxilar relacionada con la medicación: el papel del radiólogo. *Radiología*, v. 65, n. 5, p. 473-480, 2023.

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.

ANNAMALAI, Senthilkumar et al. Multidisciplinary approach for medication-related osteonecrosis of the jaws: a case report and literature review. *Archives of Craniofacial Surgery*, v. 26, n. 2, p. 70-75, 2025.

ANTONELLI, Alessandro et al. Clinical and radiological features of medication-related osteonecrosis of the jaws: comparison of staging systems. *Qeios*, 2021. DOI: 10.32388/C9KVWL.

BAGHALIPOUR, Nasimeh et al. Identified medications causing medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Cureus*, v. 17, n. 6, e86645, 2025.

BEŁCH, Monika et al. Analysis of potential risk factors for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dental and Medical Problems*, v. 62, n. 6, p. 1053-1058, 2025.

BENNETT, Benjamin et al. An update on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *European Medical Journal Rheumatology*, 2023.

BOSTON, Bridget et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a disease of significant importance for older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 71, n. 8, p. 2640-2652, 2023.

CAMINHA, Raquel D'Aquino Garcia et al. Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. *Einstein*, v. 17, n. 3, eRW4628, 2019.

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, E5998, 2020.

CORREIA, J. A. et al. Anatomical factors in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Annals of Medicine*, v. 53, suppl. 1, p. S113, 2021.

CUNHA, Rafaela Cavalcanti Dias da et al. Prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 8, e1011830539, 2022.

DADARWAL, Mahendra Kumar et al. Managing medication-related osteonecrosis of jaw: a prospective observational study.

Bioinformation, v. 21, n. 11, p. 4144-4147, 2025.

DANTAS, Rebeca Carolina Moraes; SILVA, Aline Santos da. Denosumabe e osteonecrose dos maxilares: o que o cirurgião-dentista precisa saber? Revista Ciência Plural, v. 8, n. 3, 2022.

DE CICCIO, Davide et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws: a comparison of SICMF-SIPMO and AAOMS guidelines. Diagnostics, v. 13, n. 13, art. 2137, 2023.

EGUIA, A.; BAGÁN-DEBÓN, L.; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, v. 25, n. 1, p. e71-e83, 2020.

EPSTEIN, Joel B. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: successful medical management of complex maxillary alveolus with sinus involvement. Case Reports in Oncology, v. 16, n. 1, p. 397-413, 2023.

FAVIA, Gianfranco et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws: considerations on a new antiresorptive therapy (denosumab) and treatment outcome after a 13-year experience. International Journal of Dentistry, v. 2016, art. 1801676, 2016.

FERNANDES, Tito Lúcio; FERNANDES, Bruno Viezzer; FRANCO, Gilson Cesar Nobre. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws without segmental resections: a case series. The American Journal of Case Reports, v. 25, e942980, 2024.

FRUTUOSO, Filipa et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review of case reports and case series. Diseases, v. 12, n.

9, art. 205, 2024.

GALITI, Dimitra et al. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): review and recent advances. *Forum of Clinical Oncology*, v. 13, n. 1, p. 38-47, 2022.

GERHARD, Veronica Cristina Kuczmariski et al. Osteonecrose medicamentosa dos maxilares: revisão da literatura sobre fatores de risco e abordagens terapêuticas. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 12, n. 3, p. 1-14, 2026.

HE, Lina et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral Science*, v. 12, n. 1, art. 30, 2020.

HOCHMULLER, Mileny et al. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 24, n. 2, p. 233-247, 2021.

JESUS, Adriele Pereira de et al. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019.

KAWAHARA, Mampei; KUROSHIMA, Shinichiro; SAWASE, Takashi. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, v. 7, n. 1, art. 47, 2021.

KEMP, Aristilia Pricila Tahara et al. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 in cancer patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 88, n. 5, p. 683-690, 2022.

KIMATHI, Denis et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: case series and literature review. *Clinical Case Reports*, v. 12, n. 4, e8788, 2024.

KUEHN, Sydney; SCARIOT, Rafaela; ELSALANTY, Mohammed. Medication-related osteonecrosis: why the jawbone? *Dentistry Journal*, v. 11, n. 5, art. 109, 2023.

LEE, Kyeongho et al. Mechanisms underlying medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Diseases*, v. 31, n. 4, p. 1073-1083, 2025.

LOMBARD, Thomas et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. *Stem Cells International*, v. 2016, art. 8768162, 2016.

LUCENA, Pedro Gabriel Azevedo; MOURA, Paloma Silva de; ANJOS, Raissa Soares dos. Tratamento conservador de osteonecrose dos maxilares induzida por denosumabe: relato de caso. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 10, p. 2591-2607, 2024.

NATU, Mathilde et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of a therapeutic strategy in oral surgery. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 125, n. 5S1, art. 101877, 2024.

NICOLATOU-GALITIS, Ourania et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 127, n. 2, p. 117-135, 2019.

NIFOSÌ, Gianfilippo; NIFOSÌ, Lorenzo; NIFOSÌ, Antonio Fabrizio. Medication-related osteonecrosis of the jaw by concomitant nivolumab and denosumab treatment. *Clinical Medical Reviews and Case Reports*, v. 7, n. 12, 2020.

OTTO, Sven. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a disease with many names. *Qeios*, 2019. DOI: 10.32388/300278.

PAIVA, Calebe Lamonier de Oliveira Costa et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, e15510514740, 2021.

PALMA SUAREZ, Ramses B.; CONCHA VERA, Manuel F.; DALLASERRA ALBERTINI, Matías. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy as adjuvant strategies in medication-related osteonecrosis of the jaws: a narrative review. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*, p. 384-394, 2025.

ROSALES, Hemil Dario et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in children and young patients: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, art. 1416, 2023.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw: 2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

SANTANA, Dandara Andrade de et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws: a series of 22 cases highlighting their histopathological features. *Brazilian Oral Research*, v. 39, e058, 2025.

SISALLI, Laura et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a case report of an unusual side effect of adalimumab. *Case Reports in Dentistry*, v. 2023, art. 5544285, 2023.

SRIVASTAVA, Akanksha et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated concurrently with antiresorptive and antiangiogenic agents: systematic review and meta-analysis. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, v. 4, n. 4, p. 196-207, 2021.

TETRADIS, Sotirios; ALLEN, Matthew R.; RUGGIERO, Salvatore L. Pathophysiology of medication-related osteonecrosis of the jaw: a minireview. *JBMR Plus*, v. 7, n. 8, e10785, 2023.

VASCONCELOS, Ricardo Anderson Oliveira; SANTOS, Suely Cristina Aragão Veras dos. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: características patológicas, diagnóstico, prevenção e estratégias terapêuticas. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, v. 28, n. 1, 2023.

VETTORI, Erica et al. Therapeutic approach in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: case series of 3 patients and state of the art on surgical strategies. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, v. 12, n. 2, e6, 2021.

YAROM, Noam et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019.

¹ Graduando em odontologia pelo Centro universitário Goyazes - UNIGOYAZES. Trindade, GO, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009->

0007-3787-9089. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

² Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Goyazes - UNIGOYAZES, Trindade- Go Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5916-4760>.

³ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Goyazes - UNIGOYAZES, Firminópolis, GO, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1644-4111>.

⁴ Graduando em Odontologia pela Universidade Católica Boliviana San Pablo UCB, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. E-Mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1428-4207>.

⁵ Graduanda em odontologia pelo Centro Universitário Goyazes - UNIGOYAZES Trindade, GO, Brasil ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8239-8790>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁶ Graduada em Odontologia - Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes. Residente em Odontologia Hospitalar e Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais pela SESGO. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3259-6895>.

⁷ Residente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - Hospital São Lucas - ISSAL, Pato Branco, Paraná PR , Brasil. E-mail: [acesse o](#)

artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2126-4116>.

⁸ Graduanda em Odontologia no Instituto Florence de Ensino Superior São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0347-4627>.

⁹ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Goyazes - UNIGOYAZES, Trindade, GO, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8930-4445>.

¹⁰ Graduando em Odontologia pela instituição: Centro Universitário do Triângulo-UNITRI, Goiânia, Goiás, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3700-8631>.

¹¹ Especialista em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial - Universidade de São Paulo , USP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2760-2084>.

¹² Graduado em Odontologia - Universidade Estadual Paulista - UNESP. Mestrando em Estomatologia - Universidade Estadual Paulista - UNESP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0416-2130>.

¹³ Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - Faculdade São Leopoldo Mandic. Mestrado em Odontologia - Faculdade São Leopoldo Mandic. E-mail: [acesse o artigo original](#)

para visualizar o e-mail. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5074-3687>.