

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (TFDA) E A TERAPIA LASER NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS.

Trabalho submetido por

Ana Beatriz Bissesto

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (TFDA) E A TERAPIA LASER NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS.

Trabalho submetido por
Ana Beatriz Bissesto
grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura

Setembro de 2023

“I can do everything through

Him who gives me strength.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer a Deus por essa oportunidade de realizar meus estudos fora do Brasil e me graduar em Portugal. Foi uma experiência única e repleta de desafios e dedicação que tornaram possível a realização desse sonho.

A elaboração desta dissertação de mestrado só foi possível devido a fontes de apoio e incentivo constante sem os quais não se teria concretizado e aos quais eu sou imensamente grata.

Agradecimentos especiais ao Professor Doutor Pedro de Melo e Moura, pela sua orientação, disponibilidade e apoio no desenvolvimento desta dissertação. E também um agradecimento especial ao Professor Doutor Luiz Fernando Lobo Leandro por ser uma grande inspiração profissional e por toda disponibilidade e auxílio no desenvolvimento da mesma.

A todos os professores que me auxiliaram ao longo de toda minha trajetória de vida desde os primeiros anos de aprendizado e a instituição Egas Moniz.

Aos meus amigos que fizeram parte desta jornada, sou extremamente grata a eles, por sempre me motivarem, incentivarem e inspirarem. Sem eles eu jamais teria conseguido. A Jéssica Chagas Cunha, Nayara Ferreira Moore, Tiago Silva Gonçalves toda a minha gratidão por serem anjos na minha vida, vocês foram cruciais para eu conseguir chegar até aqui.

A toda a minha família, principalmente aos meus pais, Marli Matias da Silva Bissesto e José António Carneiro Bissesto e meu irmão Murilo Matias Bissesto, pelo apoio e amor incondicional durante toda a graduação e a minha querida Avó Clarice Antunes, a qual desde o início foi a minha maior inspiração para entrar nessa jornada que eu tanto tenho admiração, a medicina dentária. Agradeço também aos meus maravilhosos tios, que acreditaram e perseveraram nesse sonho junto comigo, Marisa Milani e Mario Milani.

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A osteonecrose é uma condição irreversível em que não ocorre regeneração óssea, resultando na necrose do osso. Geralmente, ela se manifesta como osso exposto na maxila ou mandíbula, que está necrótico e não vital, cercado por mucosa inflamada. Diversos fatores desencadeiam essa condição, incluindo extrações dentárias, cirurgia oral, trauma causado por próteses mal-adaptadas, doença periodontal e implantes dentários, tornando o tratamento desafiador e comprometendo o bem-estar do paciente.

A MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw), é reconhecida pela exposição de osso na região maxilofacial, persistindo por pelo menos 8 semanas, em pacientes medicados ou que foram medicados com medicamentos anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, excluindo aqueles que realizaram radioterapia na cabeça e no pescoço ou metástases nos maxilares. Sua incidência varia com base no tipo de medicamento, dosagem e duração do tratamento, sendo mais comum em pacientes oncológicos, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido, e as estratégias de tratamento ainda estejam em desenvolvimento.

A fototerapia, que utiliza luz como recurso terapêutico, tem se destacado como um método bioestimulador para a reparação tecidual. No tratamento da MRONJ, a combinação de terapias convencionais com o uso de *lasers* de baixa intensidade tem mostrado resultados promissores, tanto em procedimentos conservadores quanto cirúrgicos. A terapia fotodinâmica é usada para reduzir a carga bacteriana, tornando-se um coadjuvante valioso no tratamento dessa condição.

Assim, a terapia fotodinâmica e o *laser* de baixa intensidade são métodos coadjuvantes usados no tratamento da osteonecrose dos maxilares, tornando esse assunto pertinente para discussão nesta revisão narrativa.

Palavras-Chave: “Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana”; “Terapia Laser”; “Osteonecrose dos Maxilares”; “Medicamentos”.

ABSTRACT

Osteonecrosis is an irreversible condition characterized by absence of bone regeneration leading to bone tissue death. It typically presents as exposed bone in the upper or lower jaw, which is necrotic and non-vital, surrounded by inflamed mucosa. Various causes can trigger this condition, including dental extractions, oral surgery, trauma from ill-fitting prostheses, periodontal disease, and dental implants, making it a challenging treatment and compromising the patient's well-being.

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is described by the existence of uncovered bone in the maxillofacial area remaining for at least 8 weeks in patients that uses or previously used anti-resorptive or anti-angiogenic medications, excluding those who have undergone head and neck radiation or have jaw metastases. Its incidence depends on the type of medication, dosage, and treatment duration, being more common in oncology patients. However, the precise mechanism remains not entirely comprehended, and treatment strategies are still in development.

Phototherapy, which uses light as a therapeutic tool, has emerged as a bio-stimulatory method for tissue repair. In the treatment of MRONJ, the combination of conventional therapies with the use low-level *laser* therapy and Photodynamic therapy has shown promising results in both conservative and surgical procedures. Photodynamic therapy is used to reduce bacterial load, making it a valuable adjunct in treating this condition.

Therefore, photodynamic therapy and low-level *lasers* are adjunct methods used in the treatment of jaw osteonecrosis, making this topic relevant for discussion in this narrative review.

Key Words: “Antimicrobial Photodynamic Therapy”; “Laser Therapy”; “Osteonecrosis of The Jaws”; “Medications”.

ÍNDICE GERAL

1-INTRODUÇÃO	13
2- OBJETIVO	17
3-METODOLOGIA	19
4 -DESENVOLVIMENTO	21
4.1 Osteonecrose dos Maxilares e os Medicamentos Relacionados a esta Patologia	21
4.2 A Patogénese da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos	24
4.3 O Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares	27
4.4. Terapia a <i>Laser</i> de Baixa Potência/ Fotobiomodulação	31
4.6 Os resultados reportados com o uso da aPDT e da TLBP no tratamento da Osteonecrose dos Maxilares.....	36
5- CONCLUSÃO	41
BIBLIOGRAFIA	43

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Esquema representativo da diferença da composição e das cadeias moleculares dos bifosfonatos e dos pirofosfatos (Fernandes et al., 2005).....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 2: Esquema representativo de duas teorias de patogênese de MRONJ- teoria interna e externa (adaptado de Lombard et al.,2016).....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 3: Mecanismo de ação da luz vermelha/infra-vermelha. (Freitas LF et al 2016 Modificado pelo Autor).....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 4: Esquema Representativo dos Mecanismos Principais de Reação na aPDT. (Chiniforush, N., Coluzzi, D. & Aoki, A, 2022, modificado pelo autor).....</i>	<i>36</i>

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de risco da osteonecrose dos maxilares e conduta recomendada (Adaptado de Ruggiero et al.,2014).37

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS -American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

AMPC- Adenosina Monofosfato Cíclico

aPDT - Antimicrobial Photodynamic Therapy

AR -Antiresorptive Agents

ARN-Ácido Ribonucleico

ATP- Adenosina Trifosfato

BFs - Bifosfonatos

BRONJ- Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Bifosfonatos

LASER- Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LLLT - Low Level *Laser* Therapy

MRONJ- Osteonecrose dos Maxilares Associada com Medicação

nm- Nanómetro

NO- Óxido Nítrico

ONJ - Osteonecrosis of the Jaw

OPG- Osteoprotegerina

PBM- Fotobiomodulação

PRP- Plasma Rico em Plaquetas

RANK- Receptor Activador do Fator Nuclear Kappa B

RANKL- Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B Ligante

ROS- Espécies Reativas de Oxigênio

TC- Tomografia Computadorizada

TFDA- Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana

TLBP- Terapia com *Laser* de Baixa Potência

TNF- Fator de Necrose Tumoral

FS- Fotossensibilizado

mW- Milliwatt

J- Joule

Mg- Miligrama

Cm²- Centímetro quadrado

S- Segundo

1-INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada aos medicamentos (MRONJ) é considerada uma patologia associada ao uso de fármacos antireabsortivos e antiangiogênicos, que são considerados intermediadores de alteração no tecido ósseo, utilizados em alguns tipos de cancro específicos, osteoporose, e outras patologias. Primeira vez descrita em 2003, a osteonecrose dos maxilares (ONJ) era relacionada exclusivamente ao tratamento com bifosfonatos, avaliada na época como uma patologia com pouca ocorrência, entretanto grave, a qual compreendia a danos progressivos do osso dos maxilares. Representada como osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extra oral na região maxilofacial; que não apresenta cicatrização num período de 8 semanas, consequente ao uso dos fármacos citados, e ausência de radioterapia de cabeça e pescoço.

A Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS), em 2014, propôs uma alteração na nomenclatura, no propósito de unir os princípios de diagnóstico e considerando a ligação a outros medicamentos além dos bifosfonatos. O termo anteriormente referido, "osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos" (BRONJ), passou a ser chamado de "osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos" (MRONJ). Embora tenha ocorrido a alteração na nomenclatura, a osteonecrose dos maxilares é ainda considerada como um efeito adverso ao uso da terapia com bifosfonatos (BFs) (Fliefel et al., 2015; Altay et al, 2018).

É importante notar que, em comparação com outros ossos do esqueleto, os ossos dos maxilares possuem uma vascularização e remodelação óssea relativamente elevadas devido ao estresse mecânico contínuo. Essas características podem torná-los mais vulneráveis aos efeitos adversos dos medicamentos, e é devido essas características que a MRONJ está sobretudo associada à região maxilofacial.

Os bifosfonatos possuem uma afinidade significativa pelo cálcio presente nos ossos, o que lhes confere uma meia-vida intraóssea de aproximadamente 10 anos. Isso significa que seus efeitos na remodelação óssea e reparação podem ser prolongados. Mesmo após a interrupção do uso desses medicamentos, os seus utilizadores podem sofrer com os efeitos adversos. O tempo e a frequência em que estes medicamentos são usados influenciam o risco de desenvolver a MRONJ.

A patogênese da MRONJ não está completamente compreendida, mas sabe-se que envolvem pelo menos três fatores de risco importantes: medicamentos, agentes locais e sistêmicos. Os fatores sistêmicos compreendem deficiência na saúde oral, procedimentos invasivos, traumas provocados por próteses desajustadas, diabetes *mellitus* descompensada, consumo de tabaco e deficit de colecalciferol, a vitamina D. A exodontia é vista como o principal fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ. Portanto, pacientes tratados com elevadas concentrações de antirreabsortivos por um extenso período (3-4 anos) são aconselhados a evitar as exodontias quando possível.

A prevenção e o controle dos factores de risco são indispensáveis a fim de prevenir a MRONJ. Ao melhor compreender esses fatores de risco melhor será o direcionamento do tratamento, auxiliando assim os profissionais de saúde a detectar rapidamente os pacientes em risco e aplicar as terapias apropriadas ou medidas preventivas. Estudos relataram uma menor incidência nos grupos em que os pacientes adotaram medidas preventivas graças a uma abordagem multiprofissional.

No tratamento da MRONJ, a finalidade é aliviar a dor, tratar a infecção e controlar a progressão da necrose óssea. Estudos clínicos relatam vários casos de tratamentos bem-sucedidos em todos os estádios da MRONJ, tanto por meio de abordagens conservadoras quanto invasivas. No entanto, as principais orientações divulgadas indicam que a seleção do tratamento esteja atrelada ao estágio clínico da doença. Esse sistema de estadiamento é utilizado para classificar a gravidade e a extensão da MRONJ, auxiliando na determinação das opções de tratamento mais adequadas para cada paciente.

As abordagens terapêuticas variam entre terapias conservadoras, como a prescrição de antibióticos, e intervenções cirúrgicas. No entanto, o crescente número de microorganismos resistentes a antibióticos requer o desenvolvimento de terapias alternativas. Nesse sentido, a terapia fotodinâmica (PDT), conhecida por sua alta actividade antimicrobiana conforme relatado em diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, pode ser promissora para o tratamento.

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (*Antimicrobial Photodynamic Therapy* - aPDT), envolve a aplicação de luz *laser* em conjunto de um fotossensibilizador (FS) o qual é ativado pela luz, e cria um processo que gera espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* - ROS), resultando na redução e eliminação dos

microrganismos. A PDT é eficaz contra muitos patógenos bacterianos Gram-positivos (principalmente *Staphylococcus aureus*, que é responsável pela maioria das infecções ósseas) e bactérias Gram-negativas, bem como parasitas, fungos e vírus. Essa abordagem terapêutica oferece a vantagem de não causar resistência bacteriana, sendo recomendada para casos de infecção ou presença de pus (Minamisako et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

É importante ressaltar que o tratamento da MRONJ é individualizado, considerando os atributos clínicos do paciente, como a extensão da lesão, a presença de sintomas, a resposta a terapia anterior e outras condições de saúde. A monitoração regular e a comunicação entre a equipa médica e odontológica são essenciais para a avaliação contínua do progresso e a adaptação do plano de tratamento, se necessário.

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

2- OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão narrativa da literatura sobre a utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDA) e a terapia *laser* no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos.

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

3-METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed, Scopus, Scielo, Science direct e Google académico, usando as seguintes palavras-chaves: Terapia fotodinâmica antimicrobiana, terapia *laser*, osteonecrose dos maxilares e medicamentos. A busca foi limitada aos trabalhos publicados na língua inglesa e portuguesa entre os anos 2000 e 2022. Foram incluídos trabalhos *in vivo*, estudos retrospectivos e prospectivos que analisam a utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDA) e a terapia *laser* no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos.

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

4 –DESENVOLVIMENTO

4.1 Osteonecrose dos Maxilares e os Medicamentos Relacionados a esta Patologia

Atualmente, devido ao elevado número de pacientes a utilizar medicações antirreabsortivas e antiangiogénicas como resultado do envelhecimento da população, por serem medicamentos muito consumidos por idosos, as áreas da Odontologia e Medicina enfrentam um enorme desafio ao tratar os respectivos pacientes. Essas medicações antirreabsortivas como os bifosfonatos e os inibidores do ligante RANK, como o Denosumab, que é usado no manejo da osteoporose, e antiangiogénicas como o Bevacizumab, entre outros, promovem um impacto considerável na remodelação óssea, incluindo o complexo maxilofacial. Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos comumente utilizados para tratar condições como a osteoporose, doença de Paget e, nos pacientes oncológicos, para prevenir e tratar complicações ósseas relacionados com mieloma múltiplo e câncros, como cancro o de mama e próstata (Walter et al., 2010; Favus, 2010).

Mesmo que os BFs tragam benefícios no tratamento de desordens esqueléticas, ao prevenir e retardar tais eventos ósseos, como também melhorar a qualidade de vida do paciente, ao reduzir a dor óssea, eles também podem causar efeitos adversos, como é o caso da osteonecrose dos maxilares. Esta acaba por se desenvolver em resposta a estímulos na região, geralmente gerados em procedimentos de extração dentária, colocação de implantes, tratamentos endodônticos, outros procedimentos invasivos, como cirurgias periodontais, ou a fatores de risco local, tal como periodontite, a osteonecrose, no entanto, também pode surgir de forma espontânea, sem qualquer indício de doença dentária, procedimento ou trauma. A utilização crônica de BFs aumenta o risco para o desenvolvimento da osteonecrose. Outros fatores que também influenciam para o surgimento da mesma são: o tipo de medicação, a sua posologia, a via de administrativa, a potência, o tempo de tratamento, intervenções cirúrgicas com infecções instaladas e traumas por próteses mal-adaptadas, entre outros. (Petrut et al., 2008; Otto et al., 2012; Capocci et al., 2014; 2015; Bigueti et al., 2019; da Costa Almeida, 2021).

É importante observar que, em termos gerais, os bifosfonatos possuem um histórico extenso de eficiência e segurança, que proporcionam benefícios notáveis na

diminuição da incidência de doenças e na redução de taxas de mortalidade dos pacientes. Normalmente são bem aceitos e tolerados, com reações adversas na maioria das vezes sendo leves, e na maioria dos casos os benefícios médicos da terapia com BFs superam o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares. (Khan et al., 2017).

Os sintomas frequentemente relatados da MRONJ incluem dor, dificuldade na mastigação e parestesias, o que pode causar uma redução significativa na qualidade de vida dor paciente. É predominantemente localizada na área da mandíbula e ocorre em ambos os sexos, contudo há uma incidência maior em mulheres, com idade média de 66 anos, quando diagnosticadas com osteonecrose. (Otto et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014).

Os pacientes portadores de osteoporose que fazem terapia com bifosfonato por via oral apresentam baixo risco de desenvolver a osteonecrose nos maxilares, como também aqueles que utilizam bifosfonatos em dosagens menores ou por via de administração intramuscular e que não apresentem neoplasias. Em contraponto, aqueles que são portadores de neoplasias malignas são classificados como sendo de alto risco devido ao aumento na frequência de infusões e administrações prolongadas desses medicamentos, o que resulta num risco aumentado de 8,4 % em pacientes oncológicos que recebem bifosfonatos endovenosos, como zoledronato e pamidronato. (Capocci et al., 2014; Kajizono et al., 2015; Petrovic et al., 2019).

A osteonecrose dos maxilares pode ser interpretada como interrupção do fornecimento vascular ou através de necrose avascular, é uma patologia que tem a capacidade de avançar para formas graves, caracterizadas por dor intratável, dificuldades na alimentação, sinusite maxilar severa, fístula intraoral, abscesso orbital, fístula extraoral, afetando a porção inferior da mandíbula e, em casos mais graves, podendo levar à fratura mandibular, especialmente em pacientes com capacidade física reduzida (Capocci et al., 2014; Pichardo & van Merkesteyn, 2013).

Conforme mencionado por Vilela-Carvalo e colaboradores (2018), a MRONJ pode ser categorizada em cinco estágios distintos:

- **Estágio de Risco:** Caracteriza-se pela ausência de osso necrótico exposto em pacientes que receberam tratamento com antirreabsortivos ou antiangiogênicos.

- **Estágio 0:** Indica pacientes nos quais não há evidência de exposição óssea, apresentando apenas sintomas inespecíficos e alterações radiográficas.
- **Estágio I:** Envolve osso necrótico exposto ou fistulas sem sinais de infecção e dor, sendo assintomático nesse estágio.
- **Estágio II:** Manifesta-se com osso necrótico exposto, acompanhado de dor e sinais de infecção.
- **Estágio III:** É caracterizado por exposição óssea sintomática e infectada, apresentando fistulas, fraturas patológicas e envolvimento dos seios maxilares. (Vilela-Carvalho et al., 2018).

Existem mais de 40 tipos de BFs disponíveis para a utilização farmacêutica. Temos os de 1ª geração (elidronato e clodronato), que na atualidade são os menos usados, os de 2ª geração (pamidronato e alendronato), os de 3ª geração (olpadronato e ibandronato) e (rizendronato e zolendronato) sendo estes os mais destacados (Russel, 2007). Esses fármacos possuem a habilidade de se associar ao tecido ósseo e manter essa ligação por um extenso período como já mencionada anteriormente (Vescovi *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação dos BFs continua a ser estabelecido, como já referenciado. Sabe-se que eles têm a capacidade de inibir a actividade dos osteoclastos, modificar o processo inflamatório e inibir a angiogénese. Os BFs têm a capacidade de se unir aos cristais de hidroxiapatita, fortalecendo assim o osso e tornando-o mais resistente a ação dos osteoclastos; acabam por inibir também a ação dos osteoclastos e promover a sua apoptose celular, dessa forma, restringindo a reparação óssea e, subsequentemente, diminuindo o processo de regeneração óssea (Capocci *et al.*, 2014; Dal Prá *et al.*, 2017; Dickinson *et al.*, 2009; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Rodan & Fleisch, 1996; Santos *et al.*, 2020; Vescovi *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2021).

Outro medicamento que pertence a classe dos antirreabsortivos, é o Denosumab, que é um anticorpo monoclonal de natureza humana contra o RANKL. Este diminui rapidamente os marcadores de remodelação óssea, o que resulta num aumento

considerável da densidade óssea e diminuição de possíveis fraturas. Entretanto, pelo fato do ativador do receptor da ativação do NF- κ B (Fator Nuclear Kappa B) pelo RANKL ser primordial para o desenvolvimento dos linfócitos T, a inativação desta, pode afetar o sistema de proteção imunológica, resultando em uma maior tendência a patologias infecciosas ou malignas (Sivolella et al., 2013).

Os fármacos com propriedades antiangiogênicas mostram ser favoráveis à contenção tumoral, no entanto acabam por comprometer a integridade dos vasos sanguíneos, o que acaba por resultar no trauma do tecido ósseo, como também impactos negativos na diferenciação celular e na função óssea, levando a uma deficiência na recuperação biológica natural, provocando a Osteonecrose dos maxilares (Yoneda et al., 2017).

4.2 A Patogênese da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

Foram apresentadas várias teorias com o intuito de explicar a ocorrência da osteonecrose dos maxilares, abrangendo fatores como infecções, placa bacteriana, inflamação, atraso no processo de cicatrização, bloqueio da angiogênese, lesão microscópica, modificações na remodelação óssea, inibição exagerada da reabsorção óssea, vascularização mandibular, predisposição genética e fragilização do sistema imunológico. A MRONJ parece ser resultado de diversos fatores, no entanto, compreender completamente sua etiologia e fisiologia exige mais pesquisas e uma correlação mais significativa com as propriedades bioquímicas e farmacológicas dos BFs, que como acima citado, ainda não são completamente compreendidas (Lombard et al., 2016; Khan et al., 2017).

Os mecanismos exatos que subjazem à MRONJ ainda são desconhecidos. É sabido que os bifosfonatos influenciam a função dos osteoclastos e impedem a degradação do osso, levando a uma instabilidade entre atividade osteoblástica, de deposição óssea e a atividade osteoclástica, de reabsorção óssea. Sabe-se que os ossos dos maxilares, como o processo alveolar e o periodonto, apresentam uma vascularidade, turnover ósseo e remodelação relativamente altos devido a carga mecânica constante, tornando-os mais suscetíveis aos efeitos adversos de certos medicamentos e é provável que vários mecanismos moleculares estejam envolvidos simultaneamente na ocorrência da osteonecrose. É possível que em áreas dos maxilares inflamadas, situações deletérias

possam ocorrer por consequência da entrada de bactérias e fungos sem resistência adequada de defensinas e, é altamente possível que os macrófagos se encontrem parcialmente inativados devido à concentração elevada de bifosfonatos. (Moreau et al., 2007; Rosini et al., 2015; Chang et al., 2017; Beth-Tasdogan et al., 2017).

Os BFs são compostos artificiais similares ao pirofosfato do organismo, que é um controlador fisiológico do processo de calcificação e reabsorção óssea. Eles têm a habilidade de provocar diretamente ou indiretamente a apoptose dos osteoclastos ou até mesmo desativá-los, impedindo, dessa forma, sua capacidade de realizar a reabsorção óssea, o que provoca a queda da densidade óssea (Flores et al., 2016).

Os bifosfonatos são categorizados em dois grupos distintos, com base na estrutura da cadeia lateral ligada ao carbono central da molécula de bifosfonato. Os BFs não nitrogenados, como o ácido etidrónico e o ácido clodrónico, têm uma potência reduzida, estes inibem a ação dos osteoclastos por meio das substâncias tóxicas produzidas metabolicamente de adenosina trifosfato. Por outro lado, os bifosfonatos nitrogenados, incluindo o ácido zoledrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico e pamidronato dissódico, apresentam maior potência e atuam na inibição dos osteoclastos, ao inibirem uma enzima chamada farnesil difosfato sintase, que resulta na inibição da formação de osteoclastos, que não viabiliza ativar os osteoclastos maduros e induz a eliminação de osteoclastos não funcionais por apoptose. (Scheper et al., 2009; Olaleye et al., 2010; Vescovi, 2012; Hinson et al., 2014; Rosini et al., 2015) (fig.1).

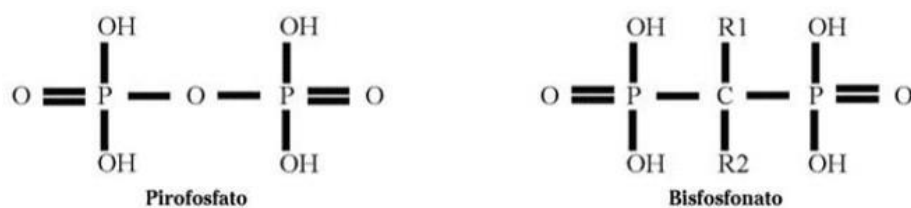


Figura 1 Esquema representativo da diferença da composição e das cadeias moleculares dos bifosfonatos e dos pirofosfatos (Fernandes et al., 2005.)

Como resultado, ocorre a inativação da atividade citoesquelética e da sinalização intracelular, comprometendo a actividade que promove a degradação óssea e resulta na morte programada dos osteoclastos inativados, ao impedir a ativação dos osteoclastos maduros. É importante enfatizar que o processo de maturação dos osteoclastos assume

um papel crucial na cicatrização e remodelação óssea, tendo esta última um peso significativo na osteonecrose. (Oizumi et al., 2016; Matsumoto et al., 2016; Toro et al., 2019; Kuroshima et al., 2019).

O processo de remodelação óssea é dinâmico e contínuo, na qual os osteoclastos atuam na reabsorção e os osteoblastos na formação do osso. Esse mecanismo é regulado por vários fatores, podendo manifestar-se de maneira localizada ou sistêmica, como fatores de crescimento, citocinas, o fator de necrose tumoral (TNF), o receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), o inibidor da osteoprotegerina (OPG) e outros. O equilíbrio entre RANKL e OPG têm um papel fundamental na preservação da homeostase óssea e no controle da regeneração óssea. É válido salientar que os ossos passam por contínuas remodelações ao longo da vida em resposta a cargas mecânicas (Carda et al., 2005; Hofbauer et al., 2000; Ross & Pawlina, 2006).

Há duas teorias acerca da patogênese da osteonecrose e elas baseiam-se no processo "de dentro para fora" e "de fora para dentro". A primeira teoria (A), baseia-se na inibição da actividade dos osteoclastos e redução da actividade óssea, ambas teorias causadas pelos medicamentos, que acabam por resultar em micro danos na mandíbula/maxila durante a mastigação, junto da exposição óssea a vários microrganismos patogênicos causando inflamação, levando à osteonecrose e subsequente exposição óssea. Segundo a esta teoria, a exposição do osso não seria necessária para a osteonecrose, e estudos com humanos e animais demonstraram que a osteonecrose ocorre antes dos sintomas clínicos, e é, portanto, encarregado de um processo relacionado à inflamação. Estudos em animais também confirmaram que a osteonecrose já pode ser observada histologicamente antes da exposição óssea (Lesclous et al., 2009; Aghaloo et al., 2011; Kang et al., 2013).

A segunda teoria (B) "de fora para dentro" fundamenta-se na depressão imunológica local induzida pela medicação antirreabsortiva. Como os bisfosfonatos bloqueiam a actividade osteoclastica e prejudicam o *turnover* ósseo, frequentemente tornando-o inexistente, lesões ósseas ou na mucosa, como as possivelmente provocadas em extrações dentárias e manuseio de tecidos, podem desencadear inflamação ou infecção causada por ausência da higienização adequada ou periodontite, por exemplo, afetando a porção óssea e podendo resultar em MRONJ. É válido salientar que a deficiência nos cuidados orais ou a própria periodontite como já citado, muitas vezes são fatores

desencadeantes importantes da osteonecrose (Mawardi et al., 2011; Lombard et al., 2016) (fig. 2).

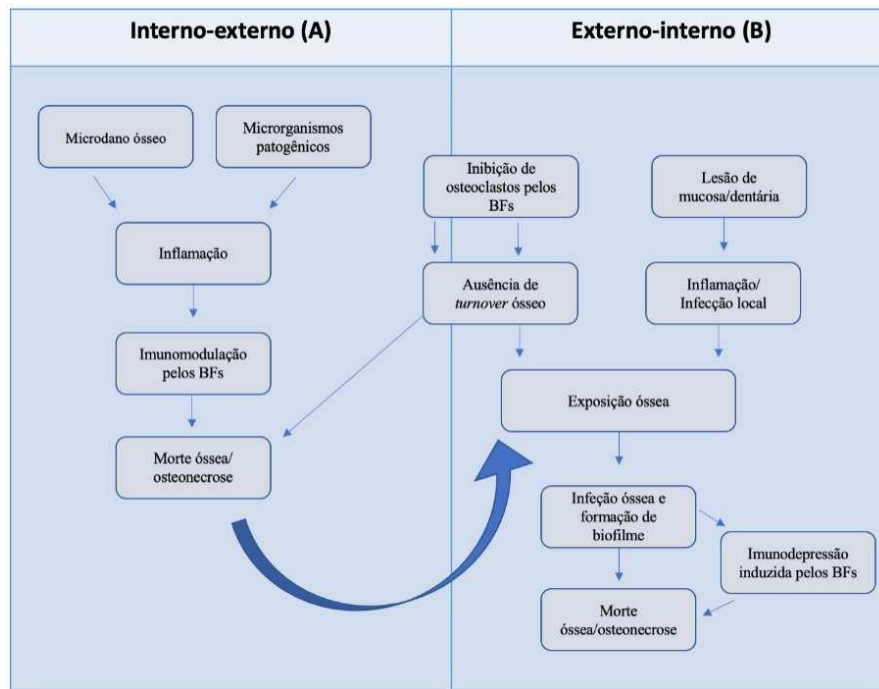


Figura 2- Esquema representativo de duas teorias de patogênese de MRONJ- teoria interna e externa (adaptado de Lombard et al., 2016).

Embora a regulação do equilíbrio ósseo pela resposta imunológica desempenha uma função fundamental na patogênese da osteonecrose, e como relatado ser complexa, sabe-se que a necrose óssea acontece devido à interrupção total ou parcial do fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos ósseos e ao seu entorno, sendo que a causa comum na origem do problema é a suspensão do fluxo sanguíneo de alguma área óssea. A ação dos bifosfonatos como também dos outros medicamentos já abordados, não é apenas no osso, mas também em outros elementos dos tecidos circundantes, como fibroblastos e vasos sanguíneos. As anormalidades na regulação da apoptose, na imunidade, no *stress* oxidativo, em coagulopatias do metabolismo lipídico desempenham função na origem da mesma, além da epigenética poder influenciar a predisposição para seu desenvolvimento (Chang et al., 2017).

4.3 O tratamento da Osteonecrose dos Maxilares

O tratamento de MRONJ continua a ser um desafio, mesmo com inúmeros estudos publicados, protocolos e recomendações, ainda existe muita controvérsia em relação ao

manejo e meios de prevenção de MRONJ, visto que sua etiologia não foi ainda totalmente descrita como já citado. (Ascani et al., 2014; Fliefel et al., 2015).

Como já referenciado anteriormente na introdução, em relação ao tratamento, tanto os tratamentos conservadores, quanto os cirúrgicos são indicados conforme o estágio da doença. Envolvendo o uso de antibióticos, irrigação local utilizando clorexidina, remoção do osso necrótico local por debridamento ou ressecção total/parcial da zona acometida como medida para controlar a infecção em situações onde não houve resposta a cirurgia ou procedimentos conservadores. É importante incluir cuidados adicionais, como educar e orientar acerca da higiene oral, com o objetivo de minimizar e evitar o risco de ocorrência de cárie e doença periodontal. Também é recomendado o uso de colutórios com gluconato de clorexidina a 0,12% e realizar consultas periódicas para revisar e manter a saúde oral, além de abandonar hábitos prejudiciais, como o consumo de álcool e tabaco (Ruggiero et al., 2014; Ribeiro et al., 2018).

É essencial que os médicos dentistas estejam aptos para agir na prevenção, na detecção precoce, na reabilitação e complicações referentes a MRONJ. Existem estudos que ressaltam a importância dessa capacidade de manejo clínico, levando em consideração as complicações associadas ao uso de bifosfonatos (Magopoulos et al., 2007; O'Connell et al., 2012; Coskun Benlidayi & Guzel, 2013; Pichardo & van Merkesteyn, 2013; Vescovi et al., 2014; Sher et al., 2021).

Um das terapias aplicadas tanto no tratamento quanto na prevenção de MRONJ é a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). A aPDT está a ser utilizada no controle das lesões do tecido ósseo e é associada de maneira direta ao controle dos microorganismos, devido ao seu efeito antimicrobiano. Outras estratégias para o tratamento de MRONJ, incluem: o uso de antibióticos e antifúngicos; as sequestrectomias; o LLLT (sigla do inglês do inglês *low level laser therapy*) traduzido como *laser* de baixa potência; a ozonioterapia hiperbárica; o plasma rico em plaquetas (PRP); e procedimentos cirúrgicos já mencionados, debridamento e ressecções (Tarataroti et al., 2020; Ribeiro et al., 2018; Castro et al., 2016; Beth-Tasdogan et al., 2017).

Em 2011, Wide et al. apresentaram uma abordagem cirúrgica para MRONJ, a qual consiste na eliminação do osso necrótico ao curetá-lo até alcançar borda seguras de osso saudável, caracterizada por osso hemorrágico. Do mesmo modo é também realizado o

alisamento das margens cortantes ou irregulares para que seja possível um fechamento primário da ferida, entretanto isso não é possível em muitos casos devido à gravidade da lesão e muitas vezes inexistência de mucosa (Wild et al., 2011).

Em 2015, Weber et al. evidenciam que o tratamento da MRONJ tem como principal propósito melhora de condição de vida dos doentes, que é alcançada por meio da gestão da dor e da infecção, para evitar o aparecimento e desenvolvimento de novas lesões e reduzir a evolução das já presentes (Weber et al., 2015).

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) instituiu estratégias de orientação/ seguimento para a MRONJ de acordo com estádios de gravidade da doença, como mostra a tabela 1.

Tabela 1: Classificação de risco da osteonecrose dos maxilares e conduta recomendada.

Fonte: Adaptado de Ruggiero et al., 2014.

Estádios	Orientação/ Seguimento
Em risco: Sem evidência clínica de osso necrótico, ausência de achados radiográficos e ausência de exposição óssea em pacientes tratados com bisfosfonato oral ou endovenoso (drogas antirreabsortivas e ou/ antiangiogênicas).	Vigilância e seguimento, orientar e acompanhar o estado clínico.
Estádio 0: Sem evidência de osso necrótico, porém presença de sinais e sintomas clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas.	Utilização de antibióticos e analgésicos sistêmicos, se necessários.

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

Estádio 1: Presença de osso necrótico exposto ou fistula em paciente assintomático e ausência de infecção.	Colutório bucal antibacteriano; acompanhamento mensal; orientações ao paciente e revisão/considerações para ver se é indicado continuar com as medicações.
Estádio 2: Presença de osso necrótico exposto ou fistula e de infecção, com dor e edema na área afetada, com ou sem drenagem purulenta.	Colutório bucal antibacteriano; manejo da dor; prescrição de antibióticos e analgésicos; debridamento cirúrgico ósseo superficial para diminuir irritação tecidual (alívio de tecido mole) e controlo da infecção e da dor.
Estádio 3: Presença de osso necrótico exposto e de infecção, e também presença de um ou mais dos seguintes: fratura patológica, extensão da ON até borda inferior da mandíbula ou seio maxilar, fistula extraoral, comunicação buco sinusal.	Colutório bucal antibacteriano, manejo da dor; prescrição de antibióticos e analgésicos, debridamento ósseo ou ressecção para o tratamento paliativo prolongado da dor e infecção.

As principais abordagens de tratamento publicadas pela AAOMS são classificadas de acordo com o estadiamento clínico. Para pacientes no estágio de risco, nenhuma intervenção é indicada, apenas orientações sobre uma ótima higiene bucal e esclarecimento de todos os riscos envolvidos. No estágio 0, são recomendados analgésicos e antibióticos, além envolver uma rigorosa monitorização. No Estádio I, é aconselhado que o paciente use colutórios orais com propriedades antimicrobianas, como a clorexidina 0,12%, faça uma revisão/análise das recomendações do uso dos bifosfonatos, em conjunto do profissional de saúde que está cuidando do paciente, e nesse estágio ainda não é necessário tratamento cirúrgico imediato, mas o caso deve ser muito

bem acompanhado. No Estádio II, também é recomendado que o paciente use colutórios orais com propriedades antimicrobianas combinados com antibióticos e debridamento para atenuar a inflamação dos tecidos moles e gerenciar a o processo infeccioso. Por fim no Estádio III, é juntamente recomendado o uso de colutórios orais antibacterianos, como nos estágios anteriores, antibióticos, analgésicos e, caso necessário, a ressecção cirúrgica ou debridamento (Barbosa, 2021).

4.4. Terapia a *Laser* de Baixa Potência/ Fotobiomodulação

A terapia a *laser* é explorada há muito anos, contudo os trabalhos publicados envolvendo a MRONJ são recentes. Sabe-se que para alcançar efeitos benéficos, é preciso levar em consideração: o comprimento de onda do *laser*; a sua potência, o tecido a ser aplicado e sua competência de absorção, frequência dos impulsos; intervalo dos impulsos, a dose de energia a ser empregue; a forma com que a energia será entregue ao tecido; a distância; o equipamento estar ou não equipado com sistema de refrigeração e o seu período de exposição. Sabe-se que o *laser* leva a um processo respiratório elevado de certas células, proliferação celular e libertação de citocinas e proteínas, favorecendo eventos de cicatrização, melhoria da micro vascularização, regeneração e bioestimulação tecidual (Mello et al., 2001, Prockt et al., 2008).

Em 1990, a Terapia a *Laser* de Baixa Potência (TLBP) recebeu reconhecimento na área científica, quando a médica Tina Karu, apresentou uma metodologia mais eficaz para a análise das respostas celulares propostas. A luz *laser* é caracterizada por “comprimento de onda específico, com fótons idênticos e sincronizados, viajando ao mesmo tempo em ondas colimadas”. É então emitido um feixe de luz que se propaga através de ondas eletromagnéticas, que são avaliadas por meio de medições de comprimento de ondas em nanómetros. Classificamos os *lasers* em duas classes: *Lasers* visíveis e *lasers* invisíveis. Os *lasers* visíveis são os que estão na faixa de comprimento de onda entre 380 e 760 nm, que variam de cores e os *lasers* invisíveis, isto é, o ultravioleta e o infravermelho com comprimento de onda de 760nm a 1000 nm. A TLBP representa uma “fototerapia atérmica” (Correia, 2015; Paixão et al., 2006; Mello et al., 2001).

Atualmente a TLBP, passou a ser conhecida como fotobiomodulação, com a sigla (PBM). Diante da Osteonecrose dos Maxilares a PBM, age em duas etapas, na activação

dos osteoblastos para a síntese de matriz óssea, sendo esta a primeira e na segunda etapa, na redução da atividade dos osteoblastos e excitação dos osteoclastos, para ocorrer a absorção novamente e conseqüentemente o fenômeno de remodelação óssea (Bicudo, 2015; Starling, 2018; Menezes et al., 2021).

Estudos têm relatado os efeitos da PBM no tratamento de MRONJ, na rapidez da cicatrização, referente ao fortalecimento da estrutura mineral dos ossos, e sobre o índice de divisão celular dos osteoblastos que são consideráveis. É relatada por alguns autores e propõe resultados promissores, para além de promover o crescimento celular essa terapia também promove a angiogênese da área afetada (Silveira et al., 2007).

De entre os efeitos terapêuticos da PBM observam-se: ação analgésica e anti-inflamatória, devido ao estímulo na produção de endorfinas e serotonina e na transmissão nervosa da dor que ocorre em consequência do bloqueio dos impulsos nociceptivos advindos dos nervos periféricos; papel na renovação nervosa, devido a ampliação da função nervosa, metabolismo superior dos neurónios e aumento na produção de mielina; ação na cicatrização de feridas, devido a maior formação de tecido de granulação, acréscimo na formação de fibroblastos, epitelização mais rápida e estímulo na produção de novos vasos sanguíneos e por fim, ação na cicatrização óssea, decorrente do aumento da síntese de fibroblastos e da atividade osteoblástica (Prockt et al., 2008) (fig 3).

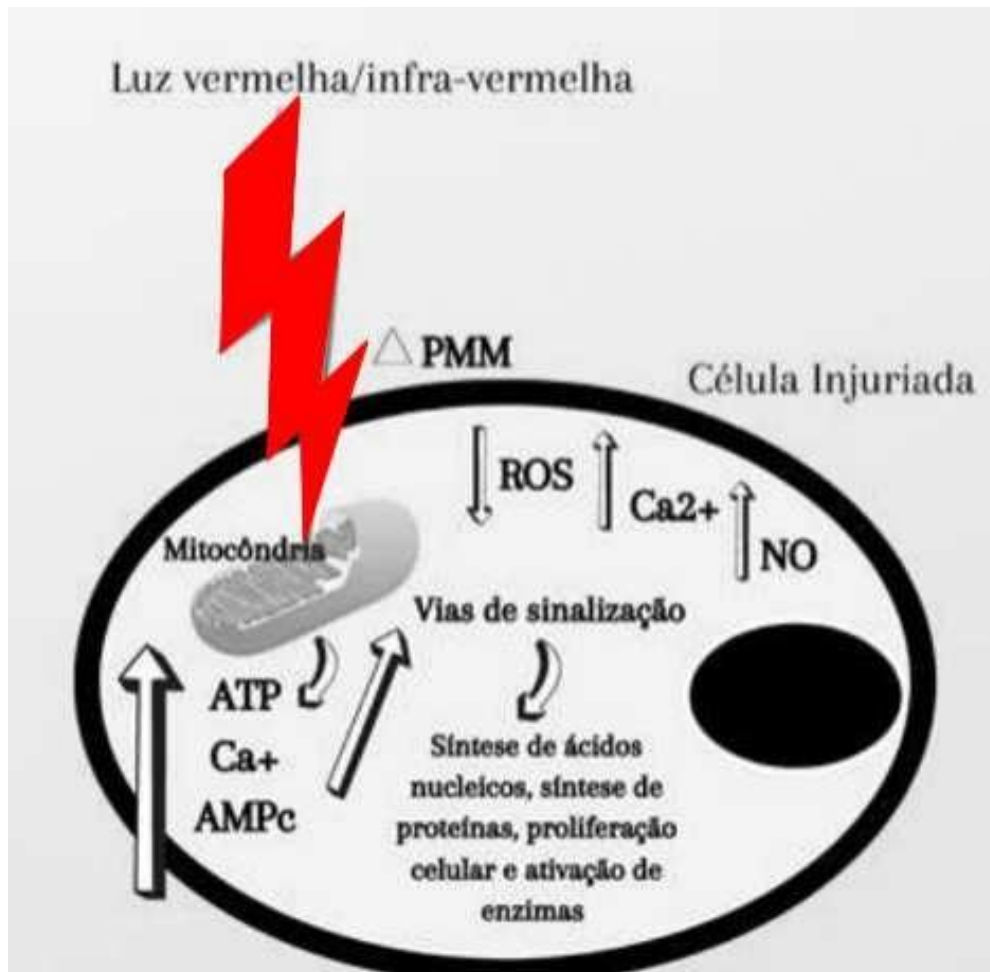


Figura 3: Mecanismo de ação da luz vermelha/infra-vermelha. (Freitas LF, et al 2016 Modificado pelo Autor.)

Ao incidir a luz vermelha/infra-vermelha sobre a célula danificada, a carga é transformada em energia química internamente da célula, o principal mecanismo ocorre na mitocôndria, quando a luz é absorvida pelo citocromo c-oxidase (um complexo encontrado na membrana mitocondrial interna, este é um componente vital da cadeia de transporte de elétrons que impulsiona o metabolismo celular), que é considerado como o principal fotorreceptor, o que provoca um aumento dos níveis de ATP, o que pode levar ao aumento de cálcio intracelular, AMPc, NO, diminuição de ROS, e ativa vias de sinalização que acabam por induzir a síntese de ADN/ARN e proliferação celular, ou seja, induz as enzimas no controlo do desequilíbrio oxidativo, regula a síntese de fibroblastos, fatores de crescimento e diferentes citocinas. Todos estes acontecimentos/ocorrências acabam por impulsionar a produção de várias células presentes na regeneração tecidual. (Silveira et al., 2007; Prockt et al., 2008; Hiremath et al., 2008).

4.5 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)

A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana consiste numa terapia não invasiva e numa possibilidade para a eliminação de microrganismos nas infeções orais, como em patologias periodontais, como é o caso das periodontites e das peri-implantites, MRONJ, entre outras. Várias abordagens clínicas têm apresentado resultados satisfatórios na cicatrização de feridas na mucosa oral, efeitos de analgesia, reparação alveolar pós exodontias em pacientes que utilizam bifosfonatos, como também na prevenção de MRONJ (Menezes et al., 2021).

Consiste num processo fotoquímico a frio, caracteriza-se pela aplicação tópica do fotossensibilizador (FS), também chamado de agente cromóforo (normalmente utiliza-se o azul de metileno, que tem afinidade pela luz vermelha), que por sua vez é estimulado pela luz *laser* num comprimento de onda apropriado, essa reação produz então, espécies reativas de oxigénio (ROS), que possuem um elevado índice de citotoxicidade aos microrganismos, resultando na diminuição e morte bacteriana. Tal processo age somente na região corada pelo FS. Esta terapia apresenta as vantagens de não provocar resistência bacteriana e nem efeitos colaterais; ser um tratamento local, sendo assim não promove interação entre os fármacos, sendo eficaz e inócua para pacientes geriátricos (Diniz et al., 2015; Minamisako et al., 2016; Poli et al., 2018; Ribeiro et al., 2018; Ervolino et al., 2019; Barbosa et al., 2020; Menezes et al., 2021; De Souza et al., 2021).

De uma forma sintetizada, a aPDT resulta de três elementos principais: FS, luz e oxigênio - a interação destes elementos resulta na produção de ROS. Quando o FS é ativado pela luz, ele acaba por transferir energia para o oxigênio presente no ambiente, essa interação resulta na produção das ROS, como os radicais livres e oxigênio singlete, que são nocivos para as células microbianas, já que por sua vez danificam proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos (Brown et al., 2004; Goslinski et al., 2007).

A aPDT envolve três fases principais, sendo elas: aplicação do fotossensibilizador; o período de pausa para que o FS seja absorvido e distribuído no tecido; e a irradiação com luz para desencadear a reação fotoquímica. Existem dois mecanismos principais de reação na aPDT, os de tipo I e II. Na reação de tipo I acontece a transferência de elétrons entre o fotossensibilizador no seu estado excitado e as moléculas de substrato (tais como membrana celular) dos microorganismos, que acaba por resultar na formação de iões-radicaís que ao reagir com o oxigênio no seu estado fundamental, produzem as espécies reativas de oxigênio ROS como radicais hidroxila, iões peróxidos e superóxidos, todos tóxicos para as células microbianas, gerando uma cascata de ROS. Em contrapartida na reação de tipo II, acontece a transferência de energia do Fotossensibilizador no estado excitado, com geração de oxigênio singlete, altamente citotóxico e reativo. A diferença entre os dois tipos de reação é complexa, o mecanismo predominante nas células microbianas é a reação de tipo II, em ambos os mecanismos ocorrem a produção de espécies citotóxicas, as quais levam a oxidação dos constituintes celulares, levando à morte celular (Yano et al., 2011; Tsujimoto et al., 2013; Mesquita et al., 2013) (fig.4).



Figura 4: Esquema Representativo dos Mecanismos Principais de Reação na PDT. :
(Chiniforush, N., Coluzzi, D. & Aoki, A, 2022, modificado pelo autor).

Como já mencionado o azul de metileno é comumente utilizado como FS na aPDT. O FS funciona como um catalisador deste processo. Existem alguns fatores que influenciam na atividade da aPDT, como o tipo fotossensibilizador e sua concentração, o conjunto de microorganismos presentes, o comprimento de onda e potência do laser, como também o tempo de exposição da terapia (Ervolino et al., 2019; Tartaroti et al.,2020).

4.6 Os resultados reportados com o uso da aPDT e da TLBP no tratamento da Osteonecrose dos Maxilares

Na descrição de caso, Minamisako et al. (2016), descreveram um paciente homem com 85 anos de idade, diagnosticado com osteonecrose na mandíbula, consequente do uso do ácido alendrônico durante oito anos. O paciente relatou ter passado por uma exodontia na mesma região de osso exposto há 2 anos e, no momento do atendimento, não possuía dente ou implantes na área afetada. O tratamento inicial envolveu uma

abordagem conservadora, com o uso de Clindamicina na dose de 600 mg por dia, orientações sobre cuidados higiene oral e utilização tópica diária de gluconato de clorexidina gel 0,12% na área de osso exposto. O paciente foi acompanhado semanalmente na maioria das vezes, submetendo-se a desbridamento ósseo superficial e utilização de aPDT por um período de 12 meses, até que ocorresse a cicatrização da área exposta. Isso resultou em 37 sessões de tratamento com aPDT. A aPDT envolveu o uso de azul de metileno 0,01% como fotossensibilizador, com período de pausa de 3 minutos antes da ativação com o *laser*, seguida pela utilização de *laser* de diodo de baixa potência de espectro vermelho (660 nm) (100 mW, 4 pontos de 4 J, 40 s/ponto). Além disso, realizou-se também a aPDT no rebordo alveolar maxilar com *laser* de diodo de baixa intensidade de espectro infravermelho (808 nm) (100 mW, 12 pontos de 4 J, 40 s/ponto). O resultado do tratamento foi positivo, ocorreu a remissão da fístula, nenhum indício de necrose óssea, infecção controlada, dor atenuada e a mucosa oral foi completamente reparada. Após a cicatrização da ferida, o paciente foi acompanhado bimensalmente durante 6 meses. Durante essas consultas qual realizou a aPDT de espectro infravermelho (808 nm) (100 mW, 12 pontos de 4 J, 40 s/ponto, 142 J/cm²) como medida preventiva contra a recorrência da MRONJ, que não foi observada. Isso evidencia a eficácia da aPDT como tratamento e prevenção da MRONJ num caso clínico específico.

Poli et al. (2018) dirigiram um caso clínico no qual utilizaram uma abordagem combinada de debridamento cirúrgico e aPDT numa paciente diagnosticada com osteoporose, de 62 anos, como tratamento para MRONJ. O procedimento envolveu diversas etapas, incluindo o debridamento, a sequestrectomia do osso em exposição, a irrigação generosa com soro fisiológico, a aplicação do FS, no caso azul de metileno por 3 minutos e o uso de *laser* diodo de baixa intensidade de espectro vermelho (660nm; 100mW; 60s; 6J/ponto) na região afetada. No pós-operatório, foram realizadas aplicações de laserterapia semanalmente ao longo de 6 semanas. Durante o acompanhamento do caso por um período de 6 meses, os resultados foram considerados satisfatórios, com a cicatrização da mucosa, ausência de sinais de infecção e nenhum indício de MRONJ. Os clínicos apontam que o êxito alcançado com esse tratamento conservador demonstra sua eficácia.

Poli et al. (2019) efectuaram um estudo com uma série de casos em que descreveram a aplicação da aPDT na prevenção da MRONJ em 11 pacientes não oncológicos afetados por osteoporose (três homens e oito mulheres). Neste estudo, foi

planeado um período de suspensão do medicamento antes da intervenção odontológica (consistindo em uma pausa de 2 meses antes da cirurgia até a completa cicatrização clínica da ferida cirúrgica) em pacientes que receberam doses cumulativas mais altas de bisfosfonatos. Um total de 62 extrações cirúrgicas foram realizadas em ambas as mandíbulas, incluindo 51 elementos dentários naturais e 11 implantes dentários. Não foram observadas complicações intraoperatórias. Foram submetidos a aPDT após as extrações dentárias. O período pós-operatório imediato foi geralmente tranquilo, exceto por dor leve e equimose que ocorreram raramente e se resolveram espontaneamente. A cicatrização prosseguiu sem complicações, sem manifestações clínicas ou radiológicas de MRONJ até a última visita de acompanhamento, que variou de seis meses a um ano. Além de um protocolo oral preventivo (antes e depois de qualquer intervenção cirúrgica), foi recomendado o uso de antibióticos sistêmicos e outros métodos preventivos para otimizar a prevenção da MRONJ. No entanto, essas medidas podem não ser suficientes contra biofilmes microbianos complexos. Nesse sentido, a aPDT mostrou resultados bem-sucedidos ao ser usada para eliminar microorganismos associados a biofilmes. O estudo sugere que o uso da aPDT na prevenção e no tratamento da MRONJ pode proporcionar resultados benéficos, complementando o tratamento convencional.

Outro estudo conduzido por Ervolino et al. (2019) envolvendo 28 ratos fêmeas, no qual investigaram os efeitos da aPDT usada de maneira preventiva para a MRONJ. Na experiência, administraram-se ácido zoledrónico aos ratos a cada três dias durante sete semanas. Posteriormente, os ratos passaram por três intervenções com aPDT após a extração. Os resultados indicaram que o uso da aPDT nos dias 0, 2 e 4 após a extração dentária contribuiu significativamente para a evolução na cicatrização alveolar e preveniu o desenvolvimento da osteonecrose.

Tartarati et al. (2020) conduziram um estudo com uma série de 35 casos, no qual analisaram os resultados de pacientes submetidos a um protocolo preventivo e de tratamento das lesões de MRONJ. Este protocolo envolveu o uso de aPDT e da fotobiomodulação em pacientes no estágio de risco para desenvolver (18 pacientes) a condição ou que já a apresentavam (17 pacientes). No protocolo preventivo, os pacientes que necessitavam de extração dentária receberam antibioterapia com amoxicilina 500mg ou clindamicina 300 mg via oral com 24 horas de antecedência ao procedimento odontológico e a cada 8 horas após o procedimento. As extrações dentárias foram

realizadas com o mínimo de trauma possível, e o protocolo de aPDT preventivo foi aplicado imediatamente após a extração do dente. Este protocolo envolveu a utilização de azul de metileno 0,01% sobre o alvéolo por 5 minutos e utilização de *laser* diodo de baixa intensidade de espectro vermelho (660nm; 100mW; 90s; 9J/ponto). Posteriormente, foi feita a irrigação e aspiração com soro fisiológico, e o alvéolo dentário foi fechado com uma sutura. Após 7 dias, a sutura foi removida, e os pacientes receberam a prescrição de colutório bucal diário com clorexidina a 0,12%. Nos casos em que o alvéolo dentário não cicatrizava como esperado, o protocolo de aPDT era reproduzido todas as semanas até que a cicatrização ocorresse. Para os pacientes com lesões já estabelecidas, o protocolo incluiu uso de aPDT preventivo, remoção do osso necrótico cirurgicamente, aplicação de aPDT no período transoperatório e após a cirurgia (semanalmente até sinais de cura), e antibioterapia. Em ambos os casos, se os pacientes apresentassem dor ou edema, eles eram tratados com fotobiomodulação. Os resultados demonstraram sucesso clínico em todos os pacientes, como atenuação das dores e da halitose, logo nas primeiras intervenções de aPDT, de entre os 17 pacientes já diagnosticados com osteonecrose, 16 (94%) mostraram regressão total das lesões, como também a reepitelização do tecido mole circundante e a exfoliação espontânea do osso necrótico, resultando na restauração de uma mucosa oral saudável. Nenhum dos pacientes em risco teve indícios da doença após serem acompanhados por seis meses. Levando os autores a defenderem que esses protocolos representam uma abordagem terapêutica eficaz para a prevenção e tratamento de MRONJ. Foi observado também que múltiplas sessões de aPDT e PBM, tiveram um efeito de cicatrização mais favorável.

Em 2021, Menezes et al. enfatizam que aPDT demonstrou ser uma abordagem eficaz e promissora no tratamento da osteonecrose dos maxilares, oferecendo benefícios significativos. Eles destacam que a realização de várias sessões semanais dessa terapia pode resultar em resultados superiores, contribuindo para o processo de reparo alveolar. Além disso, salientam que a aPDT pode ser realizada como uma medida preventiva para minimizar as hipóteses de desenvolver da osteonecrose (Menezes et al., 2021).

No decorrer do desenvolvimento deste trabalho, percebe-se que, nos últimos anos, alguns estudos tem demonstrado o uso da aPDT e da PBM na prevenção e tratamento da MRONJ. A intervenção com aPDT tem revelado ser uma terapia vantajosa, já que, como descrito anteriormente não desenvolve resistência de microorganismos e não contém contraindicações. De forma conjunta aPDT acaba por favorecer na reparação do alvéolo

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

sendo assim, conseqüentemente, acaba por ajudar na prevenção de MRONJ. Sabe-se que pacientes portadores MRONJ abordados exclusivamente com a aPDT e aPDT associada com PBM mostraram melhora clínica, sem indício clínico ou radiográfico de osso exposto, reparação e mucosa cicatrizada, além de alívio da dor, otimizada evolução clínica e menos tempo de tratamento quando comparado ao manejo convencional (Atay 2014; Minamisako et al., 2016; Poli et al., 2018; Tartaroti et al., 2020).

5- CONCLUSÃO

Levando em consideração a relevância do tema, apesar dos estudos revistos apresentarem deficiências e ainda não exista um padrão ouro estabelecido para o tratamento da MRONJ. A Terapia Fotodinâmica e Terapia a Laser, como protocolos adjuvantes, na combinação cirúrgica de debridamento associada a aPDT e a laserterapia, mostram-se promissores e apresentam índices de sucesso e resultados bastantes satisfatórios.

Estima-se assim, a necessidade de efectuar novos estudos clínicos de modo a se conseguir clarificar este tema e que o mesmo seja com mais apreço divulgado e compreendido entre os profissionais para melhor comprovar a eficácia destas técnicas.

O Uso da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA) e a Terapia Laser no Tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos

BIBLIOGRAFIA

Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1871-82. doi: 10.1002/jbmr.379.

Altay M A., Tasar F, Tosun E (2014) Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg* 32(8):468–475. <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3742>.

Barbosa, Izabela Ribeiro. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato: Relato de caso. Faculdade de Odontologia UniCesumar. MARINGÁ, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso.

Beth-Tasdogan, N. H., Mayer, B., Hussein, H., & Zolk, O. (2017). Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD012432.

Bicudo, L. L. (2015) Osteonecrose dos maxilares – cuidados e orientações. Conferência. 5º Congresso da Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

Bigueti, C. C. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. *PLoS One*, v. 14, n. 6, e0214173, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0214173.

Brown, S.B., Brown, E.A. e Walker, I. (2004). The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *The Lancet Oncology*, 5: 497-508.
Capocci, M., Romeo, U., Cocco, F., Bignozzi, I., Annibali, S., & Ottolenghi, L. (2014). The “cROMa” project: A care pathway for clinical management of

patients with bisphosphonate exposure. *International Journal of Dentistry*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/719478>.

Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Figueiredo, M. A., & Ortega, K. L. (2018). Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención (31th ed.). CES ODONTOLOGÍA. <https://doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5>.

Chang J, Hakam AE, McCauley LK (2018) Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw *Current Osteoporosis Reports* 16:584–595. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0474-4>.

Chiniforush, N., Coluzzi, D. & Aoki, A. Antimicrobial photodynamic therapy for periodontal and peri-implant disease. *Clin Dent Rev* 6, 9 (2022). <https://doi.org/10.1007/s41894-022-00123-8>.

Correia, E. Ecco Fibras. [Tudo Sobre Laserterapia. 2015] História da laserterapia. [Acesso em abril de 2015]. Disponível em: <http://eccofibras.com.br/>. [Acesso em abril de 2015]. Disponível em: <<http://eccofibras.com.br/>>.

Coskun Benlidayi, I., & Guzel, R. (2013). Oral Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Challenging Adverse Effect. *ISRN Rheumatology*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/215034>.

Da Costa Almeida, Marcelo Vieira et al. Photodynamic therapy as an adjunct in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case report. *Journal of lasers in medical sciences*, v. 12, 2021.

Dal Prá, K. J., Lemos, C. A. A., Okamoto, R., Soubhia, A. M. P., & Pellizzer, E. P. (2017). Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 46,

Issue 2, pp. 151– 156). Churchill Livingstone.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>.

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;80(3):832-9.

Dickinson, M., Prince, H. M., Kirsa, S., Zannettino, A., Gibbs, S. D. J., Mileskin, L., O'Grady, J., Seymour, J. F., Szer, J., Horvath, N., & Joshua, D. E. (2009). Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: An overview with recommendations for prevention and treatment. In *Internal Medicine Journal* (Vol. 39, Issue 5, pp. 304–316). <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01824.x>.

Diniz-Freitas, M., López-Cedrún, J. L., Fernández-Sanromán, J., García-García, A., Fernández-Feijoo, J., & Diz-Dios, P. (2012). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. In *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Vol. 17, Issue 5). <https://doi.org/10.4317/medoral.18041>.

Ervolino, E. et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone*, v. 120, p. 101-113, 2019. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.014.

Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2027- 2035. doi:10.1056/NEJMct1004903.

Fernandes, C.; Leite, R. S.; Lanças, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova*, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019>. Acesso em: 03 out. 2022.

Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;44(5):568-85. doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25726090.

Flores, J. A., Flores, F. W., Diesel, P. G., Trevisan, R. F., & Guarda, V. M. (2016). Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos: um novo desafio para a odontologia. *Campo Mourão.* 1(1):153-166.

Hinson, A. M., Smith, C. W., Siegel, E. R., & Stack, B. C. (2014). Is bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten- year summary. In *International Journal of Dentistry* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/452737>.

Hirose Y, Yamamoto T, Nakashima M, Funahashi Y, Matsukawa Y, Yamaguchi M, et al. Injection of Dental Pulp Stem Cells Promotes Healing of Damaged Bladder Tissue in a Rat Model of Chemically Induced Cystitis. *Cell Transplant.* 2016;25(3):425-36. doi: 10.3727/096368915X689523.

Hoefert, S., W. Wierich, H. Eufinger, & B. Krempien. (2006). BP-associated avascular necrosis (AN) of the jaws: Histological findings. *Bone,* 38(3), 76–76. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.01.030>.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000 Jan;15(1):2-12. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.2. PMID: 10646108.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091350>.

Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, Sendo T. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(12):1850-5. doi: 10.1248/bpb.b15-00385. PMID: 26632176.

Kalhor KAM, Vahdatinia F, Jamalpour MR, et al. Photobiomodulation in Oral Medicine. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(12):837-861. doi:10.1089/photob.2019.4706

Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res.* 2013 Jul;28(7):1631-40. doi: 10.1002/jbmr.1894.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.

Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., ... Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. In *Journal of Clinical Densitometry* (Vol. 20, Issue 1, pp. 8–24). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>.

Kim, M. S. et al. Immediate reconstruction of mandibular defect after treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with rhBMP-2/ACS and miniplate: Review of 3 cases. *Int J Surg Case Rep*, v. 66, p. 25-29, 2020. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.038.

Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med*. 2019;116(3):176179.

Komine C, Tsujimoto Y (2013) A small amount of singlet oxygen generated via excited methylene blue by photodynamic therapy induces the sterilization of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics* 39, 411–4.

Konopka K., Goslinski T. (2007). Photodynamic therapy in dentistry. *J. Dent. Res.*86, 694–707. 10.1177/154405910708600803 [PubMed]

Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. In *Journal of Oral Biosciences* (Vol. 61, Issue 2, pp. 99– 104). Japanese Association for Oral Biology. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>.

Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1218:62-79. doi:10.1111/j.1749- 6632.2010.05835.x.

Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*. 2009 Nov;45(5):843-52. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.011.

Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int*. 2016;2016:8768162. doi: 10.1155/2016/8768162.

Magopoulos, C., Karakinaris, G., Telioudis, Z., Vahtsevanos, K., Dimitrakopoulos, I., Antoniadis, K., & Delaroudis, S. (2007). Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment

proposals. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 28(3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.08.004>.

Mariana Q. Mesquita, José C.J.M.D.S. Menezes, Sónia M.G. Pires, Maria G.P.M.S. Neves, Mário M.Q. Simões, Augusto C. Tomé, José A.S. Cavaleiro, Ângela Cunha, Ana L. Daniel-da-Silva, Adelaide Almeida, M. Amparo F. Faustino, Pyrrolidine-fused chlorin photosensitizer immobilized on solid supports for the photoinactivation of Gram negative bacteria, *Dyes and Pigments*, Volume 110, 2014, Pages 123-133, ISSN 0143-7208, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.025>.

Martins MA, Martins MD, Lascala CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.08.010.

Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>.

Matsumoto, K., Hayashi, K., Murata-Hirai, K., Iwasaki, M., Okamura, H., Minato, N., Morita, C. T., & Tanaka, Y. (2016). Targeting Cancer Cells with a Bisphosphonate Prodrug. *ChemMedChem*, 11(24), 2656–2663. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600465>.

Mawardi H, Giro G, Kajiya M, Ohta K, Almazrooa S, Alshwaimi E, et al. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2011 Nov;90(11):1339-45. doi: 10.1177/0022034511420430.

Mello, J. B.; Mello, G. P. S.; Mello, L. S. Laser de baixa potência. In: Mello, J. B.; Mello, G. P. S. *Laser em Odontologia.*, p. 73-85, 2001.

Mendes, V., dos Santos, G. O., Calasans-Maia, M. D., Granjeiro, J. M., & Moraschini, V. (2019). Impact of bisphosphonate therapy on dental implant

outcomes: An overview of systematic review evidence. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Issue.3,pp 373–381). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006>.

Menezes, I. L., Sales, J. M., Targino, M. L. de M., Vasconcelos, R. G. & Marinho, S. A. (2021) Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por Bisfosfonatos: uma revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 2652-2665.

Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53):lgz009. doi:10.1093/jncimonographs/lgz009.

Miksad, R. A., Lai, K.-C., Dodson, T. B., Woo, S.-B., Treister, N. S., Akinyemi, O., ... Swan, J. S. (2011). Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *The Oncologist*, 16(1), 121–132. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0183>.

Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodríguez Cordeiro M, Grando LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. *Case Rep Dent.* 2016;2016:6267406. doi:10.1155/2016/6267406.

Moreau, M. F., Guillet, C., Massin, P., Chevalier, S., Gascan, H., Baslé, M. F., & Chappard, D. (2007). Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 73(5), 718–723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.09.031>.

Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & van den Wyngaert, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127:117–135.

O'Connell, J. E., Ikeagwani, O., & Kearns, G. J. (2012). A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Irish Journal of Medical Science*, 181(2), 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0790-5>.

Oizumi, T., Yamaguchi, K., Sato, K., Takahashi, M., Yoshimura, G., Otsuru, H., Tsuchiya, M., Hagiwara, Y., Itoi, E., Sugawara, S., Takahashi, T., & Endo, Y. (2016). A Strategy against the Osteonecrosis of the Jaw Associated with Nitrogen-Containing Bisphosphonates (N-BPs): Attempts to Replace N-BPs with the Non-N-BP Etidronate. *Biol. Pharm. Bull*, 39(9), 1549–1554.

Olaleye, O., Fu, B., Sharp, H., & Hendy, C. (2010). Oroantral fistula from bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Surgical Case Reports*, 5(2). <http://jscr.co.uk>

Otto, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*, v. 40, n. 4, p. 303-309, 2012.

Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69 (February), 177– 187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>.

Paixão, D. A. Avaliação do efeito da laserterapia em baixa intensidade na reparação óssea após radioterapia externa – estudo experimental em ratos. Tese de Doutorado UFPB/UFBA, p. 26-125, 2006.

Paolo Vescovi, Elisabetta Merigo, Marco Meleti, Maddalena Manfredi, Carlo Fornaini, Samir Nammour, Giovanni Mergoni, Amin Sarraj, Jose V. Bagan, "Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related

Osteonecrosis of the Jaw", *International Journal of Dentistry*, vol. 2014, Article ID 107690, 8 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/107690>.

Petrovic, M. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws: two center retrospective cohort studies. *Biomed Res Int*, v. 2019, 8345309, 2019. doi: 10.1155/2019/8345309.

Petrut B, Simmons C, Broom R, Trinkaus M, Clemons M. Pharmacotherapy of bone metastases in breast cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(6):937-945. doi:10.1517/14656566.9.6.937

Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Sep;116(3):287-92. doi: 10.1016/j.oooo.2013.05.005. PMID: 23953415.

Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. (2005). Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral diseases*. 11(6). pp. 365-369.

Poli, P. P.; Souza, F. A.; Maiorana C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, v. 23, p. 99-101, 2018. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.

Poli, P. P., Souza, F. Á., Ferrario, S., & Maiorana, C. (2019). Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: A case series. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 27, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.05.037>

Prockt, A. P.; Takahashi, A.; Pagnoncelli R. M.; Uso de Terapia com Laser de Baixa Intensidade na Cirurgia Bucomaxilofacial. *Revista Portuguesa de*

Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial. v. 49, n 4, p. 247-255, 2008. [Acesso em abril de 2015].

R. G. G. (2022). Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*, 156. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116289>.

Ribeiro, G. H. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci*, v. 26, p. e20170172, 2018. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0172.

Ripamonti CI, Maniezzo M, Pessi MA, Boldini S. Treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) by medical ozone gas insufflation. A case report. *Tumori*. 2012;98(3):72e-75e. doi:10.1700/1125.12414.

Ross MH, Pawlina W. *Histology: a text and atlas*. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Rossini, M., Adami, G., Adami, S., Viapiana, O., & Gatti, D. (2016). Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(3), 321–332. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1136287>.

Rugani P, Truschnegg A, Acham S, Kirn-bauer B, Jakse N. Use of photodynamic therapy in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review and case series. *J Anal Bioanal Tech* 2013; S1:006. doi: 10.4172/2155-9872.S1-006.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *Journal of Oral Maxillofacial Surgeons* 2014;72(10):1938-1956.

Ruggiero SL. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related Osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral*

and Maxilofacial Surgeons, v.80, n.5, p. 920-943, 2022. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S150-S162. doi:10.1542/peds.2006-2023H.

Sánchez, M. D. P. R. et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci*, v. 11, n. 1, p. 98-103, 2020.

Scheper, M. A., Badros, A., Chaisuparat, R., Cullen, K. J., & Meiller, T. F. (2009). Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: A potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *British Journal of Haematology*, 144(5), 667–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07504.x>.

Schiodt, M. et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supp Care Cancer*, v. 26, n. 6, p. 1905-1915, 2018.

Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021). Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: A systematic review. In *Journal of Oral Implantology* (Vol. 47, Issue 3, pp. 249–268). Allen Press Inc. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00351>.

Silveira PCL, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B*, 2007;86:279-282.

Sivolella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res*. 2013;33(5):1793-1797.

SMITH, K. C. Laser (and LED) therapy is phototherapy. *Photomed Laser Surg*, v. 23, n. 1, p. 78-80, Feb 2005

Souza, A. V. A. d., Probst, L. F., Gaetti Jardim, E. C., & Silva, J. C. L. d. (2021). Terapia a laser de baixa potência no tratamento de lesões periféricas do nervo trigêmeo em Odontologia: revisão de literatura. *Arch Health Invest*, 10(7), 1107-1118.

Starling, I. R. N. (2018) Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: relato de caso e revisão de literatura. (Monografia, Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilo-facial, Faculdade de Odontologia. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte).

Sturrock, A. et al. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open*, v. 9, n. 3, p. e024376, 2019. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024376.

Tartaroti, N. C. et al. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, v. 29, p. 101651, 2020. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101651.

Toro, L. F. et al. Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Sci Rep*, v. 9, n. 1, 22, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-37063-y.

Vaz, A. M. et al. Prevenção de quedas em idosos em uso de polifarmácia: uma abordagem educativa para idosos e equipes da estratégia saúde da família. *Braz J Health Rev*, v. 3, n. 3, p. 5517-5524, 2020.

Vescovi, P. (2012). Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 9(3), 142–144. <https://doi.org/10.1111/j>

Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Manfredi, M., Fornaini, C., Nammour, S., Mergoni, G., Sarraj, A., & Bagan, J. v. (2014). Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Dentistry*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/107690>

Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*. 2010; 6:11. doi:10.1186/1746-160X-6-11.

Weber, K., Canuto, A., Giannakopoulos, P., Mouchian, A., Meiler-Mititelo, C., Meiler, A., ..., Ribaupierre, A. (2015). Personality, psychosocial and health predictors of quality of life in old age. *Aging & Mental Health*, 19(2), 151-158

Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, et al. Positron- emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(3):412–9.

Yano, S., Hirohara, S., Obata, M., Hagiya, Y., Ogura, S.-i., Ikeda, A., Kataoka, H., Tanaka, M., & Joh, T. (2011). Current states and future views in photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 12 (1), 46-67.

Yoneda T, Hagino H, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):6-19. doi:10.1007/s00774-016-0810-7.

Yu, R. Q., Wang, J. Y., Rao, N. J., Huo, L., & Zheng, L. W. (2021). Effects of Bisphosphonates on Osseointegration of Dental Implants in Rabbit Model. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6689564>

ANEXOS

Tabela 1: Classificação de risco da osteonecrose dos maxilares e conduta recomendada (Adaptado de Ruggiero et al., 2014).



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update
Author: Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, Felice O’Ryan
Publication: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
Publisher: Elsevier
Date: October 2014
Copyright © 2014 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Miss. Ana Bissesto (“You”) and Elsevier (“Elsevier”) consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.


License Number: 5623650743772 [Printable Details](#)

License date: Sep 07, 2023

Licensed Content		Order Details	
Licensed Content Publisher	Elsevier	Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Licensed Content Publication	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Portion	figures/tables/illustrations
Licensed Content Title	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update	Number of figures/tables/illustrations	1
Licensed Content Author	Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi	Format	both print and electronic
		Are you the author of this Elsevier article?	No
		Will you be translating?	Yes, without English rights

<https://s100.copyright.com/MyAccount/viewLicenseDetails?ref=19dd559b-4e1a-45cf-8cf5-6f14d4fb242d>.

Figura 1: Esquema representativo da diferença da composição e das cadeias moleculares dos bifosfonatos e dos pirofosfatos (Fernandes et al., 2005).



CC BY-NC 4.0

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

This is a human-readable summary of (and not a substitute for) the license. [Disclaimer.](#)

You are free to:

- Share** — copy and redistribute the material in any medium or format
- Adapt** — remix, transform, and build upon the material

The licensor cannot revoke these freedoms as long as you follow the license terms.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

Figura 2- Esquema representativo de duas teorias de patogênese de MRONJ- teoria interna e externa (adaptado de Lombard et al.,2016).

Copyright

Copyright © 2016 Thomas Lombard et al. This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046039/figure/fig1/>

<https://www.hindawi.com/journals/sci/2016/8768162/#copyright>.

Figura 3: Mecanismo de ação da luz vermelha/infra-vermelha (Freitas LF et al.,2016, modificado pelo autor).

Ana Beatriz Bissesto

Permissão para usar imagem em tese-> Mecanismos de ação da luz vermelha/infra-vermelha
Para: liviaprobat@hotmail.com

Enviadas - abissesto@gmail.com 14:41

AB

Exmo Sra Livia Fernandes Probat

Meu nome é Ana Beatriz Bissesto, estou fazendo uma dissertação de mestrado sobre "O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (TFDA) E A TERAPIA LASER NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS.", gostaria de sua permissão para usar a figura "Mecanismos de ação da luz vermelha/infra-vermelha" do artigo

"Terapia a laser de baixa potência no tratamento de lesões periféricas do nervo trigêmeo em Odontologia: revisão de literatura".

Com melhores cumprimentos,
Ana Beatriz Bissesto.

https://www.researchgate.net/figure/Figura-5-Mecanismos-de-acao-da-luz-vermelha-infra-vermelha-Ao-incidir-sobre-a-celula_fig3_354740201.

Figura 4: Esquema Representativo dos Mecanismos Principais de Reação na aPDT (Chiniforush, N., Coluzzi, D. & Aoki, A, 2022, modificado pelo autor).

Ana Beatriz Bissesto

Request for permission to use and translate to Portuguese the image "Two pathways in mechanism of aPDT"
Para: nasimch2002@yahoo.com

Enviadas - abissesto@gmail.com 15:24

AB

Dear Nasim Chiniforush,

I hope this message finds you well. I am writing to request your permission to use and translate the image titled "Two Pathways in Mechanism of aPDT" into the Portuguese language for educational and research purposes.

Thank you for considering my request.

I look forward to your reply, and if you have any questions or need additional information, please feel free to contact me :)

Sincerely,

Ana Beatriz Bissesto.

https://www.researchgate.net/publication/362428823_Antimicrobial_photodynamic_therapy_for_periodontal_and_peri-implant_disease.