



ISSN 2674-8169



Qualis B3
2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Protocolo de exame complementar para pacientes que fazem uso de bisfosfonato visando diminuição de osteonecrose: Revisão Integrativa.

Fernando Martins Baeder¹ Matheus Reis dos Santos Fermino¹, Ivanilson Gomes Souza Oliveira¹, Adriana Gledys Zink², José Cássio de Almeida Magalhaes¹, Gabriela Traldi Zaffalon¹, Maurício Teixeira Duarte², Marco Antônio Rocco², Paola Fernanda Leal Corazza¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n6p1512-1525>

Artigo recebido em 30 Maio e publicado em 30 de Junho de 2026

REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos constitui uma complicação clínica relevante, especialmente em pacientes submetidos a terapias antirreabsortivas. O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os principais protocolos de exames complementares indicados para pacientes em uso de bisfosfonatos para redução do risco de osteonecrose. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Lilacs, BVS, Bireme, SciELO e PubMed, utilizando descritores padronizados e operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2016 e 2025, que abordassem exames diagnósticos e fatores de risco associados à osteonecrose. Os resultados evidenciaram que nenhum exame isolado é capaz de prever o risco de desenvolvimento da doença, sendo necessária uma abordagem integrada. Exames de imagem, como radiografia panorâmica, tomografia computadorizada de feixe cônico, ressonância magnética e métodos funcionais, demonstraram relevância na detecção precoce de alterações ósseas. Paralelamente, marcadores bioquímicos, como CTX, P1NP e NTX, contribuem para a avaliação do metabolismo ósseo, embora apresentem limitações quando utilizados isoladamente. Conclui-se que a associação entre exames clínicos, laboratoriais e de imagem é fundamental para o planejamento seguro de intervenções odontológicas, contribuindo para a redução da incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes em uso de bisfosfonatos.

Palavras-chave: Osteonecrose Associada a Bifosfonatos; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos, fatores de risco; Prevenção de Doenças.

Complementary Examination Protocol for Patients Using Bisphosphonates Aiming to Reduce Osteonecrosis: An Integrative Review.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate use represents a significant clinical complication, especially in patients undergoing antiresorptive therapies. The objective of this study was to analyze, through an integrative literature review, the main complementary examination protocols indicated for patients using bisphosphonates to reduce the risk of osteonecrosis. The research was conducted in the Lilacs, BVS, Bireme, SciELO, and PubMed databases, using standardized descriptors and Boolean operators. Studies published between 2016 and 2025 addressing diagnostic tests and risk factors associated with osteonecrosis were included. The results showed that no single test can predict the risk of disease development, requiring an integrated approach. Imaging exams such as panoramic radiography, cone-beam computed tomography, magnetic resonance imaging, and functional methods demonstrated relevance in the early detection of bone changes. Concurrently, biochemical markers like CTX, P1NP, and NTX contribute to the assessment of bone metabolism, although they have limitations when used alone. It is concluded that the combination of clinical, laboratory, and imaging tests is essential for the safe planning of dental interventions, contributing to the reduction of the incidence of osteonecrosis of the jaws in patients using bisphosphonates.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos; Risk Factors; Disease Prevention.

Instituição afiliada –

1. Universidade Metropolitana de Santos, Santos, São Paulo, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente Paola Fernanda Leal Corazza paola_corazza@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 associada a medicamentos, como os bisfosfonatos, representa uma complicação clinicamente relevante, especialmente em pacientes submetidos a esse tipo de terapia. Essa condição também foi observada em indivíduos com câncer e em pacientes com osteoporose que recebem tratamento oral, o que gera desafios significativos na prática clínica odontológica e médica (Zheng et al., 2024).

A etiopatogenia da osteonecrose está relacionada à redução da remodelação óssea, inflamação crônica e alterações na resposta imunológica, complicando o processo de cicatrização dos tecidos após procedimentos invasivos, como extrações dentárias (Nakashima et al., 2024). Diversas intervenções terapêuticas têm sido exploradas para reduzir o risco e a gravidade da osteonecrose; entre elas estão a utilização de biomateriais, medicamentos adjuvantes (como estatinas e teriparatida) e estratégias preventivas antes de tratamentos realizados por cirurgiões-dentistas (Sanda et al., 2022).

Revisões sistemáticas indicam que a incidência de osteonecrose está fortemente associada a procedimentos cirúrgicos invasivos, especialmente na ausência de um planejamento preventivo detalhado. Assim, torna-se fundamental enfatizar a adoção de abordagens conservadoras sempre que viáveis e personalizar as medidas preventivas (Dioguardi et al., 2023). Além disso, reconhecer determinados fatores de risco é crucial para o manejo clínico desses pacientes, levando em consideração a duração do tratamento medicamentoso, dose cumulativa e presença de doenças sistêmicas (Komatsu et al., 2024).

Nesse contexto relacionado ao cuidado do paciente, recomenda-se implementar um protocolo clínico específico que inclua cirurgia minimamente invasiva, profilaxia antibiótica, aplicação de terapia com laser e rigoroso monitoramento pós-operatório. Essas práticas são benéficas para reduzir complicações como necrose óssea, infecções e cicatrização tardia. Elas contribuem para melhorar os resultados clínicos e aumentar a previsibilidade das terapias (Komatsu et al., 2024). Além disso, os avanços na biotecnologia expandiram as opções terapêuticas. Pesquisas mostraram que exossomos derivados de células-tronco apresentam potencial terapêutico ao regular respostas

inflamatórias e inibir reações celulares que podem levar à progressão da osteonecrose (Zheng et al., 2024). A teriparatida também está sendo investigada como uma alternativa promissora para promover formação e reparo ósseo (Fernandes, 2023).

Ademais, o uso crescente de biomateriais como estratégia preventiva tem ganhado atenção; estudos experimentais demonstraram que o beta-trifosfato de cálcio aplicado após extrações pode reduzir a incidência da osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos. Isso pode se mostrar um método eficaz tanto na prevenção quanto nas intervenções conservadoras para pacientes em alto risco (Funayama et al., 2023).

Sob uma perspectiva preventiva, a implementação de protocolos odontológicos integrados juntamente com monitoramento contínuo dos pacientes antes, durante e após o início da terapia medicamentosa demonstrou ser útil na diminuição da incidência dessa condição. Isso reforça a importância de uma abordagem multiprofissional. O estudo conclui que tanto a duração do tratamento quanto a via de administração dos bisfosfonatos influenciam diretamente na evolução da osteonecrose; especificamente, tratamentos intravenosos prolongados nos casos afetados estão associados a um maior risco dessa condição se desenvolver (Park et al., 2025).

Considerando a complexidade das doenças envolvidas, é necessário um manejo clínico integrado e individualizado. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os protocolos complementares disponíveis para pacientes sob uso de bisfosfonatos, focando na identificação dos fatores de risco e na adoção de estratégias preventivas visando reduzir a ocorrência da osteonecrose.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa quantitativa com cinco artigos selecionados, acompanhada de uma análise qualitativa das publicações (Pereira et al., 2018). Uma revisão integrativa da literatura foi executada, contribuindo para a prática em saúde fundamentada em evidências (Mendes et al., 2008).

A coleta de dados seguiu um método estruturado em seis etapas: a primeira etapa envolveu a definição do tema conforme os objetivos propostos. A segunda fase consistiu na elaboração de critérios para a inclusão ou exclusão dos artigos selecionados. Na terceira etapa, foram extraídas informações dos estudos escolhidos e sua estratificação. A quarta fase se concentrou na avaliação dos métodos utilizados nas pesquisas. A quinta etapa focou na interpretação e contextualização dos resultados, enquanto a última se dedicou à apresentação, argumentação e revisão das obras selecionadas (Mendes et al., 2008; Ercole & Melo, 2014).

Revisores independentes e calibrados realizaram a triagem e seleção dos artigos mediante leitura inicial dos títulos, seguida pela análise completa dos resumos. Discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Após essa triagem, critérios de elegibilidade foram definidos para a inclusão ou exclusão das publicações.

Para localizar os artigos, foram utilizados descritores padronizados pelo sistema de saúde nas línguas português, inglês e espanhol, seguindo as diretrizes da Bireme: empregando descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que incluem termos como bisfosfonatos (bisphosphonates), osteonecrose dos maxilares (osteonecrosis of the jaw), exames complementares (diagnostic techniques and procedures) e odontologia (dentistry). Estudos duplicados e publicações cujo acesso completo não era viável foram excluídos do processo seletivo. As bases eletrônicas consultadas incluíram Lilacs, BVS, Bireme, Sci-ELO e Pubmed. Os operadores booleanos utilizados foram OR e AND. As técnicas de busca aplicadas incluíram: (bisfosfonatos) OR (osteonecrose dos maxilares) OR (exames complementares) AND (odontologia).

A pesquisa abrangeu um período que começou em 2016 e limitou-se até o final de 2025. Os itens analisados seguiram uma sequência rigorosa: 1) relevância do objetivo e justificativa; 2) adequação do método utilizado; 3) discussão sobre os resultados em um contexto apropriado; 4) seleção adequada da amostra; 5) detalhes sobre o processo de coleta de dados; 6) relação entre pesquisador e sujeito da pesquisa; 7) observância das considerações éticas; 8) análise rigorosa baseada nos dados coletados; 9) apresentação e discussão dos resultados; 10) contribuições, limitações e sugestões para futuras pesquisas. Todo esse procedimento foi detalhado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos artigos



Esta revisão da literatura examina o uso de bisfosfonatos, a realização de exames complementares e as estratégias para o desenvolvimento e prevenção da osteonecrose. A análise será efetuada com critérios que possibilitem a comparação dos objetivos, a relação entre os temas e as conclusões. A estrutura adotada inclui: autores, ano e tipo de estudo; objetivos, correlações e associações; e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta informações sobre os autores, o ano em que os estudos foram publicados, o tipo de pesquisa realizada, bem como os objetivos, relações, associações e conclusões dos artigos revisados. As características avaliadas foram organizadas em categorias para atender aos objetivos propostos: investigar as produções científicas que relacionam protocolos de avaliação por meio de exames complementares em pacientes que utilizam bisfosfonatos, visando diminuir o risco de desenvolvimento de osteonecrose.

Quadro 1. Distribuição dos artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Objetivo	Conclusão
Ruggiero et al. 2022	Atualização de diretriz clínica	Atualizar definições, fatores de risco, diagnóstico e manejo da osteonecrose relacionada a medicamentos.	A osteonecrose relacionada a medicamentos anti-reabsortivos é uma complicação rara, porém potencialmente grave. O diagnóstico precoce depende de anamnese detalhada, exame clínico e exames de imagem. Achados iniciais incluem reabsorção óssea alveolar, alterações trabeculares e espessamento do ligamento periodontal.
Salgueiro et al. 2023	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar o valor preditivo dos níveis séricos de CTX no risco de MRONJ.	O nível sérico de CTX isoladamente não é confiável para prever osteonecrose após procedimentos odontológicos. Uma pausa de 5 meses foi insuficiente para prevenir complicações, confirmando que fatores além da inibição da remodelação óssea são importantes para a patogênese da MRONJ.
Nischal & Gupta 2023	Revisão narrativa	Descrever fisiopatologia, fatores de risco e manejo da osteonecrose associada a bisfosfonatos.	O CTX é o principal marcador laboratorial: valores abaixo de 100 pg/mL indicam alto risco, entre 100–150 pg/mL risco moderado e acima de 150 pg/mL baixo risco. Radiografias periapicais e panorâmicas são a primeira linha de investigação, complementadas por TCFC, RM e cintilografia óssea.
Manole et al. 2025	Revisão narrativa	Analisar métodos de imagem no diagnóstico e estadiamento da MRONJ.	Ferramentas como radiografia panorâmica e CBCT são comuns, mas têm limitações nos estágios iniciais. Métodos como PET/CT e radiômica podem oferecer indicadores quantificáveis, porém ainda não são padronizados. São necessários critérios de imagem unificados e estudos prospectivos de grande escala.
Park et al. 2025	Estudo de coorte retrospectivo nacional longitudinal	Investigar a associação entre o intervalo desde a última dose de bisfosfonato intravenoso até a exodontia e o risco de MRONJ.	O aumento do intervalo entre a última dose do bisfosfonato e a exodontia reduziu significativamente o risco de MRONJ. A redução foi observada após 90 dias para ibandronato e após mais de um ano para zoledronato. Recomenda-se planejamento odontológico prévio e avaliação individualizada.

Fonte: Autoria própria, 2026

A caracterização de marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo tem sido investigada como ferramentas auxiliares na avaliação do risco para osteonecrose da mandíbula em indivíduos que estão sob tratamento com bisfosfonatos. Esses testes oferecem uma perspectiva sobre a relação entre a formação e a reabsorção óssea, possibilitando a quantificação do grau de inibição da renovação óssea provocada pela terapia antirreabsortiva. A aplicação desses métodos contribui para um entendimento mais abrangente do metabolismo ósseo, especialmente quando combinados com outras abordagens diagnósticas. (SALGUEIRO et al., 2019; NISCHAL; GUPTA, 2023)

Simultaneamente, as técnicas de imagem têm se revelado essenciais no manejo desses pacientes, principalmente na prevenção da osteonecrose. Esses métodos permitem a identificação de alterações ósseas antes mesmo do surgimento clínico dos sintomas, o que favorece intervenções mais seguras e direcionadas. Assim, o uso adequado de exames complementares é importante para prevenir complicações durante tratamentos dentários invasivos. (RUGGIERO et al., 2022)

A radiografia panorâmica é frequentemente escolhida como o exame inicial entre as opções de imagem devido à sua acessibilidade e custo reduzido. Embora apresente limitações em detectar mudanças precoces, pode evidenciar o aumento da densidade óssea, espessamento da lâmina dura e modificações trabeculares em

estágios mais avançados. Portanto, apesar das restrições dessa técnica para diagnósticos iniciais, ela continua sendo uma ferramenta valiosa tanto para diagnóstico quanto para monitoramento clínico. (SALGUEIRO et al., 2019)

Em contrapartida, a tomografia computadorizada de feixe cônico destaca-se como um dos exames mais importantes na prática odontológica contemporânea, uma vez que fornece imagens tridimensionais de alta resolução. Esse método permite a detecção de alterações sutis na arquitetura óssea, como áreas de esclerose e pequenas reabsorções, que frequentemente não são visualizadas em exames convencionais. Dessa forma, contribui significativamente para a prevenção da osteonecrose ao possibilitar intervenções precoces e um planejamento terapêutico mais preciso. (NISCHAL; GUPTA, 2023)

A tomografia computadorizada convencional também apresenta elevada acurácia na avaliação das estruturas ósseas, sendo particularmente útil na análise da extensão de lesões já estabelecidas. Sua aplicação permite identificar comprometimentos em estágios iniciais e avançados, auxiliando na estratificação de risco e na tomada de decisões clínicas mais assertivas, especialmente em pacientes com condições sistêmicas associadas. (SALGUEIRO et al., 2019)

A ressonância magnética, por sua vez, diferencia-se dos demais métodos por sua capacidade de avaliar alterações na medula óssea e nos tecidos moles. Esse exame possibilita a identificação de alterações inflamatórias e vasculares precoces, muitas vezes antes de qualquer comprometimento estrutural evidente, tornando-se uma ferramenta valiosa na detecção precoce de áreas de risco e na prevenção da progressão da doença. (NISCHAL; GUPTA, 2023)

Adicionalmente, exames funcionais, como a cintilografia óssea e o PET/CT, avaliam a atividade metabólica do tecido ósseo, sendo altamente sensíveis na detecção de alterações iniciais no processo de remodelação. Esses métodos permitem identificar áreas com maior atividade metabólica antes do surgimento de alterações anatômicas, sendo particularmente úteis em pacientes oncológicos ou em situações clínicas mais complexas. (RUGGIERO et al., 2022)

De modo geral, a associação entre diferentes métodos de imagem potencializa a capacidade diagnóstica e preventiva, permitindo uma avaliação mais abrangente do estado ósseo do paciente. A utilização integrada desses exames contribui para um planejamento terapêutico mais seguro, reduzindo a necessidade de intervenções em áreas de risco e, conseqüentemente, a incidência de osteonecrose dos maxilares. (RUGGIERO et al., 2022; SALGUEIRO et al., 2019)

No que se refere aos marcadores bioquímicos, o CTX é amplamente utilizado como indicador da reabsorção óssea, sendo derivado da degradação do colágeno tipo I durante a atividade osteoclástica. Estudos sugerem que níveis reduzidos desse marcador estariam associados a maior risco de osteonecrose, em função da supressão do turnover ósseo promovida pelos bisfosfonatos. (NISCHAL; GUPTA, 2023)

A classificação proposta por Marx, amplamente adotada na prática clínica, estabelece níveis de referência para a estratificação de risco: valores abaixo de 100 pg/mL são considerados de alto risco, entre 100 e 150 pg/mL indicam risco intermediário, e acima de 150 pg/mL correspondem a baixo risco. Essas diretrizes incluem a realização do teste em procedimentos pré-operatórios, especialmente na avaliação de pacientes que são candidatos a intervenções invasivas (SALGUEIRO et al., 2019). Entretanto, fatores como idade, sexo, comorbidades, variabilidade biológica e outras condições podem influenciar as concentrações séricas de CTX, apresentando desafios para a padronização dos valores de referência. Assim, sua análise isolada não fornece informações suficientes sobre o metabolismo ósseo para fundamentar decisões clínicas.

Outros marcadores têm sido investigados; um exemplo é o P1NP, que reflete a atividade osteoblástica associada ao processo de formação óssea. Seu uso principal está no monitoramento da resposta aos bisfosfonatos, mostrando uma diminuição progressiva devido à inibição da atividade osteoblástica. Embora o P1NP apresente limitações na previsão do crescimento ósseo relacionado à osteonecrose quando utilizado isoladamente, sua inclusão em um conjunto mais amplo de marcadores enriquece o perfil do organismo, especialmente quando combinado com outros parâmetros (SALGUEIRO et al., 2019; NISCHAL; GUPTA, 2023).

Além do CTX, o NTX é um marcador associado à reabsorção óssea e tem sido avaliado como um possível fator de risco. Contudo, assim como o CTX, apresenta restrições quanto à sensibilidade e especificidade para prever osteonecrose individualmente; seu uso se mostra mais eficaz quando integrado a outros métodos diagnósticos (NISCHAL; GUPTA, 2023).

A fosfatase alcalina óssea também está relacionada à atividade osteoblástica decorrente da mineralização. Sua medição pode ser útil na identificação de condições de baixa formação óssea, principalmente em pacientes em tratamento prolongado com bisfosfonatos. No entanto, seu uso isolado tende a ser menos frequente e é sugerido como parte complementar a uma avaliação metabólica abrangente (NISCHAL; GUPTA, 2023).

Por fim, estudos demonstraram que os exames de imagem e os marcadores bioquímicos atuam em conjunto para pacientes tratados com bisfosfonatos. As modalidades de imagem podem detectar alterações estruturais e metabólicas precoces no osso do paciente; já os biomarcadores possibilitam monitorar a dinâmica da renovação óssea. Dessa forma, a integração entre esses métodos oferece uma abordagem holística e facilita a implementação de estratégias preventivas mais eficientes para reduzir o risco de osteonecrose maxilar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para avaliar o risco de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos e planejar procedimentos odontológicos com segurança (ex.: extrações, implantes), a literatura recente recomenda uma combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem. Nenhum exame isolado confirma ou exclui o risco; eles são utilizados como complementares ao histórico medicamentoso e ao exame clínico.

REFERÊNCIAS

- Ercole, F. F., Melo, L. S. & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*. 18(1), 9-11.
- Mendes, K. D. S. et al. (2008). Revisão integrativa: Método de Pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto- enfermagem*. 17(4), 758-64.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Costa Filho, J. O., Sousa, J. P. M., Veras, E. S. L., Lopes, M. A. B. S., Reis, E. N. R. C. & Viana Junior, E. F. (2025). Osteonecrose dos maxilares relacionada a bisfosfonatos: protocolo clínico e desafios nas extrações dentárias. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 7(10), 1684-1699.
- Zheng, Y. et al. (2024). Exosomes from adipose-derived mesenchymal stromal cells prevent medication-related osteonecrosis of the jaw by inhibiting macrophage M1 polarization and pyroptosis. *International Journal of Nanomedicine*. 12675-12693.
- Nakashima, F. et al. (2024). Role of sclerostin deletion in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Bone*. 187, 117200.
- Sanda, K. et al. (2022). Therapeutic effect of fluvastatin on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Periodontology*. 93(6), 837-846.
- Dioguardi, M. et al. (2023). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis complications in patients undergoing tooth extraction: a systematic review and literature updates. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 27(13), 6359-6373.
- Komatsu, Y. et al. (2024). Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: A clinical investigation. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 125(6), 101791.
- Fernandes, J. P. M. (2023). The effectiveness of teriparatide in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: Narrative review. *PQDT-Global*.
- Funayama, N. et al. (2023). Impact of beta-tricalcium phosphate on preventing tooth extraction triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats. *Scientific Reports*. 13(1), 16032.
- Alblazi, K. et al. (2024). Potential role of comprehensive dental care in preventing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a single centre study. *BMC Oral*



Health. 24(1), 1291.

Park, J. H. et al. (2025). Time since last intravenous bisphosphonate and risk of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients. *Nature Communications*. 16(1), 4367.

Ruggiero, S. L. et al. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 80(5), 920–943.

Salgueiro, M. et al. (2023). Valor dos níveis séricos pré-operatórios de CTX na predição da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ): um estudo clínico retrospectivo. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

Nischal, V. & Gupta, N. (2023). Osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos. *StatPearls Publishing*.

Manole, M. C. et al. (2025). Métodos de imagem na osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: uma revisão narrativa dos achados diagnósticos e estadiamento. *Diagnostics*. 15(8).