INFLUÊNCIA DOS MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS: REVISÃO DE LITERATURA

Gabriel Almeida Pacheco Santos, Rafael Kabzas Reghin, Jorge Luiz Reis de Oliveira

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, almeidagabriel1301@gmail.com, kabzasr@gmail.com, jorgelro@hotmail.com

Resumo

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, representa uma complicação clínica significativa em pacientes submetidos a terapias para osteoporose e doenças oncológicas. Com base em dez estudos recentes, observou-se que o uso prolongado e intravenoso desses fármacos está fortemente associado ao aumento do risco de osteonecrose, especialmente na mandíbula. A fisiopatologia envolve inibição da reabsorção óssea, comprometimento da angiogênese e predisposição à necrose após traumas locais ou cirurgias odontológicas. A literatura destaca a importância da prevenção, diagnóstico precoce e abordagem multidisciplinar no manejo da condição. Estratégias como suspensão medicamentosa controlada, uso de PRF, antibioticoterapia e fechamento primário cirúrgico têm sido sugeridas para reduzir complicações, embora não haja consenso universal sobre protocolos ideais. A prevenção e o monitoramento odontológico contínuo permanecem como pilares fundamentais no cuidado desses pacientes.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares. Bisfosfonatos. Implantes Dentários.

Área do Conhecimento: Odontologia.

Introdução

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos antirreabsortivos (MRONJ) é uma condição que tem recebido crescente atenção na literatura odontológica e médica. Essa patologia está relacionada principalmente ao uso de bisfosfonatos e denosumabe, fármacos amplamente utilizados no tratamento da osteoporose e de complicações ósseas em pacientes oncológicos. Os primeiros relatos clínicos surgiram no início dos anos 2000, e desde então, diversas revisões vêm discutindo seus mecanismos, fatores de risco e implicações cirúrgicas. (Martins *et al.*, 2009; Brozoski *et al.*, 2012; Vilela-Carvalho *et al.*, 2018) Os bisfosfonatos atuam inibindo a atividade dos osteoclastos por meio do bloqueio da farnesil difosfato sintase, o que reduz a reabsorção óssea, mas também compromete o turnover e a vascularização do tecido ósseo. Já o denosumabe, anticorpo monoclonal que inibe a interação RANK/RANK-L, atua impedindo a formação e a atividade dos osteoclastos, o que reduz temporariamente a reabsorção óssea. Diferente dos bisfosfonatos, que se incorporam à matriz mineral e permanecem ativos por longos períodos, o denosumabe não se deposita no osso e é eliminado pela circulação em poucas semanas ou meses, fazendo com que seu efeito seja reversível e dependente da manutenção da terapia. Apesar dessa característica, o uso prolongado também pode induzir osteonecrose dos maxilares. Ambos os medicamentos, especialmente em sua forma intravenosa, apresentam risco elevado de osteonecrose após procedimentos invasivos, como

extrações dentárias e instalação de implantes. (Chaves *et al.*, 2018; Rodrigues Júnior *et al.*, 2024; Carneiro *et al.*, 2020) De acordo com estudos recentes, a prevalência de osteonecrose é maior em pacientes submetidos a terapias intravenosas, em especial com ácido zoledrônico, sendo a mandíbula a região mais acometida. Fatores como tempo de uso, comorbidades (diabetes, uso de corticoides, quimioterapia), e hábitos como tabagismo intensificam o risco de complicações. A condição caracteriza-se por exposição óssea persistente por mais de oito semanas, acompanhada de dor, infecção e, em casos avançados, fraturas patológicas. (Casotti *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2024; Carneiro *et al.*, 2020). A prevenção é o principal recurso terapêutico. Os autores reforçam a importância da avaliação odontológica prévia ao início da terapia antirreabsortiva, remoção de focos infecciosos, ajuste de próteses e monitoramento periódico. Quando o tratamento da osteonecrose é necessário, abordagens conservadoras, uso de antibióticos sistêmicos, PRF/PRP, laserterapia e até oxigenoterapia hiperbárica têm sido relatadas com resultados variáveis, segundo Brozoski *et al.* (2012) e Sales e Conceição (2020). Apesar de avanços significativos, os estudos demonstram heterogeneidade metodológica e ausência de consenso em relação a protocolos preventivos e terapêuticos. Há também lacunas quanto ao papel de marcadores séricos, como o CTX, e à eficácia da suspensão temporária dos medicamentos (“drugholiday”). Assim, é essencial consolidar as evidências disponíveis e discutir as implicações clínicas para a odontologia, especialmente nas áreas de cirurgia e implantodontia. (Oliveira *et al.*, 2024; Casotti *et al.*, 2023; Chaves *et al.*, 2018).

O objetivo desse trabalho foi analisar, por meio de revisão de literatura, as implicações clínicas do uso de bisfosfonatos e denosumabe na ocorrência de osteonecrose dos maxilares, com foco especial em pacientes submetidos a reabilitações com implantes dentários, destacando mecanismos de ação, fatores de risco, diagnóstico, prevenção e condutas odontológicas relacionadas à implantodontia. Descrever os mecanismos farmacológicos dos bisfosfonatos e do denosumabe e sua relação com o metabolismo ósseo e o processo de osseointegração dos implantes. Identificar os principais fatores de risco associados à osteonecrose medicamentosa dos maxilares em pacientes com reabilitação implantossuportada. Avaliar evidências sobre protocolos preventivos e terapêuticos propostos na literatura. Discutir o papel do cirurgião-dentista na prevenção e manejo clínico da condição, considerando as implicações diretas na prática da implantodontia.

Figura 1 – MRONJ



Fonte: Revista FT.

Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura narrativa com abordagem descritiva. Foram utilizados dez artigos científicos publicados entre 2009 e 2024, obtidos nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Os critérios de seleção incluíram: estudos com enfoque na osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, denosumabe ou agentes antiangiogênicos; publicações em português, inglês ou espanhol; artigos com texto completo e relevância clínica para a odontologia. Foram excluídos trabalhos experimentais em animais, cartas ao editor e relatos de caso isolados. Os dados extraídos abordaram: autores, ano, via de administração, achados clínicos, protocolos de prevenção e tratamento. A análise foi qualitativa e buscou integrar os resultados de diferentes revisões e estudos clínicos, enfatizando aspectos preventivos e cirúrgicos.

Resultados

Foram analisados dez estudos publicados entre 2009 e 2024 sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos antirreabsortivos. Os resultados demonstraram que os bisfosfonatos, especialmente o ácido zoledrônico administrado por via intravenosa, apresentam maior associação com o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. O denosumabe também foi relacionado à condição, principalmente em pacientes submetidos a tratamentos prolongados.

Os principais fatores de risco identificados foram: tempo de uso dos medicamentos, administração intravenosa, diabetes, tabagismo, uso de corticosteroides, quimioterapia e realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos, como extrações e instalação de implantes dentários.

A mandíbula foi o local mais frequentemente acometido. Os sinais clínicos mais relatados incluíram exposição óssea persistente, dor, infecção, fístulas e atraso na cicatrização.

Quanto à prevenção, os estudos destacaram a importância da avaliação odontológica antes do início da terapia medicamentosa, eliminação de focos infecciosos e acompanhamento periódico. Entre as opções terapêuticas descritas estão antibioticoterapia, debridamento cirúrgico, fechamento primário, fibrina rica em plaquetas (PRF), laserterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

A Tabela 1 apresenta a relação entre o medicamento antirreabsortivo, a via de administração, o tempo de uso e o risco relacionado à implantodontia.

Tabela 1 – Risco associado ao uso de medicamentos antirreabsortivos na implantodontia.

Medicamentos	Via de administração	Tempo	Risco
Bisfosfonatos – Ácido zoledrônico	Intravenosa	Uso prolongado	Maior risco de osteonecrose, principalmente após procedimentos invasivos, como instalação de implantes.
Bisfosfonatos	Oral	Uso prolongado	Menor risco em relação à intravenosa, porém o risco aumenta com o tempo de utilização e presença de outros fatores predisponentes.
Denosumabe	Não especificado nos estudos analisados	Uso prolongado	Risco aumentado de osteonecrose, exigindo avaliação criteriosa antes da instalação de implantes.

Fonte: Os autores

Discussão

Os estudos analisados demonstram que a osteonecrose dos maxilares associada aos medicamentos antirreabsortivos é uma complicação relevante na prática odontológica, principalmente em pacientes submetidos a tratamentos prolongados e procedimentos odontológicos invasivos. Segundo Martins *et al.* (2009) e Brozoski *et al.* (2012), os bisfosfonatos promovem intensa supressão da remodelação óssea, dificultando os processos fisiológicos de reparo e aumentando a possibilidade de desenvolvimento de osteonecrose após procedimentos que provocam trauma ao tecido ósseo. Esse mecanismo é particularmente importante na implantodontia, uma vez que a instalação de implantes exige intervenção cirúrgica e posterior remodelação óssea para que ocorra adequada integração do implante ao tecido.

Entre os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico merece atenção especial, principalmente quando administrado por via intravenosa. Os resultados apresentados neste estudo demonstraram maior associação entre a administração intravenosa dos bisfosfonatos, especialmente do ácido zoledrônico, e o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Chaves *et al.* (2018) e Martins *et al.* (2009) relacionam esse risco ao mecanismo de ação dos bisfosfonatos, que atuam sobre os osteoclastos e reduzem a reabsorção óssea. Como consequência, ocorre redução do turnover ósseo, o que pode prejudicar a capacidade de reparação do tecido após um trauma cirúrgico. Dessa forma, a maior ocorrência observada nos pacientes submetidos à administração intravenosa deve ser considerada principalmente em indivíduos que recebem tratamentos de maior intensidade, especialmente no contexto oncológico, no qual o risco de complicações é mais elevado.

Essa relação também possui importância para a implantodontia, pois a instalação do implante depende de uma resposta adequada do tecido ósseo após o procedimento cirúrgico. A redução da remodelação óssea provocada pelos bisfosfonatos pode dificultar essa resposta, especialmente quando outros fatores de risco estão presentes. Entretanto, os estudos analisados por Casotti *et al.* (2023), Medeiros *et al.* (2020) e Oliveira *et al.* (2024) demonstram que a instalação de implantes não deve ser considerada automaticamente contraindicada em todos os pacientes que utilizam medicamentos antirreabsortivos. Em pacientes considerados de menor risco, o procedimento pode apresentar resultados favoráveis, enquanto pacientes submetidos a terapias intravenosas, tratamentos oncológicos ou que apresentem outros fatores predisponentes necessitam de avaliação mais criteriosa.

Em relação ao denosumabe, embora também seja um medicamento antirreabsortivo e esteja associado à osteonecrose dos maxilares, seu mecanismo de ação é diferente daquele observado nos bisfosfonatos. De acordo com Chaves *et al.* (2018), o denosumabe é um anticorpo monoclonal que interfere na interação RANK/RANK-L, impedindo a formação e a atividade dos osteoclastos. Assim, tanto os bisfosfonatos quanto o denosumabe reduzem a atividade osteoclástica e, consequentemente, a reabsorção óssea, porém por mecanismos farmacológicos diferentes. Outra diferença importante é o comportamento desses medicamentos no organismo: enquanto os bisfosfonatos se incorporam à matriz mineral óssea e permanecem ativos por períodos prolongados, o denosumabe não se deposita no tecido ósseo, sendo eliminado pela circulação após algumas semanas ou meses. Dessa maneira, seu efeito é reversível e depende da continuidade do tratamento. Apesar dessa diferença farmacológica, Rodrigues Júnior *et al.* (2024) demonstram que o uso prolongado do denosumabe também pode estar relacionado ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, o que justifica a necessidade de acompanhamento odontológico desses pacientes.

A ocorrência da osteonecrose não depende exclusivamente do medicamento, sendo influenciada por fatores relacionados ao paciente, ao tratamento e às condições locais da cavidade oral. Entre os principais fatores de risco identificados nos estudos estão o tempo de utilização do medicamento, a administração intravenosa, o diabetes, o tabagismo, o uso de corticosteroides, a quimioterapia e a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos, principalmente extrações e instalação de implantes. Esses fatores podem atuar conjuntamente, aumentando a possibilidade de complicações. O uso prolongado dos medicamentos está relacionado à manutenção da supressão da atividade osteoclástica, enquanto a administração intravenosa, principalmente no contexto de tratamentos oncológicos, está associada a maior risco. Da mesma forma, condições sistêmicas como diabetes,

além de tratamentos como quimioterapia e corticosteroides, podem comprometer a resposta do organismo diante de um procedimento cirúrgico, tornando o paciente mais suscetível a complicações. Já o tabagismo constitui um fator adicional que pode prejudicar o processo de reparação dos tecidos.

Outro aspecto importante observado nos resultados foi a maior frequência de acometimento da mandíbula. A mandíbula foi identificada nos estudos analisados como a região mais frequentemente afetada pela osteonecrose dos maxilares. Esse resultado é relevante para a prática odontológica porque procedimentos cirúrgicos realizados nessa região devem receber atenção especial quando o paciente apresenta fatores de risco associados ao uso de medicamentos antirreabsortivos. Assim, a localização predominante na mandíbula reforça a necessidade de avaliação cuidadosa das condições ósseas e bucais antes da realização de procedimentos invasivos.

Quanto às manifestações clínicas, os principais sinais descritos nos estudos foram exposição óssea persistente, dor, infecção, fístulas e atraso na cicatrização. A exposição óssea persistente representa uma manifestação característica da doença e está relacionada à dificuldade de reparação do tecido ósseo. A dor e a infecção podem acompanhar a exposição e indicar comprometimento local, enquanto as fístulas podem estar associadas à presença de processo infeccioso e à comunicação do tecido afetado com a cavidade oral. O atraso na cicatrização também possui importância clínica, pois demonstra que a resposta reparadora após o trauma não está ocorrendo de maneira adequada. Dessa forma, a identificação desses sinais durante o acompanhamento odontológico permite suspeitar precocemente da ocorrência da osteonecrose e realizar a avaliação necessária.

No contexto da implantodontia, os resultados demonstram que a instalação de implantes deve ser planejada de acordo com o perfil de risco individual do paciente. Casotti *et al.* (2023), Medeiros *et al.* (2020) e Oliveira *et al.* (2024) indicam que pacientes de menor risco podem apresentar resultados satisfatórios, enquanto pacientes submetidos a terapias intravenosas ou tratamentos oncológicos devem ser avaliados com maior cautela. Além disso, a presença de fatores locais e sistêmicos pode modificar o risco individual, tornando inadequada a adoção de uma única conduta para todos os pacientes em tratamento com medicamentos antirreabsortivos.

Nesse sentido, a prevenção antes do atendimento odontológico representa uma das principais estratégias para reduzir a ocorrência da osteonecrose. Vilela-Carvalho *et al.* (2018) e Sales e Conceição (2020) destacam a importância da avaliação odontológica antes do início da terapia antirreabsortiva. Essa avaliação permite identificar e eliminar focos infecciosos presentes na cavidade oral, avaliar as condições periodontais e dentárias, verificar a necessidade de procedimentos odontológicos previamente ao início da terapia e realizar adequações necessárias nas próteses. Além disso, o acompanhamento odontológico periódico permite identificar alterações clínicas precocemente e manter as condições bucais adequadas durante o tratamento.

Portanto, antes de procedimentos odontológicos invasivos, é fundamental conhecer o histórico do paciente, identificar o medicamento utilizado, sua via de administração e o tempo de tratamento, além de investigar a presença de fatores de risco sistêmicos e locais. A adequação do meio bucal antes do início da terapia constitui uma medida importante justamente porque reduz a possibilidade de que infecções ou procedimentos cirúrgicos sejam necessários posteriormente em um paciente já submetido à ação dos medicamentos antirreabsortivos. Após o início da terapia, o acompanhamento periódico torna-se igualmente importante para manutenção da saúde bucal e identificação precoce de alterações.

Apesar da importância da prevenção, ainda existem controvérsias quanto à suspensão temporária dos medicamentos antirreabsortivos antes de procedimentos odontológicos. Carneiro *et al.* (2020) e Oliveira *et al.* (2024) ressaltam que não existe consenso na literatura analisada sobre protocolos específicos para essa conduta. Dessa forma, a suspensão do medicamento não deve ser apresentada como uma medida universal, sendo necessária avaliação individualizada e atuação conjunta entre o cirurgião-dentista e o profissional responsável pelo tratamento sistêmico do paciente.

Por fim, os resultados demonstram que o risco de osteonecrose dos maxilares não pode ser atribuído a um único fator isolado. O desenvolvimento da condição está relacionado à interação entre o medicamento utilizado, sua via de administração, tempo de tratamento, condições sistêmicas do

paciente, fatores locais e realização de procedimentos odontológicos invasivos. Assim, a prevenção, a identificação dos fatores de risco e o acompanhamento odontológico contínuo são fundamentais para reduzir complicações e proporcionar maior segurança aos pacientes submetidos a terapias com bisfosfonatos e denosumabe. Nesse contexto, o cirurgião-dentista possui papel fundamental na avaliação prévia, no planejamento da reabilitação implantossuportada e no acompanhamento desses pacientes

Conclusão

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e denosumabe representa uma condição de grande relevância clínica na odontologia contemporânea, especialmente na implantodontia e cirurgia oral. Os estudos analisados demonstraram que o risco de desenvolvimento da doença está relacionado principalmente ao uso prolongado de medicamentos antirreabsortivos, à administração intravenosa e à presença de fatores sistêmicos e locais predisponentes.

Observou-se que procedimentos invasivos, como extrações dentárias e instalação de implantes, podem atuar como desencadeadores da osteonecrose em pacientes susceptíveis, tornando indispensável uma avaliação criteriosa antes da realização desses tratamentos. A prevenção, por meio da adequação do meio bucal e acompanhamento odontológico periódico, mostrou-se a medida mais eficaz para minimizar complicações.

Embora diversas modalidades terapêuticas tenham apresentado resultados promissores, ainda não existe consenso na literatura quanto ao protocolo ideal de tratamento. Dessa forma, a individualização da conduta clínica e a atuação multidisciplinar permanecem essenciais para o manejo adequado desses pacientes.

Por fim, conclui-se que o cirurgião-dentista desempenha papel fundamental na identificação dos fatores de risco, na prevenção e no tratamento da MRONJ, contribuindo diretamente para a segurança e o sucesso das reabilitações orais em pacientes submetidos à terapia com medicamentos antirreabsortivos.

Referências

BROZOSKI, M. A. *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.

CARNEIRO, L. K. de A.; FERNANDES, V. P.; CONCEIÇÃO, L. S. da. Osteonecrose associada à cirurgia odontológica decorrente do uso de bisfosfonatos: revisão de literatura. **Facit Business and Technology Journal**, v. 3, n. 19, p. 72-82, out. 2020.

CASOTTI, A. M. *et al.* Interação entre bisfosfonatos e a implantodontia: uma revisão da literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 12, n. 5, p. 887-894, 2023.

CHAVES, R. A. da C. et al. Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 21, n. 2, p. 66-80, 2018

MARTINS, M. A. T. *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 1, p. 41-46, 2009.

MEDEIROS, I. L. *et al.* Implantes dentários e a osteonecrose dos maxilares associado ao bifosfonato: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, e6519108622, 2020.

OLIVEIRA, V. D.; KLEIN, G. G.; ROMEIRO, R. L. 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.

RODRIGUES JÚNIOR, A. A. *et al.* Osteonecrose nos maxilares relacionada ao uso de denosumabe. **Journal of Multidisciplinary Dentistry**, v. 14, n. 1, p. 80-85, 2024.

SALES, K. O.; CONCEIÇÃO, L. S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. **Facit Business and Technology Journal**, v. 14, n. 2, p. 99-110, 2020.

VILELA-CARVALHO, L. N. *et al.* Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontología**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.