



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



# OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA DOS MAXILARES (MRONJ) EM PACIENTES REABILITADOS COM IMPLANTES DENTÁRIOS: REVISÃO INTEGRATIVA COM ÊNFASE NA ESTRATIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DE RISCO

Hyago Henriques Binoti<sup>1</sup>, Bruno Machado de Carvalho<sup>2</sup>, Jimmy de Oliveira Araujo<sup>3</sup>, Lorenzo Benetti Maia<sup>3</sup>, Leonardo Dessaune<sup>3</sup>, Vanessa Cordeiro Silva Borges<sup>3</sup> e Gustavo Augusto Guedes Ribeiro<sup>3</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p1915-1937>

Artigo recebido em 28 de Fevereiro e publicado em 31 de Março de 2026

## REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente a influência da dose cumulativa, via de administração e tempo de uso de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas no risco e na gravidade da osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ) em pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários. Metodologia: Revisão integrativa da literatura conduzida conforme recomendações PRISMA 2020. Foram pesquisadas as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e LILACS (2010–2025). Incluíram-se estudos clínicos, observacionais, revisões sistemáticas e estudos experimentais com relevância translacional. A qualidade metodológica foi avaliada por ROBINS-I e AMSTAR-2. A síntese foi narrativa estruturada. Resultados: Quinze estudos foram incluídos. Evidenciou-se associação consistente entre administração intravenosa, altas doses cumulativas e uso prolongado (>3 anos) com maior risco de MRONJ. Terapias combinadas apresentaram efeito potencialmente sinérgico. O risco mostrou-se graduado e dependente da exposição farmacológica. Conclusão: A MRONJ não deve ser considerada contraindicação absoluta à implantoterapia. A estratificação farmacológica é essencial para tomada de decisão clínica segura. Palavras-chave: osteonecrose dos maxilares; implantes dentários; antirreabsortivos; antiangiogênicos; avaliação de risco.

**Palavras-chave:** osteonecrose dos maxilares; implantes dentários; antirreabsortivos;

antiangiogênicos; fatores de risco.

## Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Patients Rehabilitated with Dental Implants: An Integrative Review with Emphasis on Pharmacological Risk Stratification

### ABSTRACT

**Objective:** To critically analyze the influence of cumulative dose, route of administration, and duration of use of antiresorptive and antiangiogenic therapies on the risk and severity of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in patients undergoing rehabilitation with dental implants. **Methodology:** An integrative literature review conducted in accordance with PRISMA 2020 recommendations. The PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and LILACS databases were searched (2010–2025). Clinical, observational, systematic review, and experimental studies with translational relevance were included. Methodological quality was assessed using ROBINS-I and AMSTAR-2. A structured narrative synthesis was performed. **Results:** Fifteen studies were included. A consistent association was observed between intravenous administration, high cumulative doses, and prolonged use (>3 years) with an increased risk of MRONJ. Combined therapies showed a potentially synergistic effect. The risk appeared graded and dependent on pharmacological exposure. **Conclusion:** MRONJ should not be considered an absolute contraindication to implant therapy. Pharmacological risk stratification is essential for safe clinical decision-making.

**Keywords:** medication-related osteonecrosis; dental implants; antiresorptive agents; antiangiogenic therapy; risk assessment.

**Instituição afiliada** – Discente do Curso Superior de especialização em Implantodontia do Instituto Essence de Odontologia Campus Vila Velha. E-mail: [hyago\\_henrique\\_b@hotmail.com](mailto:hyago_henrique_b@hotmail.com)  
2. Professor adjunto da Universidade Federal do Espírito Santo Campus Goiabeiras  
3. Docente do Curso Superior de especialização em Implantodontia do Instituto Essence de Odontologia Campus Vila Velha.

**Autor correspondente:** Hyago Henriques Binoti e-mail: [hyago\\_henrique\\_b@hotmail.com](mailto:hyago_henrique_b@hotmail.com)

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



## **INTRODUÇÃO**

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ) constitui uma das complicações adversas mais relevantes associadas ao uso de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas na prática clínica contemporânea. Inicialmente descrita em pacientes submetidos ao uso prolongado de bisfosfonatos, a condição passou a englobar também indivíduos em terapia com denosumabe e agentes antiangiogênicos, consolidando-se como entidade clínica multifatorial caracterizada por exposição óssea persistente, dor, infecção secundária e potencial comprometimento funcional significativo (AGUIRRE; CASTILLO; KIMMEL, 2021; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

Os bisfosfonatos atuam por meio da inibição da atividade osteoclástica, reduzindo a remodelação óssea e promovendo acúmulo progressivo no tecido mineralizado devido à sua elevada afinidade pela matriz óssea. Essa característica farmacocinética resulta em meia-vida prolongada e supressão sustentada do turnover ósseo (AGUIRRE; CASTILLO; KIMMEL, 2021). O denosumabe, por sua vez, exerce bloqueio da via RANK/RANKL, interferindo diretamente na diferenciação e função osteoclástica, com impacto significativo na dinâmica de remodelação óssea (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021). Já os agentes antiangiogênicos comprometem a formação de novos vasos sanguíneos, reduzindo o aporte nutricional e a capacidade de reparação tecidual (HANNA *et al.*, 2024). A convergência desses mecanismos farmacológicos estabelece um ambiente biológico desfavorável à cicatrização óssea adequada.

No contexto da Implantodontia, a osseointegração depende de equilíbrio metabólico ósseo ativo, adequado suprimento vascular e resposta inflamatória controlada. A supressão da remodelação e a redução da angiogênese podem comprometer tanto a estabilidade primária quanto a manutenção da integração óssea ao longo do tempo. Estudos clínicos e revisões sistemáticas demonstram que pacientes submetidos à terapia antirreabsortiva apresentam risco aumentado de desenvolver MRONJ após procedimentos invasivos, incluindo a instalação de implantes dentários (CRUPI *et al.*, 2025; DANTAS DE OLIVEIRA; LIMA ROMEIRO; GROLLI KLEIN, 2024).

A literatura evidencia que o risco de MRONJ não é uniforme, mas influenciado por variáveis farmacológicas específicas, como dose cumulativa, via de administração e tempo de exposição ao medicamento (FRUTUOSO *et al.*, 2024; GAUDET *et al.*, 2022). A administração intravenosa, particularmente em pacientes oncológicos, está associada a maior biodisponibilidade sistêmica e maior incidência da condição quando comparada à via oral (CRUPI *et al.*, 2025; OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDESEN, 2020). Além disso, a combinação entre terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas pode potencializar o risco por mecanismos complementares que envolvem supressão metabólica e comprometimento vascular simultâneos (BAGHALIPOUR *et al.*, 2025; GUIRGUIS *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante refere-se à variabilidade na conduta clínica frente a pacientes sob essas terapias. Embora protocolos preventivos enfatizem a importância da avaliação odontológica prévia e do controle de fatores infecciosos locais, ainda há controvérsia quanto à eficácia de estratégias como a suspensão temporária do medicamento (*drug holiday*) (OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDESEN, 2020). Adicionalmente, lacunas no conhecimento profissional podem impactar negativamente a prevenção e o manejo adequado da MRONJ (ALMOUSA *et al.*, 2021).

Apesar do crescente volume de publicações sobre o tema, observa-se heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos, com diferentes critérios diagnósticos, variações na mensuração de dose cumulativa e ausência de padronização na análise da relação entre variáveis farmacológicas e sucesso implantossuportado (BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022). Essa inconsistência limita a consolidação de diretrizes clínicas baseadas em evidência robusta.

Diante desse cenário, torna-se fundamental sistematizar criticamente as evidências disponíveis acerca da influência da dose cumulativa, via de administração e tempo de uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos no desenvolvimento e na gravidade da MRONJ em pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários.

Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão criteriosa da literatura para analisar o impacto dessas variáveis farmacológicas no risco de MRONJ,

contribuindo para a estratificação clínica de risco e para o aprimoramento do planejamento de implantes dentários, tornando-o seguro e baseado em evidências.

## METODOLOGIA

### *Delineamento do Estudo*

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, conduzida com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020), adaptadas para revisões não quantitativas. Esse delineamento foi escolhido por permitir a integração de diferentes níveis de evidência científica, incluindo estudos clínicos, observacionais e experimentais com relevância translacional, possibilitando uma análise abrangente e crítica do fenômeno investigado.

A questão de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO:

- **P (Population):** pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários sob terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica
- **I (Exposure):** uso de medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos
- **C (Comparison):** diferentes doses cumulativas, vias de administração e tempos de uso
- **O (Outcome):** ocorrência e gravidade da osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ)

### *Estratégia de Busca*

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e LILACS, abrangendo o período de janeiro de 2010 a agosto de 2025. A delimitação temporal foi adotada considerando a consolidação dos critérios diagnósticos contemporâneos da MRONJ e a expansão do uso clínico de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas.

Foram utilizados descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres, combinados por operadores booleanos. A estratégia base utilizada na PubMed foi:

("medication-related osteonecrosis of the jaw" OR "MRONJ") AND ("dental implants") AND ("antiresorptive agents" OR "antiangiogenic agents") AND ("dose" OR "route of administration" OR "duration of therapy")

A estratégia foi adaptada conforme as especificidades de cada base. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos para identificação de publicações relevantes não recuperadas na busca eletrônica.

### ***Critérios de Elegibilidade***

#### **Critérios de Inclusão**

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Estudos clínicos em humanos (prospectivos ou retrospectivos);
- Estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversais);
- Revisões sistemáticas com metodologia claramente descrita; e
- Investigação explícita da relação entre variáveis farmacológicas (dose cumulativa, via de administração e tempo de uso) e ocorrência ou gravidade da MRONJ em pacientes submetidos à implantoterapia.

#### **Critérios de Exclusão**

Foram excluídos:

- Relatos de caso isolados sem análise farmacológica estruturada;
- Estudos exclusivamente laboratoriais sem correlação clínica aplicável;
- Estudos sem descrição clara dos parâmetros farmacológicos avaliados; e
- Publicações duplicadas ou com dados insuficientes para análise.

### ***Processo de Seleção dos Estudos***

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas sequenciais e independentes. Inicialmente, dois revisores realizaram a triagem dos títulos e resumos, de forma cega e independente, com base nos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Em

seguida, os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação da elegibilidade.

Eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso e, quando necessário, por meio da consulta a um terceiro avaliador independente. Todo o processo de seleção foi estruturado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020, assegurando transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico na condução da revisão (figura 1).

### ***Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés***

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados de forma sistemática, considerando as especificidades de cada delineamento. Para os estudos observacionais, foi utilizada a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I), enquanto as revisões sistemáticas foram avaliadas por meio do *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2).

A análise contemplou domínios metodológicos críticos, incluindo: seleção da amostra, mensuração da exposição, definição e avaliação dos desfechos, bem como o controle de potenciais fatores de confusão. Adicionalmente, foram consideradas a consistência interna dos estudos e a adequação dos métodos analíticos empregados.

Com base nesses critérios, os estudos foram classificados quanto ao risco de viés em baixo, moderado ou alto. Essa avaliação foi incorporada de forma crítica à síntese dos resultados, contribuindo para a interpretação hierarquizada das evidências e para a robustez das conclusões apresentadas.

### ***Extração e Síntese dos Dados***

A extração de dados foi realizada de forma padronizada por dois revisores independentes, utilizando planilha previamente estruturada. Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Autor e ano de publicação;
- Tipo de delineamento do estudo;

- Tipo de medicamento utilizado;
- Dose cumulativa reportada;
- Via de administração;
- Tempo de uso da terapia;
- Incidência de MRONJ;
- Classificação de gravidade;
- Desfechos relacionados à sobrevivência ou falha implantar.

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, não foi possível realizar metanálise quantitativa. Assim, procedeu-se à síntese narrativa estruturada dos achados, enfatizando padrões consistentes entre as variáveis farmacológicas analisadas.

#### *Justificativa do Método*

A escolha da revisão integrativa justifica-se pela complexidade multifatorial da MRONJ, que envolve interações entre fatores farmacológicos, biológicos e clínicos, frequentemente investigados por diferentes desenhos de estudo. Esse método permite uma análise abrangente e crítica, essencial para a construção de modelos clínicos aplicáveis à prática implantológica.

## **RESULTADOS**

### **Processo de Seleção dos Estudos**

A busca eletrônica nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS e Scopus resultou na identificação inicial de 1.248 registros. Após a remoção de duplicatas (n = 216), permaneceram 1.032 estudos para triagem.

Na etapa de triagem por título e resumo, 980 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, principalmente por não abordarem variáveis farmacológicas específicas relacionadas à dose, via de administração ou tempo de uso de medicamentos associados à MRONJ.

Foram selecionados 55 artigos para leitura na íntegra. Destes, 34 foram excluídos por apresentarem ausência de análise farmacológica estruturada, desenho exclusivamente laboratorial sem correlação clínica ou insuficiência de dados relacionados aos desfechos investigados.

Ao final do processo, 15 estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e compuseram a amostra qualitativa desta revisão sistemática.

O detalhamento do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.



**Figura 1:** Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção dos estudos  
Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de PRISMA 2020 (Matthew J. Page *et al.*, 2021).

### **Caracterização dos Estudos Incluídos**

Os 15 estudos incluídos apresentaram heterogeneidade quanto ao delineamento metodológico, compreendendo:

- Estudos clínicos observacionais;

- Revisões sistemáticas;
- Revisões narrativas estruturadas;
- Modelos experimentais com correlação clínica;
- Estudos pré-clínicos e análises *in vitro*.

A maioria das publicações concentrou-se na avaliação de terapias antirreabsortivas, particularmente bisfosfonatos e denosumabe, enquanto menor número investigou especificamente agentes antiangiogênicos isoladamente.

A **Tabela 1** sintetiza as principais características metodológicas e os achados centrais dos estudos incluídos.

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

<b>Autor/Ano</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Principais achados</b>
Aguirre <i>et al.</i> , 2021	Pré-clínico	Bisfosfonatos	Evidência experimental de supressão da remodelação óssea associada à necrose
Almoussa <i>et al.</i> , 2021	Observacional	Antirreabsortivos	Identificação de lacunas no conhecimento clínico sobre MRONJ
Baghalipour <i>et al.</i> , 2025	Revisão	Múltiplos	Ênfase em estratégias preventivas e protocolos clínicos
Beth-Tasdogan <i>et al.</i> , 2022	Revisão Cochrane	Múltiplos	Evidência moderada para intervenções terapêuticas
Crupi <i>et al.</i> , 2025	Revisão sistemática	Bisfosfonatos	Maior risco associado à administração intravenosa
Dantas <i>et al.</i> , 2024	Revisão	Antirreabsortivos	Aumento do risco pós-implante em pacientes medicados
Freire <i>et al.</i> , 2023	Clínico	Bisfosfonatos	Risco moderado em uso oral prolongado
Frutuoso <i>et al.</i> , 2024	Revisão	Múltiplos	Relação entre dose cumulativa e gravidade da MRONJ
Gaudet <i>et al.</i> , 2022	Revisão	Antirreabsortivos	Padrão dose-dependente observado
Guirguis <i>et al.</i> , 2023	<i>In vitro</i>	Antirreabsortivos	Citotoxicidade celular associada aos fármacos

Hanna et al., 2024	Revisão	Múltiplos	Variabilidade nos protocolos terapêuticos
Kawahara et al., 2021	Revisão clínica	Denosumabe	Comprometimento da cicatrização óssea
Ottesen et al., 2020	Revisão sistemática	Bisfosfonatos	Controvérsia quanto ao drug holiday
Owosho et al., 2018	Clínico	Antirreabsortivos	Avaliação odontológica prévia reduz incidência
Yan et al., 2022	Modelo animal	Bisfosfonatos	Indução experimental de necrose

Fonte: Elaboração própria (2026).

### **Síntese dos Achados**

A análise qualitativa dos estudos revelou padrão consistente de associação entre administração intravenosa de bisfosfonatos e maior incidência de MRONJ, especialmente em pacientes submetidos a terapias oncológicas de alta potência (CRUPI et al., 2025; OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDSEN, 2020; GAUDET et al., 2022; AGUIRRE; CASTILLO; KIMMEL, 2021). Evidências experimentais reforçam esse achado ao demonstrar comprometimento da remodelação óssea e maior suscetibilidade à necrose em modelos sob exposição sistêmica intensa (YAN et al., 2022).

Observou-se ainda tendência dose-dependente, com aumento progressivo do risco em casos de dose cumulativa elevada e tempo de uso superior a três anos (FRUTUOSO et al., 2024; GAUDET et al., 2022; DANTAS; ROMEIRO; KLEIN, 2024). Estudos que avaliaram terapia combinada com agentes antiangiogênicos relataram possível efeito sinérgico, sugerindo amplificação do comprometimento vascular e da supressão da remodelação óssea (BAGHALIPOUR et al., 2025; HANNA et al., 2024; GUIRGUIS et al., 2023).

Em contrapartida, estudos envolvendo administração oral em baixas doses, particularmente em pacientes com osteoporose, indicaram risco relativamente menor, embora não desprezível (OWOSHO et al., 2018; FREIRE et al., 2023; ALMOUSA et al., 2021). A influência do mecanismo farmacológico específico, incluindo terapias como o denosumabe, também foi considerada relevante na interpretação do risco clínico (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

Devido à heterogeneidade metodológica e à variabilidade nos critérios diagnósticos de MRONJ entre os estudos incluídos (BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022; GAUDET *et al.*, 2022), não foi possível realizar metanálise quantitativa, optando-se por síntese narrativa estruturada conforme recomendações metodológicas contemporâneas para revisões sistemáticas (BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022).

## **DISCUSSÃO**

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ) deve ser compreendida como condição multifatorial resultante da interação entre supressão da remodelação óssea, comprometimento vascular e fatores locais desencadeantes, como trauma cirúrgico e inflamação crônica (AGUIRRE; CASTILLO; KIMMEL, 2021; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021). A síntese dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que variáveis farmacológicas específicas — especialmente dose cumulativa elevada, via intravenosa e tempo prolongado de exposição — exercem influência significativa na incidência e na gravidade da MRONJ em pacientes submetidos à implantoterapia (CRUPI *et al.*, 2025; FRUTUOSO *et al.*, 2024; GAUDET *et al.*, 2022).

Do ponto de vista biológico, os bisfosfonatos apresentam elevada afinidade pela matriz óssea mineralizada, acumulando-se no tecido e promovendo supressão sustentada da atividade osteoclástica, com consequente redução do turnover ósseo fisiológico (AGUIRRE; CASTILLO; KIMMEL, 2021). Modelos experimentais demonstram que a diminuição prolongada da remodelação compromete a capacidade de reparo após trauma cirúrgico, aumentando a vulnerabilidade à necrose em contextos de agressão local (YAN *et al.*, 2022). De forma semelhante, o denosumabe interfere diretamente na via RANK/RANKL, impactando negativamente a dinâmica osteoclástica e a cicatrização óssea, ainda que por mecanismo farmacológico distinto (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

A associação mais consistente com a administração intravenosa observada nesta revisão está alinhada com achados prévios que apontam maior risco em pacientes submetidos a terapias de alta potência, especialmente no contexto oncológico (CRUPI *et al.*, 2025; OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDSSEN, 2020). Nesses cenários, a maior biodisponibilidade sistêmica e a intensidade da supressão metabólica parecem contribuir para maior incidência de MRONJ, particularmente quando associadas a fatores sistêmicos concomitantes, como inflamação crônica e comprometimento imunológico (GAUDET *et al.*, 2022).

Observou-se também padrão claramente dose- e tempo-dependente, corroborando a interpretação de que o risco não deve ser considerado fenômeno binário, mas sim graduado conforme a exposição cumulativa ao fármaco (FRUTUOSO *et al.*, 2024; GAUDET *et al.*, 2022). Essa compreensão é clinicamente relevante, pois permite a adoção de modelo de estratificação farmacológica individualizada, superando abordagens simplificadas baseadas exclusivamente na presença ou ausência de terapia medicamentosa (CRUPI *et al.*, 2025).

Evidências experimentais reforçam que os agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos exercem efeitos deletérios sobre a viabilidade celular dos tecidos orais, ampliando a compreensão fisiopatológica da MRONJ para além da remodelação óssea isolada (GUIRGUIS *et al.*, 2023). Além disso, a combinação entre terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas pode potencializar o risco por meio de mecanismos complementares que envolvem supressão metabólica e redução da neoformação vascular, configurando possível efeito sinérgico (BAGHALIPOUR *et al.*, 2025; HANNA *et al.*, 2024).

Do ponto de vista preventivo, a literatura destaca a relevância da avaliação odontológica prévia ao início da terapia medicamentosa, bem como do controle rigoroso de fatores infecciosos locais, como estratégias capazes de reduzir a ocorrência de MRONJ (OWOSHO *et al.*, 2018). Entretanto, permanece controversa a eficácia da suspensão temporária do medicamento (“drug holiday”), especialmente em regimes de alta dose, não havendo consenso robusto quanto ao seu benefício preventivo (OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDSSEN, 2020).

Os achados desta revisão mostram-se consistentes com recomendações amplamente difundidas na literatura internacional, que enfatizam a necessidade de avaliação individualizada de risco, abordagem interdisciplinar e adoção de protocolos cirúrgicos conservadores em pacientes sob terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica (KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021; BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022). Revisões críticas também apontam a importância da padronização de critérios diagnósticos e da mensuração adequada de dose cumulativa como requisitos essenciais para consolidação de diretrizes clínicas baseadas em evidência robusta (GAUDET *et al.*, 2022; BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022).

Diante desse panorama, é mais apropriado interpretar que a presença de terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica não configura, de maneira uniforme, contraindicação absoluta à reabilitação com implantes dentários. Contudo, sua indicação deve ser cuidadosamente ponderada à luz da via de administração, da dose cumulativa, do tempo de uso e do perfil sistêmico do paciente, adotando-se técnica cirúrgica minimamente invasiva e monitoramento longitudinal rigoroso (CRUPI *et al.*, 2025; FRUTUOSO *et al.*, 2024).

Em síntese, os dados analisados sustentam a necessidade de estratificação farmacológica detalhada como componente central do planejamento implantológico em pacientes sob terapia modificadora do metabolismo ósseo. A consolidação de evidências prospectivas padronizadas permanece fundamental para o refinamento das recomendações clínicas e para a ampliação da previsibilidade terapêutica nesse grupo populacional (BETH-TASDOGAN *et al.*, 2022; GAUDET *et al.*, 2022).

## **MODELO DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO (PROPOSTA)**



Com base na síntese crítica das evidências disponíveis, propõe-se um modelo de estratificação de risco fundamentado em variáveis farmacológicas, com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão clínica na implantodontia.

#### **Baixo risco**

Pacientes em uso de terapias antirreabsortivas por via oral há menos de três anos, sem comorbidades sistêmicas relevantes.

#### **Risco moderado**

Pacientes em uso prolongado de antirreabsortivos por via oral (>3 anos), especialmente aqueles com elevada dose cumulativa e comorbidades sistêmicas controladas.

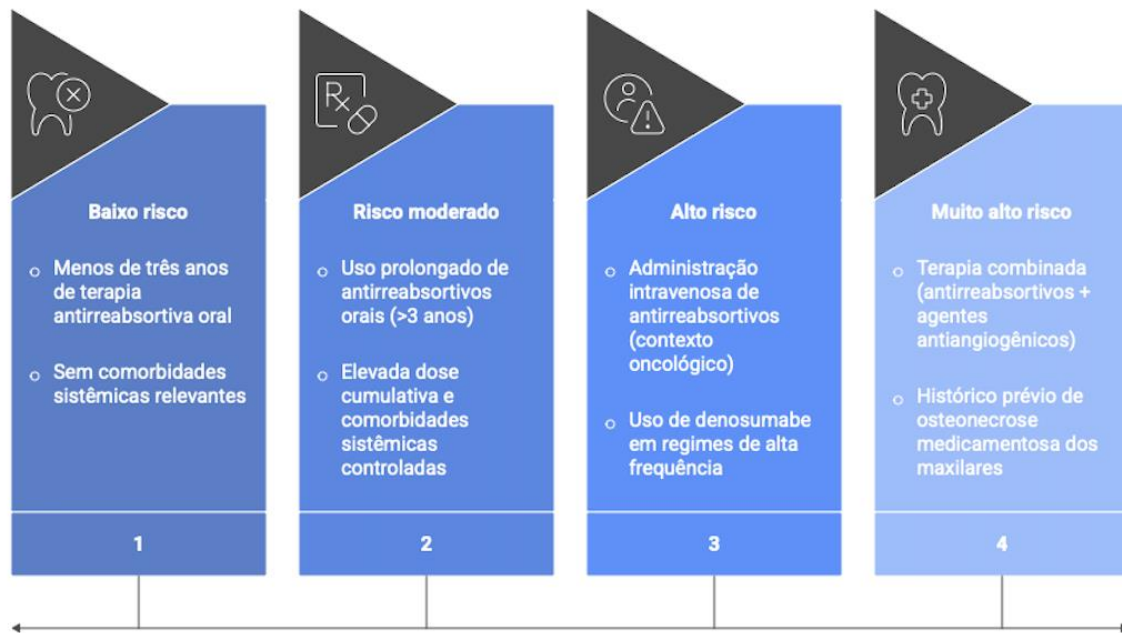
#### **Alto risco**

Pacientes submetidos à administração intravenosa de antirreabsortivos, particularmente em contexto oncológico, bem como aqueles em uso de denosumabe em regimes de alta frequência.

#### **Muito alto risco**

Pacientes em terapia combinada (antirreabsortivos associados a agentes antiangiogênicos) ou com histórico prévio de osteonecrose medicamentosa dos maxilares.

## Modelo de Estratificação de Risco em Implantodontia



**Figura 2:** Modelo de Estratificação de Risco (Proposta)

## ALGORITMO CLÍNICO INTEGRADO À ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA IMPLANTODONTIA EM PACIENTES COM RISCO DE MRONJ

### Etapa 1 – Avaliação Farmacológica

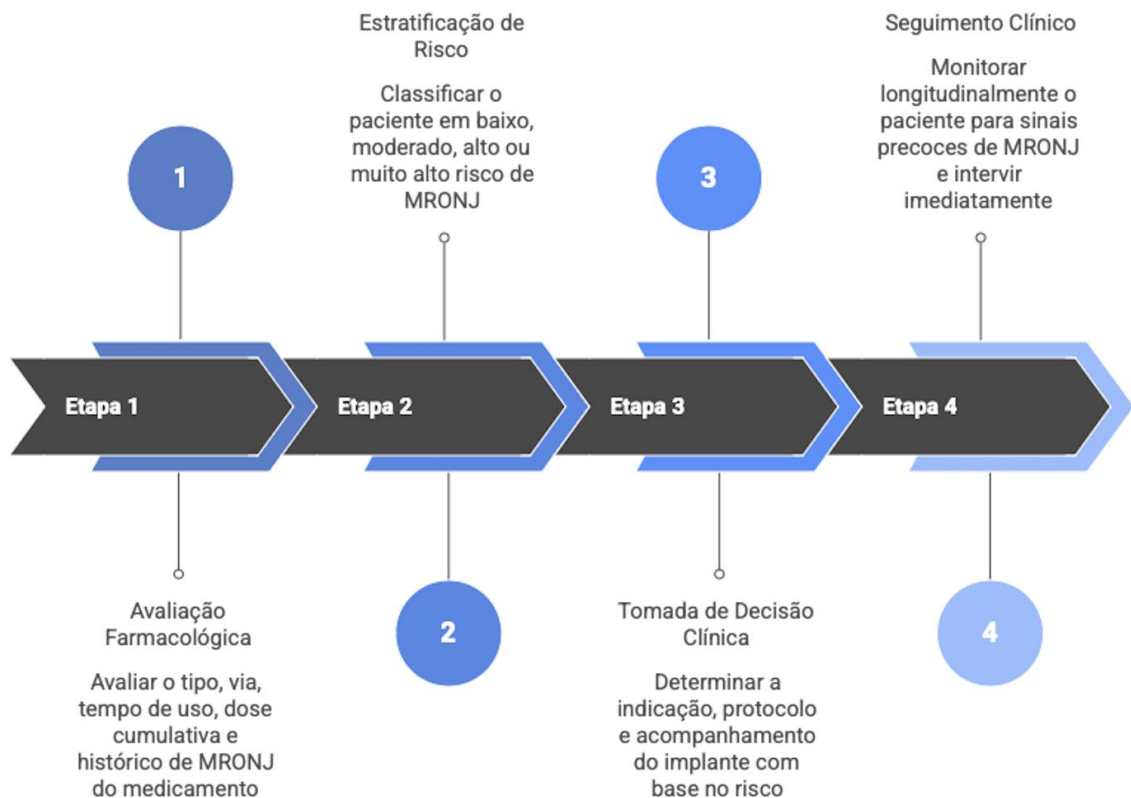
- Tipo de medicamento  
(antirreabsortivo / antiangiogênico / combinado)
- Via de administração  
(oral vs intravenosa)
- Tempo de uso  
(< 3 anos vs  $\geq$  3 anos)
- Dose cumulativa
- Histórico prévio de MRONJ

## Etapa 2 – Estratificação de Risco

Classificar o paciente em:

- Baixo risco
- Risco moderado
- Alto risco
- Muito alto risco

### Algoritmo Clínico Integrado à Estratificação de Risco para Implantodontia em Pacientes com Risco de MRONJ



**Figura 3:** Algoritmo Clínico Integrado à Estratificação de Risco para Implantodontia em Pacientes com Risco de MRONJ

## Etapa 3 – Tomada de Decisão Clínica



### **Baixo risco**

- Implante indicado
  - Protocolo convencional
  - Monitoramento padrão
- 

### **Risco moderado**

- Implante possível com cautela
  - Técnica minimamente invasiva
  - Controle rigoroso de biofilme
  - Considerar antibioticoprofilaxia
- 

### **Alto risco**

- Avaliação interdisciplinar obrigatória (médico assistente)
  - Avaliar risco/benefício
  - Preferir técnicas conservadoras
  - Considerar alternativas reabilitadoras
  - Se implante: protocolo cirúrgico atraumático + acompanhamento intensivo
- 

### **Muito alto risco**

- Implante contraindicado (relativo forte)
- Priorizar reabilitação não cirúrgica
- Manejo preventivo intensivo

### Tomada de Decisão Clínica

Característica	Implante	Protocolo	Monitoramento	Considerações Adicionais
Baixo risco	Indicado	Convencional	Padrão	N/A
Risco moderado	Possível com cautela	Técnica minimamente invasiva	Controle rigoroso de biofilme	Considerar antibioticoprofilaxia
Alto risco	Se implante: protocolo cirúrgico atraumático + acompanhamento intensivo	Preferir técnicas conservadoras	Avaliação interdisciplinar obrigatória (médico assistente)	Avaliar risco/benefício
Muito alto risco	Contraindicado (relativo forte)	Priorizar reabilitação não cirúrgica	Manejo preventivo intensivo	Considerar alternativas reabilitadoras

Figura 4: tomada de decisão clínica

#### Etapa 4 – Seguimento Clínico

- Monitoramento longitudinal rigoroso
- Avaliação precoce de sinais de MRONJ
- Intervenção imediata em alterações teciduais

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esta revisão analítica apresenta limitações inerentes à predominância de estudos observacionais e à heterogeneidade metodológica entre as publicações incluídas. A ausência de ensaios clínicos randomizados robustos restringe inferências causais definitivas. Além disso, variações nos critérios diagnósticos de MRONJ e na mensuração da dose cumulativa e tempo de uso dificultam comparações quantitativas e inviabilizaram metanálise.

Portanto, os achados devem ser interpretados com cautela, reforçando a necessidade de estudos prospectivos padronizados para consolidação das evidências.



## CONCLUSÃO

A dose cumulativa elevada, a administração intravenosa e o uso prolongado de terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas estão consistentemente associados ao aumento do risco e da gravidade da MRONJ em pacientes submetidos à implantoterapia.

A MRONJ não constitui contraindicação absoluta à reabilitação com implantes dentários, mas exige estratificação farmacológica individualizada, planejamento cirúrgico conservador e acompanhamento interdisciplinar rigoroso.

O fortalecimento da evidência científica por meio de estudos prospectivos bem delineados é essencial para o aprimoramento de protocolos clínicos seguros e baseados em evidência.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem qualquer conflito de interesse de natureza financeira, comercial, acadêmica ou pessoal que possa ter influenciado direta ou indiretamente a condução do estudo, a análise dos dados ou a redação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone*, v. 153, 116184, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116184>

ALMOUSA, M. A.; ALHARBI, G. K.; ALQAHTANI, A. S.; CHACHAR, Y.; ALKADI, L.; ABOALELA, A. Dental practitioners' and students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 29, n. 1, p. 96–103, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.012>

BAGHALIPOUR, N.; MOZTARZADEH, O.; SAMARA, W.; GENCUR, J.; VOLF, V.; HAUER, L. Comprehensive review of prevention and management strategies for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Health and Preventive Dentistry*, v. 23, p. 403–417, 2025. [https://doi.org/10.3290/j.ohpd.c\\_2169](https://doi.org/10.3290/j.ohpd.c_2169)

BETH-TASDOGAN, N. H.; MAYER, B.; HUSSEIN, H.; ZOLK, O.; PETER, J.-U. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, CD012432, 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3>

CRUPI, A.; LANZETTI, J.; TODARO, D.; PERA, F.; EROVIGNI, F. M. Dental implant survival and risk of medication-related osteonecrosis in the jaws in patients undergoing antiresorptive therapy: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 8, 3618, 2025. <https://doi.org/10.3390/ijms26083618>

DANTAS DE OLIVEIRA, V.; LIMA ROMEIRO, R.; GROLI KLEIN, G. Pacientes em terapia com medicamentos antirreabsortivos apresentam risco aumentado de desenvolver osteonecrose dos maxilares após cirurgia de implante dentário? *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 11, p. 1233–1249, 2024. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1233-1249>

FREIRE, M. V. A.; SILVA, C. E.; ANDRADE, T.; CAVALCANTE, M. L. V. Risco de osteonecrose em pacientes que fazem uso de antirreabsortivos e instalação de implantes. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 44, n. 2, p. 49–55, 2023.

FRUTUOSO, F.; FREITAS, F.; VILARES, M.; FRANCISCO, H.; MARQUES, D.; CARAMÊS, J.; MOREIRA, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review of case reports and case series. *Diseases*, v. 12, 205, 2024. <https://doi.org/10.3390/diseases12090205>

GAUDET, C.; ODET, S.; MEYER, C.; CHATELAIN, B.; WEBER, E.; PARMENTIER, A.-L.; DERRUAU, S.; LAURENCE, S.; MAUPRIVEZ, C.; BRENET, E. Reporting criteria for clinical trials on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review and recommendations. *Cells*, v. 11, 4097, 2022. <https://doi.org/10.3390/cells11244097>



GUIRGUIS, R. H.; TAN, L. P.; HICKS, R. M.; HASAN, A.; DUONG, T. D.; HU, X.; HNG, J. Y. S.; HADI, M. H.; OWUAMA, H. C.; MATTHYSSEN, T. In vitro cytotoxicity of antiresorptive and antiangiogenic compounds on oral tissues contributing to MRONJ: systematic review. *Biomolecules*, v. 13, 973, 2023. <https://doi.org/10.3390/biom13060973>

HANNA, R.; MIRON, I. C.; DALVI, S.; ARANY, P.; BENSADOUN, R. J.; BENEDICENTI, S. A systematic review of laser photobiomodulation dosimetry and treatment protocols in the management of medications-related osteonecrosis of the jaws. *Pharmaceuticals*, v. 17, 1011, 2024. <https://doi.org/10.3390/ph17081011>

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, v. 7, n. 1, 47, 2021. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>

OTTESEN, C.; SCHIODT, M.; GOTFREDSEN, K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a systematic review. *Heliyon*, v. 6, n. 4, e03795, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>

OWOSHO, A. A.; LIANG, S. T. Y.; SAX, A. Z.; WU, K.; YOM, S. K.; HURYIN, J. M.; ESTILO, C. L. Medication-related osteonecrosis of the jaw: update and role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 125, n. 5, p. 440–445, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.003>

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

YAN, R.; JIANG, R.; HU, L.; DENG, Y.; WEN, J.; JIANG, X. Establishment and assessment of rodent models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *International Journal of Oral Science*, v. 14, 41, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00182-4>