



Osteonecrose Induzida por Bifosfonatos Aspectos Farmacológicos e Fisiopatológicos

Marco Antônio Franco Cançado¹, Francielle Nunes de Lira Cunha², Gabriela Cristina Baccaro³, Mauricio Santos Souza⁴, Tatiana Santos Rebouças⁵, Carla Cristine Vieira Araújo Machado⁶, Isabela Maria Gontijo Machado⁷, Damián Marco Bertiz Loza⁸, Maria Thaynara Lopes da Silva⁹, Vitória Ribeiro de Araújo¹⁰, Gabriella Peres Cabral¹¹, Raimunda Rodrigues da Silva Brito¹², Karen Pollyana Corrêa Ferreira¹³, Alice Angélica de Souza Pereira¹⁴, Rodolfo Medeiros Gonçalves de Paiva¹⁵, Amanda Cypriano Alves¹⁶.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p1297-1316>

Artigo recebido em 13 de Abril e publicado em 23 de Maio de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (ONMB) é uma complicação grave associada ao uso prolongado de agentes antirreabsortivos como bifosfonatos, empregados no tratamento de doenças ósseas metastáticas, osteoporose e outras condições. **Objetivos:** Analisar os mecanismos farmacológicos, fatores de risco e estratégias de manejo da ONMB, com base em evidências científicas recentes. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão de literatura nas bases PubMed e Scielo, incluindo 22 artigos publicados entre 2020 e 2025, que abordaram incidência, fisiopatologia, prevenção e tratamento. **Resultados:** A ONMB apresenta incidência variável (0,8–16,3%) conforme tipo, dose e duração do agente, associada a fatores como extrações dentárias, comorbidades e saúde periodontal. Seus mecanismos incluem supressão osteoclástica prolongada, toxicidade aos osteócitos e efeitos antiangiogênicos, com denosumabe exigindo monitoramento específico. Estratégias preventivas combinam intervenções locais (fibrina rica em plaquetas, laser) e sistêmicas (ômega-3, pentoxifilina/tocoferol), eficazes em estágios iniciais, enquanto protocolos multidisciplinares e pesquisas em modelos preditivos por IA são necessários para otimizar o manejo. **Conclusão:** A ONMB é uma condição multifatorial de incidência variável, cujos mecanismos envolvem supressão óssea e toxicidade tecidual, exigindo abordagens preventivas integradas e monitoramento individualizado para um manejo clínico eficaz.

Palavras-chave: osteonecrose, bifosfonatos, antirreabsortivos ósseos, fatores de risco.

Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Pharmacological and Pathophysiological Aspects

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a serious complication associated with the prolonged use of antiresorptive agents such as bisphosphonates, commonly used in the treatment of metastatic bone diseases, osteoporosis, and other conditions. **Objectives:** To analyze the pharmacological mechanisms, risk factors, and management strategies for BRONJ based on recent scientific evidence. **Methodology:** A literature review was conducted using the PubMed and Scielo databases, including 22 articles published between 2020 and 2025 that addressed incidence, pathophysiology, prevention, and treatment. **Results:** BRONJ presents a variable incidence (0.8–16.3%) depending on the type, dose, and duration of the agent, and is associated with factors such as dental extractions, comorbidities, and periodontal health. Its mechanisms include prolonged osteoclastic suppression, osteocyte toxicity, and antiangiogenic effects, with denosumab requiring specific monitoring. Preventive strategies combine local interventions (platelet-rich fibrin, laser) and systemic approaches (omega-3, pentoxifylline/tocopherol), which are effective in early stages, while multidisciplinary protocols and research using AI-based predictive models are necessary to optimize management. **Conclusion:** BRONJ is a multifactorial condition with variable incidence, whose mechanisms involve bone suppression and tissue toxicity, requiring integrated preventive approaches and individualized monitoring for effective clinical management.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonates, bone antiresorptive agents, risk factors.

Instituição afiliada – UniCEUB¹, UFPI², UNICAMP³, UNISANTA⁴, UNIFESO⁵, Ilapeo⁶, Inpes⁷, UNIFRANZ⁸, UNIFSA⁹, UniRV¹¹, CET¹², UNIEURO¹⁴, Estácio de Sá Juiz de Fora¹⁵, UFF¹⁶.

Autor correspondente: Francielle Nunes de Lira Cunha franciellendl@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos, agentes antirreabsortivos de alta eficácia, são amplamente utilizados no tratamento de doenças associadas à hiperatividade osteoclástica, como câncer ósseo metastático, osteoporose grave e doença de Paget^{1 2}. Porém ao induzirem apoptose de osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea e a formação de novas células. Sua acumulação preferencial em áreas de alto metabolismo ósseo impede a renovação tecidual, resultando em osso envelhecido com vascularização deficiente e necrose avascular. A toxicidade direta em células ósseas e tecidos moles, associada a infecções secundárias e cicatrização comprometida, agrava a lesão³.

Como consequência a osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (ONMB) é uma complicação associada ao uso desses medicamentos, caracterizada pela presença de áreas de osso exposto na mandíbula ou maxila que não cicatrizam por um período superior a oito semanas. Esse quadro ocorre em indivíduos que estão em tratamento ou já fizeram uso de bifosfonatos, sem terem sido submetidos à radioterapia na região dos maxilares⁴.

A condição foi identificada e relatada pela primeira vez por Marx e Stern em 2002, e desde então tem sido reconhecida como um importante efeito adverso relacionado à terapia com bifosfonatos, principalmente em pacientes com câncer ou doenças ósseas metabólicas^{5 6 7 8}. Apesar dos avanços recentes na compreensão dos mecanismos farmacológicos e fisiopatológicos da ONMB, lacunas críticas persistem na tradução desses conhecimentos para a prática clínica.

Estudos demonstram que a disfunção osteoimune e a toxicidade direta dos bifosfonatos no microambiente ósseo maxilar são amplificadas por fatores locais, como infecções secundárias e procedimentos dentários invasivos⁹. Além disso o risco de osteonecrose pós-extração dentária em pacientes sob terapia prolongada com bifosfonatos orais chega a 2,24%, com predileção pela região posterior da mandíbula devido à sua alta taxa de remodelação óssea (10× maior que outros ossos) e acúmulo farmacológico¹⁰.

Dessa forma a interação entre o microambiente oral hipóxico, disbiose microbiana e supressão imune mediada por bifosfonatos emerge como um eixo fisiopatológico subestimado, exigindo abordagens integrativas que considerem tanto aspectos moleculares quanto contextos clínicos diversificados¹¹.

Portanto, este estudo tem como objetivo sintetizar as evidências atuais sobre os

mecanismos farmacológicos e fisiopatológicos da osteonecrose induzida por bifosfonatos, analisando estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, na qual a seleção dos artigos foi realizada por meio de buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e SciELO.

No presente estudo, a estratégia de busca foi cuidadosamente delineada para garantir a abrangência e a relevância dos artigos selecionados. Foram utilizados os operadores booleanos OR e AND para combinar os termos de interesse. Inicialmente, os termos relacionados aos bifosfonatos foram agrupados com o operador OR, incluindo: *“bisphosphonates”*, *“zoledronic acid”*, *“alendronate”*, *“nitrogenous bisphosphonates”* e *“bone resorption inhibitors”*. Em seguida, esse conjunto foi associado, por meio do operador AND, a termos referentes à osteonecrose dos maxilares, como *“osteonecrosis”*, *“bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw”*, *“BRONJ”*, *“MRONJ”* e *“jaw necrosis”*, também combinados entre si com o operador OR. Essa abordagem garantiu que os estudos recuperados abordassem simultaneamente o uso de bifosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose maxilar, alinhando-se aos objetivos desta revisão.

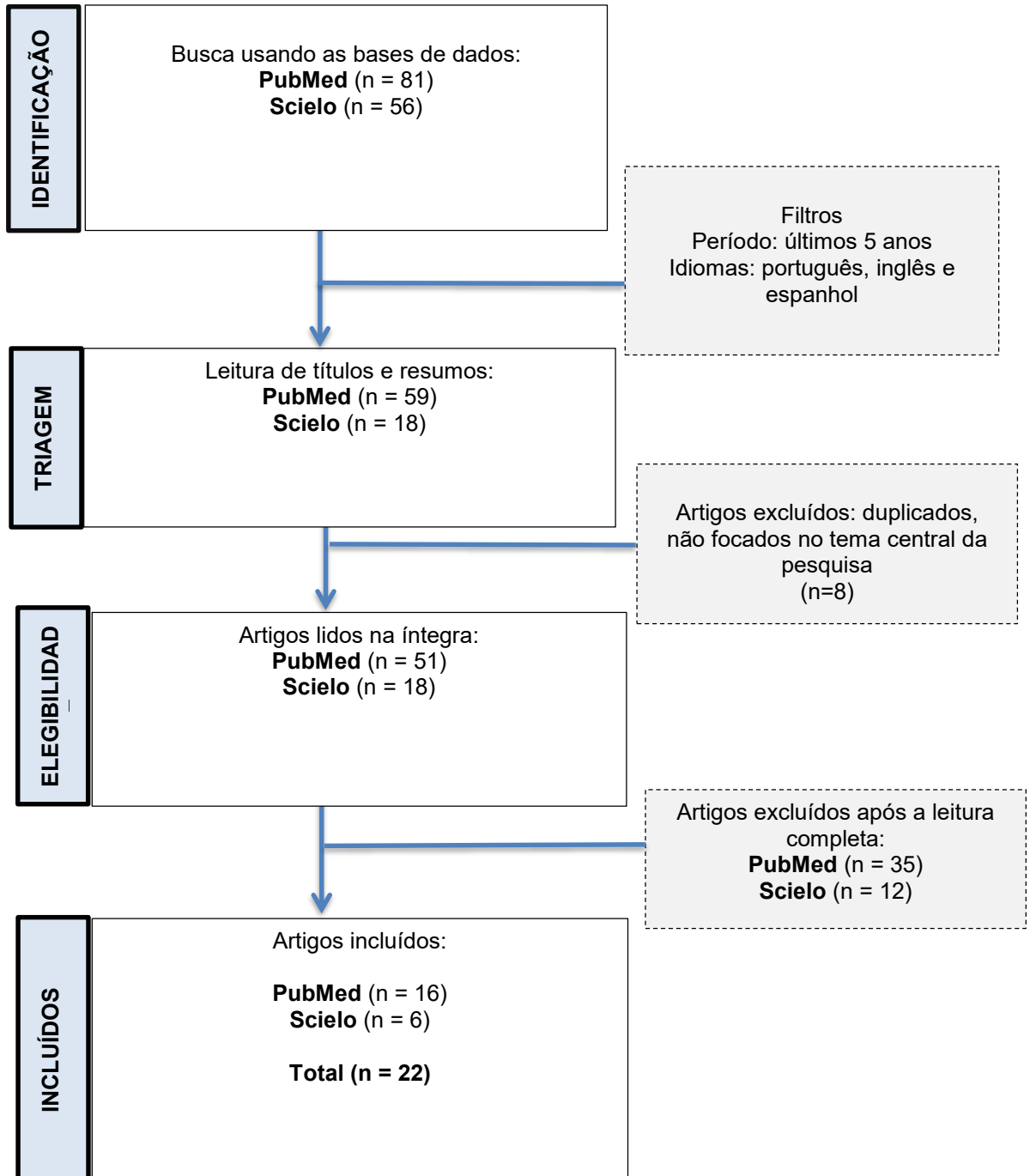
Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2020 e 2025, em português, inglês ou espanhol, que abordassem mecanismos farmacológicos e fisiopatológicos diretamente relacionados à osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos. Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que analisassem a interação dos bifosfonatos com células ósseas ou o microambiente oral, fatores de risco farmacocinéticos ou clínicos, e estratégias de prevenção ou tratamento fundamentadas em evidências mecanísticas.

Foram excluídos artigos que não abordavam especificamente os mecanismos farmacológicos ou fisiopatológicos da osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos. Também não foram considerados trabalhos sem dados sobre a interação entre bifosfonatos e o microambiente ósseo, descrições isoladas de técnicas cirúrgicas, teses, dissertações, capítulos de livros e duplicatas identificadas em mais de uma base de dados.

O processo de seleção envolveu uma triagem inicial de títulos e resumos, seguida da

leitura completa dos textos selecionados, com aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade. Todas as etapas foram documentadas em um fluxograma (Figura 1), detalhando o número de artigos incluídos e excluídos.

Figura 1. Processo de identificação e seleção dos artigos.



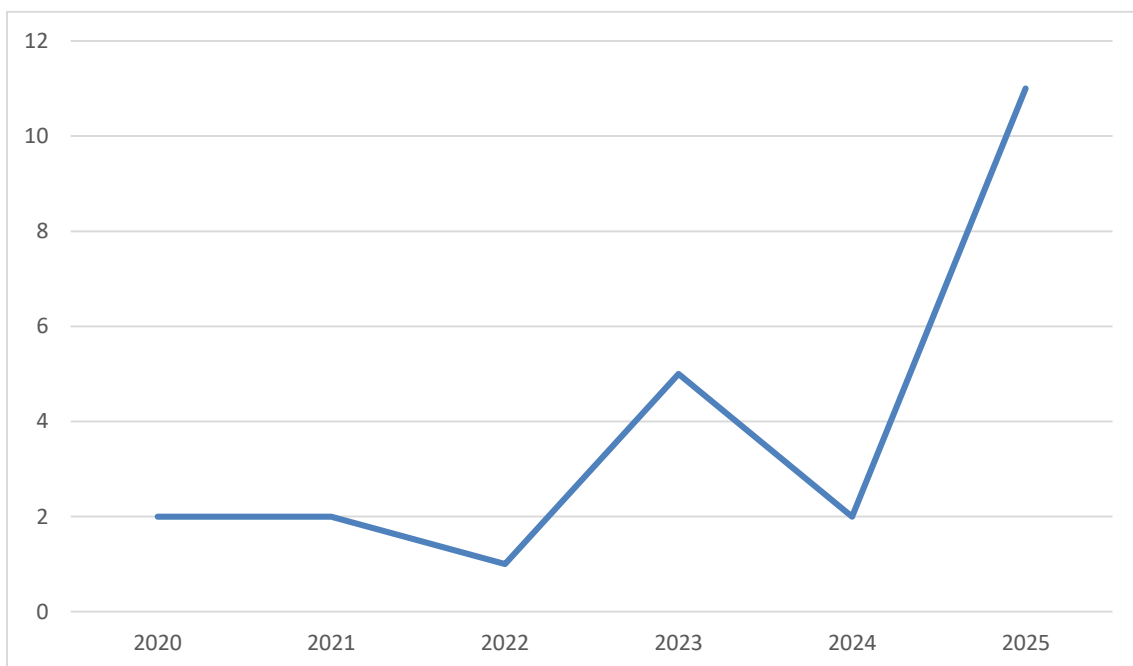
Fonte: Autores, 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados identificou 22 estudos que atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para análise. Os achados foram organizados em três eixos temáticos principais: (1) mecanismos farmacológicos e fisiopatológicos da osteonecrose induzida por bifosfonatos; (2) estratégias preventivas e terapêuticas; e (3) modelagem preditiva e epidemiológica. A síntese detalhada está apresentada na Figura 3, que reúne informações sobre autor(es), ano de publicação, desenho metodológico, amostra e principais achados .

As abordagens metodológicas dos estudos incluídos abrangeram revisões sistemáticas e meta-análises (n = 10), coortes prospectivas e retrospectivas (n = 7), ensaios clínicos randomizados (n = 1), estudos caso-controle (n = 1), investigações experimentais in vitro e in vivo (n = 2) e modelagem computacional de predição de risco (n = 1). As publicações ocorreram entre 2020 e 2025, com maior concentração de evidências entre 2023 e 2025 (n=11; 50%) (Figura 2).

Figura 2: Distribuição dos artigos selecionados por ano (n=22).



FONTE: Autores, 2025.

Figura 3. Síntese dos estudos selecionados para análise.

Autor/Ano	Título	Tipo de Pesquisa	Amostra	Principais Resultados e Observações
Lin et al. ¹⁰ (2025)	Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Dental Implants	Revisão Sistemática E Meta Análise	N= 21	Bifosfonatos associaram-se a maior risco de ONMB (RR = 3,45; IC95%: 2,56–4,65) vs. denosumabe (RR = 1,12). O risco foi dose-dependente, com uso >3 anos elevando a incidência em 5,2x. Mecanismo proposto: inibição prolongada da remodelação óssea e toxicidade direta sobre osteócitos. Taxas de falha de implantes dentários foram 1,74x maiores em usuários de bifosfonatos.
Ruksakiet et al. ¹¹ (2025)	Effects of discontinuing different antiresorptive regimens on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients undergoing dental procedures: a systematic review and network meta-analysis	Revisão Sistemática E Meta Análise	N=6	Bifosfonatos orais: Interrupção não reduziu risco de ONMB vs. continuação (RR = 0,04–0,05). Bifosfonatos intravenosos: Interrupção também não reduziu risco (RR = 0,03–0,37). Conclusão principal: Suspensão pré-cirúrgica pode ser desnecessária para bifosfonatos orais. Acúmulo ósseo prolongado de bifosfonatos intravenosos (ex.: zoledronato) mantém supressão osteoclástica mesmo após interrupção, perpetuando o risco de necrose.
Ghio et al. ¹² (2025)	Identifying a predictive level of serum C-terminal telopeptide associated with a low risk of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to oral surgery: A systematic review and meta-analysis	Revisão Sistemática E Meta Análise	N=7	Pacientes com osteoporose: Limiar de CTX ≥260 pg/mL associado a risco mínimo de ONMB (percentil 99). Pacientes oncológicos: CTX não foi preditor confiável. Conclui-se que o CTX é útil para estratificação de risco em terapia oral, mas não em regimes intravenosos ou câncer.
Ali et al. ¹³ (2025)	Antiresorptive Therapy to Reduce Fracture Risk and Effects on Dental Implant Outcomes in Patients With Osteoporosis: A	Revisão Sistemática	N=29	Risco de ONMB: 3/1000 pacientes com uso prolongado de bifosfonatos (HR = 4,09; IC95%: 2,75–6,09). Implantes dentários: Não há necessidade de interromper terapia antirreabsortiva prévia (evidência de baixa



	Systematic Review and Osteonecrosis of the Jaw Taskforce Consensus Statement			qualidade). Mecanismo: supressão da remodelação óssea não comprometeu osso basal em osteoporose.
Tenore et al. ¹⁴ (2025)	Surgical extraction with photobiomodulation as an adjunctive modality in patients at-risk for medication-related osteonecrosis of the jaw: retrospective study	Coorte	N=62	Eficácia da fobiomodulação: Cicatrização completa em 80,65% dos casos. Fatores de risco: Uso de ácido zoledrônico (OR = 4,09; $p = 0,029$) e corticosteroides (OR = 3,12; $p = 0,039$) aumentaram risco de ONMB. Pacientes com patologia tireoidiana tiveram risco reduzido (OR = 0,45; $p = 0,055$). Conclusão: fotobiomodulação é promissora na prevenção de ONMB pós-extração, mas risco persiste em regimes intravenosos.
Schubert et al. ¹⁵ (2025)	Alterations of bone proteins in medication-related osteonecrosis of the jaw	Experimental (<i>In Vitro</i> E <i>In Vivo</i>)	Células osteoblásticas humanas	Zoledronato: Redução de RUNX2 (proteína essencial para diferenciação osteoblástica). Denosumabe: Redução de colágeno 1 ($p < 0,05$). RANKL: Nenhuma alteração significativa. Conclui-se que a supressão de RUNX2 e colágeno 1 contribui para a disfunção osteogênica na ONMB.
Maracineanu et al. ¹⁶ (2025)	Platelet-Rich Fibrin in MRONJ Management: A Prospective Comparative Study on Its Effectiveness in Prevention and Treatment	Coorte	N=85	O uso de fibrina rica em plaquetas em alvéolos pós-extração em pacientes predispostos a desenvolver ONMB aumentou cicatrização normal para 96% vs. 64,29% sem PRF ($p = 0,016$). Tratamento (ONMB estabelecida): PRF não mostrou benefício significativo (77,42% vs. 60%; $p = 0,299$). Conclui-se que PRF é eficaz na prevenção, mas não no tratamento de ONMB avançada.
Almeida et al. ¹⁷ (2025)	Omega-3 attenuates the severity of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats treated with zoledronate	Experimental	N=40	Suplementação com ω -3: Reduziu a quantidade de osso não vital (NVBT) em 40% e a inflamação (TNF- α : \downarrow 33%; IL-1 β : \downarrow 28%). Mecanismo: Modulação da resposta imune (\uparrow macrófagos M2) e preservação da estrutura epitelial. Zoledronato isolado resultou em 100% de exposição óssea, enquanto ZOL- ω 3 apresentou cicatrização epitelial parcial (60% dos

				casos).
Toriumi et al. ¹⁸ (2025)	Development of a Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Prediction Model Using the FDA Adverse Event Reporting System Database and Machine Learning	Computacional	N=4815	Modelo preditivo: Rede neural artificial com 8 descritores químicos alcançou AUROC de 0,778. Descritores-chave: Área de superfície polar total (ASA_P) foi o principal preditor (p < 0,0001). Bifosfonatos e anticâncer apresentaram valores elevados de ASA_P, correlacionando-se com maior risco de ONMB. Especificidade do modelo: 85,2%. Conclusão: Fármacos com alta polaridade superficial são candidatos a desencadear ONMB.
Słowik et al. ¹⁹ (2025)	Pharmacological Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Pentoxifylline and Tocopherol	Coorte	N=43	Remissão completa: 46% dos casos. Eficácia por via de administração: Maior em bifosfonatos intravenosos (IV) vs. orais. Estadiamento inicial: Resposta inferior em estágios avançados. Conclusão: Tratamento evitou cirurgia em 32% dos casos e reduziu extensão em 41%.
Brunner et al. ²⁰ (2025)	Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study	Coorte	N=639	Incidência de ONMB: 8,8% global (IC95%: 6,6–11,0). Por terapia: Denosumabe (11,6%; IC95%: 8,0–15,3), bifosfonatos (2,8%; IC95%: 0,7–4,8), terapia sequencial (16,3%; IC95%: 8,8–23,9). Tempo até ONMB: Denosumabe (4,6 anos), bifosfonatos (5,1 anos), sequencial (8,4 anos). Conclui-se maior risco e progressão mais rápida com denosumabe.
Gonzaga et al. ²¹ (2024)	Imaging aspects of maxillomandibular bone alterations in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: A systematic review	Revisão Sistemática	N=6	Pacientes com mieloma múltiplo tratados com bifosfonatos apresentam padrões radiográficos de lesões ósseas maxilomandibulares. ONMB: 70 casos (10,5%), predominantemente na mandíbula. Achados de imagem: sequestro ósseo (100%), esclerose (89%), osteólise (76%), espaço periodontal aumentado (63%). Lesões não ONMB: osteólise "em bolha de sabão" (31%), palato duro alterado (22%), alvéolos não cicatrizados (18%).
Chavarry et al. ²² (2024)	Efeitos do alendronato de sódio na cicatrização de alvéolos após extração	Revisão Sistemática	N=38	A monoterapia com alendronato afeta negativamente a fase inicial da cicatrização de feridas após a extração dentária em estudos pré-



	dentária: uma revisão sistemática de estudos em animais			clínicos, sugerindo que o processo de reabsorção óssea após a extração dentária em animais tratados com alendronato pode prejudicar o processo de cicatrização óssea do alvéolo de extração.
Seluki et al. ²³ (2023)	Comparison of the Effectiveness of Conservative and Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Systematic Review	Revisão Sistemática	N=9	Cirúrgico vs. Conservador: Taxa de sucesso de 85% em estágios avançados (2-3) com cirurgia vs. 33% com conservador. Estágio 1: Conservador eficaz (78% de cicatrização).
Bracchi et al. ²⁴ (2023)	A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab	Coorte	N=780	Incidência cumulativa de ONMB: 5,7% (24 meses); 9,8% (48 meses). Fatores de risco significativos: Extrações dentárias (HR = 23,40; $p < 0,0001$), terapia prévia com bifosfonatos (HR = 2,62; $p = 0,0024$), idade 56-73 anos ($p = 0,0106$).
Carlos et al. ²⁵ (2023)	Risk Factors for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Bone Metastatic Breast and Prostate Cancer under Zoledronate Treatment: A Retrospective Analysis from 10 Years of Evaluation	Coorte	N=168	Prevalência de ONMB: <7%. Fatores de risco significativos: Idade <50 anos ($p = 0,009$), quimioterápicos (metotrexato, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina), terapia hormonal ($p = 0,007$), ≥ 12 infusões de zoledronato ($p < 0,001$) e uso de antidepressivos ($p = 0,014$). Sobrevida global: Reduzida em pacientes com ONMB.
Guirguis et al. ²⁶ (2023)	In Vitro Cytotoxicity of Antiresorptive and Antiangiogenic Compounds on Oral Tissues Contributing to MRONJ: Systematic Review	Revisão Sistemática	N=59	Os fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos apresentaram efeitos citotóxicos de forma dose-dependente e tempo-dependente.
Scribante et al. ²⁷	Laser Devices and Autologous Platelet	Revisão Sistemática	N=19	Concentrados plaquetários autólogos (APCs): Eficazes na prevenção e tratamento de



(2023)	Concentrates in Prevention and Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review			ONMB, com redução de recorrência. Laser (fotobiomodulação/antimicrobiano): Melhora cicatrização e controle infeccioso. Combinação APCs + laser: Resultados promissores, mas necessários estudos de longo prazo. Conclusão: APCs e laser são adjuvantes viáveis, especialmente em estágios iniciais.
Kemp et al. ²⁸ (2022)	Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 IN cancer patients	Caso-Controlle	N=74	Um maior número de ciclos de bifosfonatos, protocolo de infusão mensal, ausência de acompanhamento odontológico para manutenção da saúde bucal e tabagismo foram associados à osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação.
Soutome et al. ²⁹ (2021)	Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients	Coorte	N=189	Fatores de risco para ONMB: Duração prolongada de BMAs, menor número de dentes, infecções locais e dentes infectados. Extrações dentárias durante BMAs: Não aumentaram o risco (OR ajustado = 0,52; $p < 0,05$).
Kizub et al. ³⁰ (2021)	Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307)	Ensaio Clínico Randomizado	N= 6.018	Incidência de ONMB: 0,8% (48 casos). Risco por fármaco: Ácido zoledrônico (1,26%), clodronato (0,36%), ibandronato (0,77%). Fatores de risco: cálculo dentário (OR = 2,03; $p < 0,05$), gengivite (OR = 2,11; $p < 0,05$), doença periodontal moderada/grave (OR = 2,87; $p < 0,05$). ONMB espontânea: 35,1% dos casos, sem diferença significativa entre lesões espontâneas e provocadas. Estratégias preventivas reduziram incidência vs. estudos anteriores.
Govaerts et al. ³¹ (2020)	Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review	Revisão Sistemática	N=30	Ablação a laser: taxa de cicatrização completa de 60–95%. Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (LPRF): sucesso de 60–100% nos ensaios controlados. Cirurgia guiada por fluorescência: cicatrização completa em 85–90%.

Fonte: Autores, 2025.

1. Incidência e Fatores de Risco

A incidência de osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (ONMB) apresenta variabilidade conforme o perfil da população e o agente utilizado. Brunner et al.²⁰ observaram incidência global de 8,8% após 20 anos em pacientes oncológicos, com diferenças marcantes entre regimes terapêuticos: denosumabe (11,6%), bifosfonatos isolados (2,8%) e terapia sequencial (16,3%). Essa variação é atribuída à farmacocinética distinta: enquanto os bifosfonatos se ligam à hidroxiapatita óssea, o denosumabe inibe diretamente a via RANKL, acelerando a supressão da remodelação mandibular. Bracchi et al.²⁴ corroboraram esses achados em coorte oncológica, observando incidência de 5,7 % em 24 meses e 9,8 % em 48 meses sob denosumabe, com extrações dentárias e histórico prévio de bifosfonatos como determinantes significativos.

Fatores de risco tradicionais, como extrações dentárias e terapia prévia com bifosfonatos, foram confirmados, porém estudos recentes identificaram preditores não convencionais. Carlos et al.²⁵ revelaram associação paradoxal entre idade <50 anos e maior risco ($p = 0,009$), sugerindo interação entre metabolismo ósseo acelerado e supressão farmacológica. Nesse mesmo estudo foram relatados outros fatores de associação, quimioterápicos (metotrexato, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina), terapia hormonal ($p = 0,007$), ≥ 12 infusões de zoledronato ($p < 0,001$) e uso de antidepressivos ($p = 0,014$). Surpreendentemente, o uso de antidepressivos ($p = 0,014$) emergiu como fator independente, possivelmente mediado por efeitos anticolinérgicos na microcirculação mandibular.

Soutome et al.²⁹ desafiaram paradigmas ao demonstrar demonstrou que extrações dentárias realizadas durante terapia com agentes modificadores ósseos não aumentaram o risco de osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (ONMB), sendo associadas a uma redução de 41% no risco. Fatores como infecções locais (OR = 3,2; $p < 0,001$) e dentes infectados (OR = 2,8; $p = 0,003$) foram os principais preditores de ONMB, enquanto a duração prolongada de agentes modificadores ósseos (>24 meses) elevou o risco em 2,5× ($p = 0,012$). O estudo desafia a prática clínica convencional de evitar extrações em pacientes sob agentes modificadores ósseos, sugerindo que a remoção precoce de dentes comprometidos pode prevenir ONMB ao eliminar focos infecciosos.

O ensaio clínico randomizado de Kizub et al.³⁰ identificou que o ácido zoledrônico apresentou maior risco de osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (ONMB) (1,26%) em comparação ao clodronato (0,36%) e ibandronato (0,77%) em mulheres com câncer de mama em estágio inicial. Fatores como cálculo dentário, gengivite e doença periodontal moderada/grave aumentaram significativamente o risco (OR = 2,03–2,87; $p < 0,05$), destacando a importância da saúde bucal na prevenção. A ONMB ocorreu espontaneamente em 35,1% dos casos, desafiando a noção de que eventos traumáticos são os principais desencadeadores. A incidência geral baixa (0,8%) sugere que estratégias preventivas (avaliações odontológicas regulares e higiene rigorosa) foram eficazes.

2. Mecanismos Farmacológicos e Fisiopatológicos

A fisiopatologia da ONMB foi abordada em alguns estudos através de modelos experimentais e computacionais avançados. Toriumi et al.¹⁸ identificaram a área de superfície polar total (ASA_P) como principal descritor químico associado à afinidade mandibular de bifosfonatos ($p < 0,0001$), explicando o acúmulo preferencial na hidroxiapatita óssea. Esse mecanismo é amplificado pela meia-vida prolongada do zoledronato (>10 anos), que perpetua a supressão osteoclástica a partir disso, concluíram que fármacos com alta polaridade superficial são candidatos a desencadear ONMB. Guirguis et al. (2023) detalharam os efeitos citotóxicos diretos: redução de 70% na proliferação de fibroblastos gengivais e 60% na viabilidade de queratinócitos, comprometendo barreiras teciduais críticas.

Em nível molecular, Schubert et al.¹⁵ demonstraram que o zoledronato reduz a expressão de RUNX2 (fator essencial para diferenciação osteoblástica), enquanto o denosumabe suprime a síntese de colágeno tipo I. Esses mecanismos sinérgicos criam um microambiente ósseo avascular e hipocelular, vulnerável a necrose por estresse mecânico mínimo. A disfunção endotelial é amplificada por agentes antiangiogênicos como o bevacizumabe, que inibe a recuperação vascular pós-trauma. Modelos animais de Almeida et al.¹⁷ revelaram que a suplementação com ômega-3 modula a resposta imune, aumentando macrófagos M2 reparadores em 40% e preservando a arquitetura epitelial, embora sem restaurar completamente a remodelação óssea.

Complementarmente, a revisão de Gonzaga et al.²¹ conectou achados radiográficos (sequestro ósseo, esclerose e osteólise) a mecanismos fisiopatológicos, com ONMB ocorrendo em 10,5% dos pacientes com mieloma múltiplo tratados com bifosfonatos. Técnicas de imagem como TC e CBCT demonstraram superioridade na detecção precoce de microlesões, destacando a importância do diagnóstico por imagem no manejo da ONMB. Esses avanços na compreensão molecular e tecidual fornecem bases para intervenções direcionadas, como modulação da inflamação e preservação vascular.

3. Estratégias Preventivas e Terapêuticas

As intervenções profiláticas demonstraram eficácia diferenciada conforme o estágio da doença. Maracineanu et al.¹⁶ obtiveram 96% de cicatrização normal com PRF em extrações, contra 64,29% no grupo controle ($p = 0,016$), atribuído à liberação sustentada de fatores de crescimento (VEGF, PDGF). Entretanto, em ONMB estabelecida, o PRF não mostrou benefício ($p = 0,299$), limitando sua aplicação à prevenção primária. Słowik et al. (2025) reportaram remissão completa em 46% dos casos com terapia combinada de pentoxifilina e tocoferol, eficaz principalmente em estágios iniciais.

Porém, para tratamento avançado, Scribante et al.²⁷ relataram sucesso com concentrados plaquetários autólogos (APCs) e laserterapia, alcançando 85% de cicatrização em lesões iniciais. Já Seluki et al.²³ delinearam abordagens escalonadas: tratamento conservador (78% de eficácia em estágio 1) versus cirurgia (85% em estágios 2-3), com acompanhamento mínimo de 6 meses para evitar recorrências. Surpreendentemente, Almeida et al. (2025) evidenciaram que a suplementação com ômega-3 reduziu a área de osso não vital em 40%, suprimindo TNF- α (33%) e IL-1 β (28%), embora sem reversão completa da necrose.

Além disso, a revisão de Govaerts et al.³¹ destacou terapias adjuvantes como laser de baixa potência e cirurgia guiada por fluorescência, com taxas de sucesso de 60-100%, porém com risco de viés metodológico. Essas estratégias, combinadas com protocolos personalizados baseados no estágio da doença e no perfil farmacocinético, representam avanços significativos na redução da morbidade associada à ONMB, embora exijam validação em estudos longitudinais.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ONMB apresenta incidência variável (0,8–16,3 %) conforme o tipo, dose e duração do agente, além de fatores como extrações dentárias, comorbidades e condições periodontais. Mecanicamente, os bifosfonatos promovem supressão osteoclástica prolongada, toxicidade direta a osteócitos e efeitos antiangiogênicos, enquanto o denosumabe exige protocolos de monitoramento específicos. Estratégias preventivas combinam medidas locais (PRF, fotobiomodulação) e sistêmicas (ômega-3, pentoxifilina/tocoferol), com melhores desfechos em estágios iniciais, mas ainda limitadas em lesões avançadas. Protocolos multidisciplinares que unam estratificação de risco, acompanhamento odontológico e terapias profiláticas são essenciais, assim como pesquisas futuras em modelos preditivos por IA e estudos de longo prazo para consolidar diretrizes clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032. PMID: 18775204; PMCID: PMC2667901.
2. Maciel AP, Quispe RA, Martins LJO, Caldas RJ, Santos PS da S. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review. *Sao Paulo Med J [Internet].* 2020Jul;138(4):326–35. Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2019.0352.R2.15052020>
3. Gupta M, Gupta N. Osteonecrose mandibular relacionada a bifosfonatos. [Atualizado em 24 de julho de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. de 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534771/>
4. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg.* 2020 Jun;19(2):162-167. doi: 10.1007/s12663-019-01211-2. Epub 2019 Apr 8. PMID: 32346224; PMCID: PMC7176749.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):2–12. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009.
6. Marx RE, Stern DS. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment.* Chicago: Quintessence; 2002.
7. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:107–119. doi: 10.1016/j.joms.2008.12.007.
8. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Biphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567–1575. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
9. Okawa H, Kondo T, Hokugo A, Cherian P, Campagna JJ, Lentini NA, Sung EC, Chiang S, Lin YL, Ebetino FH, John V, Sun S, McKenna CE, Nishimura I. Mechanism of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) revealed by targeted removal of legacy bisphosphonate from jawbone using competing inert hydroxymethylene diphosphonate. *Elife.* 2022 Aug 26;11:e76207. doi: 10.7554/eLife.76207. PMID: 36017995; PMCID: PMC9489207.
10. Lin L, Ren Y, Wang X, Yao Q. Effects of Bisphosphonates and Denosumab on



- Dental Implants: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Oral Dis.* 2025 May 6. doi: 10.1111/odi.15373. Epub ahead of print. PMID: 40326505.
11. Ruksakiet K, Jarusriwanna A, Sadaeng W, Laoruengthana A, Sang-Ngoen T, Dhippayom T. Effects of discontinuing different antiresorptive regimens on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients undergoing dental procedures: a systematic review and network meta-analysis. *EFORT Open Rev.* 2025 May 5;10(5):258-266. doi: 10.1530/EOR-2024-0133. PMID: 40326547; PMCID: PMC12061011.
 12. Ghio C, Gravier-Dumonceau R, Lafforgue P, Giorgi R, Pham T. Identifying a predictive level of serum C-terminal telopeptide associated with a low risk of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025 May 5;20(5):e0318260. doi: 10.1371/journal.pone.0318260. PMID: 40323917; PMCID: PMC12052178.
 13. Ali DS et al. Antiresorptive Therapy to Reduce Fracture Risk and Effects on Dental Implant Outcomes in Patients With Osteoporosis: A Systematic Review and Osteonecrosis of the Jaw Taskforce Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2025 May;31(5):686-698. doi: 10.1016/j.eprac.2025.02.016. PMID: 40335186.
 14. Tenore G, et al.. Surgical extraction with photobiomodulation as an adjunctive modality in patients at-risk for medication-related osteonecrosis of the jaw: retrospective study. *BMC Oral Health.* 2025 Apr 24;25(1):627. doi: 10.1186/s12903-025-05776-y. PMID: 40275275; PMCID: PMC12023369.
 15. Schubert A, Brockmeyer P, Kauffmann P, Wiegel J, Lautenbacher F, Miosge N, Schminke B. Alterations of bone proteins in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Eur J Oral Sci.* 2025 Apr;133(2):e70003. doi: 10.1111/eos.70003. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39972547; PMCID: PMC11919809.
 16. Maracineanu R, Tudor A, Hum I, Urtila F, Streian F, Talpos-Niculescu S, Motoc M. Platelet-Rich Fibrin in MRONJ Management: A Prospective Comparative Study on Its Effectiveness in Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2025 Mar 28;61(4):625. doi: 10.3390/medicina61040625. PMID: 40282916; PMCID: PMC12028908.
 17. de Almeida JM, Turini HD, Matheus HR, Vitória OAP, Piovezan BR, Dalmonica RHB, de Abreu Furquim EM, Ervolino E. Omega-3 attenuates the severity of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats treated with zoledronate. *PLoS One.* 2025 Mar 26;20(3):e0320413. doi: 10.1371/journal.pone.0320413. PMID: 40138277; PMCID: PMC11940605.
 18. Toriumi S, Shimokawa K, Yamamoto M, Uesawa Y. Development of a Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Prediction Model Using the FDA Adverse Event Reporting System Database and Machine Learning. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Mar 17;18(3):423. doi: 10.3390/ph18030423. PMID: 40143199; PMCID:

- PMC11945420.
19. Słowik Ł, Totoń E, Nowak A, Wysocka-Słowik A, Okła M, Ślebioda Z. Pharmacological Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Pentoxifylline and Tocopherol. *J Clin Med*. 2025 Feb 3;14(3):974. doi: 10.3390/jcm14030974. PMID: 39941644; PMCID: PMC11818125.
 20. Brunner C, et al. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol*. 2025 Jan 10;43(2):180-188. doi: 10.1200/JCO.24.00171. Epub 2024 Aug 20. PMID: 39163561; PMCID: PMC11708989.
 21. Gonzaga AKG, Morais HGF, Oliveira CDM, Campos MLR, Diaz CRLDM, Custódio M, Andrade NS, Santana T. Imaging aspects of maxillomandibular bone alterations in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: A systematic review. *Imaging Sci Dent*. 2024 Sep;54(3):221-231. doi: 10.5624/isd.20240032. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39371309; PMCID: PMC11450414.
 22. Chavarry NGM, et al. Efeitos do alendronato de sódio na cicatrização alveolar após extração dentária: uma revisão sistemática de estudos em animais. *Braz oral res [Internet]*. 2024;38:e038. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0038>
 23. Seluki R, Seluki M, Vaitkeviciene I, Jagelaviciene E. Comparison of the Effectiveness of Conservative and Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2023 Dec 31;14(4):e1. doi: 10.5037/jomr.2023.14401. PMID: 38222882; PMCID: PMC10783881.
 24. Bracchi P, Zecca E, Brunelli C, Miceli R, Tinè G, Maniezzo M, Lo Dico S, Caputo M, Shkodra M, Caraceni AT. A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab. *Cancer Med*. 2023 Sep;12(17):18317-18326. doi: 10.1002/cam4.6429. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37559413; PMCID: PMC10523953.
 25. Carlos ACAM, et al. Risk factors for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in bone metastatic breast and prostate cancer under zoledronate treatment: a retrospective analysis from 10 years of evaluation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Aug 1;24(8):2681–2689. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.8.2681. PMID: 37642054; PMCID: PMC10685221.
 26. Guirguis RH, Tan LP, Hicks RM, Hasan A, Duong TD, Hu X, Hng JYS, Hadi MH, Ouwama HC, Matthyssen T, McCullough M, Canfora F, Paolini R, Celentano A. In Vitro Cytotoxicity of Antiresorptive and Antiangiogenic Compounds on Oral



- Tissues Contributing to MRONJ: Systematic Review. *Biomolecules*. 2023 Jun 10;13(6):973. doi: 10.3390/biom13060973. PMID: 37371553; PMCID: PMC10296421.
27. Scribante A, Ghizzoni M, Pellegrini M, Pulicari F, Spadari F. Laser Devices and Autologous Platelet Concentrates in Prevention and Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 18;59(5):972. doi: 10.3390/medicina59050972. PMID: 37241204; PMCID: PMC10221057.
 28. Kemp APT, Ferreira VHC, Mobile RZ, Brandão TB, Sassi LM, Zarpellon A, et al.. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 IN cancer patients. *Braz j otorhinolaryngol [Internet]*. 2022Sep;88(5):683–90.
 29. Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep*. 2021 Aug 26;11(1):17226. doi: 10.1038/s41598-021-96480-8. PMID: 34446755; PMCID: PMC8390686.
 30. Kizub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHG, Clemons M, Dees EC, Ingle JN, Falkson CI, Barlow WE, Hortobagyi GN, Gralow JR. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Support Care Cancer*. 2021 May;29(5):2509-2517. doi: 10.1007/s00520-020-05748-8. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32929540; PMCID: PMC7956914.
 31. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020 Dec;141:115676. doi: 10.1016/j.bone.2020.115676. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022455.