

CAPÍTULO 5

BIOESTIMULAÇÃO ÓSSEA NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES COM USO DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE

Data de submissão: 03/02/2025

Data de aceite: 05/02/2025

Lucas Geazi da Silva Souza

Universidade Estadual de Montes Claros
Montes Claros/MG

Layonel Pereira da Silva

Universidade Estadual de Montes Claros
Taiobeiras/MG

Beatriz Tomé Martins de Moraes

Universidade Federal de São Paulo São
Paulo/SP

Rosangela da Silva

Centro Univeritário Braz Cubas Mogi das
Cruzes/SP

Andressa Kleyslla Guedes Pereira

Hospital das clínicas da faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
São Paulo/SP

Cristian Michael Dahan

Centro Univeritário Braz Cubas Mogi das
Cruzes/SP

Laila dos Santos Cividanes

Centro Univeritário Braz Cubas Mogi das
Cruzes/SP

Viviana Moraes Neder

Universidade de Mogi das Cruzes Mogi
das Cruzes/SP

Luana Domingos de Oliveira

Centro Univeritário Braz Cubas Mogi das
Cruzes/SP

RESUMO: A osteonecrose dos maxilares é uma lesão decorrente da necrose óssea, que está associada ao uso dos bisfosfonatos (BFs). Assim, essa classe de medicamento atua por dois mecanismos de ação, os antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo eles utilizados no tratamento de doenças ósseas. A osteonecrose dos maxilares tem chamado muita atenção nos últimos anos devido os crescentes números de casos e por apresentar complexidade frente a um tratamento eficaz. Dessa maneira, tem-se estudado a estratégia de aplicabilidade quanto ao uso da laserterapia de baixa

Luiz Adriano Teixeira do Rego Barros

Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
São Paulo/SP

Thallison Alves Lima

APCD - Associação Paulista de
Cirurgiões-Dentistas São Paulo/SP

Aline Nayara Rodrigues

Universidade Estadual de Montes Claros
Taiobeiras/MG

intensidade (LLLT), visto que esta apresenta propriedades que proporcionam a cicatrização da região afetada. O objetivo deste trabalho foi pesquisar e analisar as particularidades e aplicabilidade da (LLLT) associada à antibioticoterapia como estratégia de tratamento da osteonecrose induzida por (BFs). Foi realizada uma busca bibliográfica de 40 artigos publicados pelos bancos de dados: PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico entre os anos 1996 a 2021. A literatura confirma protocolos eficazes e plausíveis da aplicação da laserterapia de baixa intensidade como tratamento auxiliar da osteonecrose dos maxilares. Dessa forma, a terapia através da (LLLT) surge como um tratamento alternativo e inovador, uma vez que ela apresenta particularidades como ações analgésicas e efeitos anti-inflamatórios que auxiliam na regeneração do tecido e consequentemente em um processo de cicatrização satisfatório.

PALAVRAS-CHAVE: Bisfosfonatos; osteonecrose dos maxilares; laserterapia de baixa intensidade

LISTA DE ABREVIATURAS

LLLT: Laserterapia de baixa intensidade

BFs: Bisfosfonatos

1 | INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são uma gama de fármacos utilizados desde a década de 60 para o tratamento de pessoas portadoras de metástases tumorais de tecido ósseo, osteoporose, enfim, para tratar doenças de metabolismo ósseo. A administração destes medicamentos tem por função inibir o recrutamento e promover a apoptose dos osteoclastos, consequentemente, estimula a atividade dos osteoclastos, impedindo assim a reabsorção óssea. AAOMS, Aragon-Ching J.B, Brozoski MA

Desse jeito, o uso terapêutico dos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos tem aumentado muito ultimamente, tornando um consumo contínuo e prolongado. Contudo, essas drogas podem desencadear efeitos adversos graves. No ramo da odontologia pode-se destacar a osteonecrose dos maxilares, sendo uma lesão que se apresenta como osso exposto ou osso sondado através de fistulas intraoral ou extraoral na área maxilo-facial. Assim, essa lesão tem um tecido ósseo necrosado, sendo pela incapacidade da nutrição sanguínea na região, apresentando quadros sintomatológicos e inflamatórios, necessitando de intervenção profissional. Groen PC Durie B

Dessa maneira, podem apresentar de forma sintomática ou assintomática. Geralmente os sintomas relatados pelos pacientes são dores e dificuldade para se alimentar, pois provavelmente pode ocorrer fratura do osso necrosado durante a mastigação. Além disso, pode envolver possível ação infecciosa secundária, inchaço, lesões extensas e disestesias. Já os sinais apresentam-se com a manifestação de fistulas, exposição de necrose óssea, região avermelhada, em alguns casos com presença de pus e perda da

continuidade tecidual local. Fernandes, C

O número de casos de pacientes com osteonecrose dos maxilares é crescente e sua manifestação pode afetar sua qualidade de vida. Diante disso, há discussões sobre os melhores métodos que regularizem a cicatrização de tecidos moles e do tecido ósseo, a partir disso a LLT entra como uma referência tecnológica onde apresenta resultados promissores para o tratamento da osteonecrose. Este método é associado a antibioticoterapia que promove bioestimulação do tecido necrosado. Fleisch H, Weber JB, Blus C

2 | OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

O objetivo desta pesquisa foi estudar as particularidades e aplicabilidade da laserterapia de baixa intensidade associada à antibioticoterapia, e através dessas características, desenvolver uma alternativa de tratamento para a osteonecrose induzida por (BFs).

3 | METODOLOGIA

As etapas dessa pesquisa compreendem em uma revisão bibliográfica sobre o assunto, o qual será utilizado uma exploração bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Lilacs. Com essa revisão, pretende-se aprofundar o conhecimento sobre a tecnologia promissora no tratamento da osteonecrose induzida por (BFs).

	ARTIGOS ENCONTRADOS	ADEQUADOS AOS CRITÉRIOS
QUANTIDADE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS	85	40

Tabela 1.1 Seleção de artigos por análise e estabelecimento de critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo todos os trabalhos que preencheram os critérios, os que não preencheram os requisitos foram excluídos. Para a inclusão e exclusão dos trabalhos contou com o nível de relevância, ano de publicação e modalidade da revista seguindo o Qualis do periódico de 2021.

Sendo assim, com essa estratégia de busca nos bancos de dados, encontrou-se 85 artigos; destes, 40 produções foram selecionadas de acordo os critérios de inclusão e exclusão.

4 | DESENVOLVIMENTO

A osteonecrose dos maxilares é uma lesão oral que acomete o tecido ósseo da mandíbula ou da maxila, podendo se apresentar de forma sintomática ou assintomática durando semanas, meses ou até anos. Assim, é diagnosticada por meio de uma anamnese bem detalhada e exame clínico intraoral e extraoral, evidenciando os sinais e sintomas relatados pelo paciente. Posto isso, as características clínicas para um diagnóstico assertivo incluem um processo de reparação tecidual lenta, tendo em vista a exposição óssea intrabucal necrosada, falta de continuidade da mucosa oral, área atingida com aspecto eritematoso, possível presença de ulceração dependendo do grau de debilidade. Além disso, drenagem de secreção e fistulização da mucosa ou na pele. Gegler A, Souza LGS, Harvey N

Vale salientar que as lesões provenientes da necrose óssea têm potencial de se expor de forma espontânea ou através de alguma intervenção cirúrgica, tal como, procedimentos de inserção de implantes ou exodontia de algum elemento dentário. Hellstein JW, King AE

Além do mais, mediante aos exames de imagem é possível observar uma região osteolítica mal definida, com destruição da cortical e perda de trabeculação esponjosa e da densidade óssea, o que tende a ocasionar fraturas patológicas, sendo que no meio da lesão pode haver sequestros ósseos. Todavia, muitas das vezes esses aspectos têm manifestações tardias, uma vez que é necessário que ocorra um processo desmineralização óssea para serem identificados. Lee JY, Lopes R

Na ocasião em que há o diagnóstico de um paciente com osteonecrose dos maxilares, o profissional de odontologia deve-se iniciar um plano de tratamento para proceder com a remoção da região onde está a necrose óssea. A princípio, é necessário efetuar um exame de imagem como a radiografia, com o intuito de observar o nível da área necrosada e suas estruturas afetadas. Diante disso, é de suma importância receitar fármacos para combater o foco de infecções bacterianas, bem como agendar o procedimento de remoção cirúrgica de todo o tecido ósseo que estiver comprometido com a necrose, após isso, realizar uma estratégia de tratamento para a bioestimulação da estrutura óssea perdida. Madrid C

Diante disso, a literatura aponta que a (LLLT) é um método plausível de tratamento, pois a mesma possui propriedades para fornecer regeneração do tecido ósseo, tal qual apresenta ações benéficas, dentre elas ações analgésicas, efeitos anti-inflamatórios, com recursos para ampliar a síntese de colágeno, contribuindo para a resolução da concentração inflamatória, procedendo assim a cicatrização das feridas. Lopes R

5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Brozoski (2012) os BFs são medicamentos utilizados para o tratamento de neoplasias malignas de metástases ósseas, hipercalcemia maligna, osteoporose e doenças do metabolismo ósseo. Sendo assim, de acordo Altay (2014) o emprego dessa

medicação tem aumentado cada vez mais para a prevenção e tratamento, principalmente, da osteoporose e osteopenia. Essa droga atua por dois mecanismos de ação, a antirreabsortiva e a antiangiogênica. Tem efeitos farmacológicos sobre o metabolismo ósseo, onde tem a função de inibir as atividades das células osteoclásticas, ou seja, impede a reabsorção óssea. Entretanto, Izquierdo (2011) descreve que essa medicação pode apresentar efeitos adversos, como: intolerância gastrointestinal, falência renal, mialgia, úlceras esofágicas e na odontologia se destaca a osteonecrose dos maxilares.

Para Migliorati (2005) a osteonecrose dos maxilares é um efeito adverso que se caracteriza pela presença de osso exposto na região maxilo-facial que não cicatriza dentro de oito semanas após a identificação. Göl (2020) ainda ressalta que o osso que é exposto apresenta-se com uma coloração amarelo- esbranquiçada, sendo que as áreas ao redor da desvitalização óssea pode ficar inflamada devido a uma infecção secundária.

Ruggiero *et al.* (2014) enfatiza que a osteonecrose dos maxilares se classifica em quatro estágios diferentes. O estágio 0: porque não apresenta indícios clínicos de exposição óssea e o diagnóstico é dado através de sinais e sintomas específicos, achados clínicos e radiográficos. Sendo os sintomas típicos: odontalgia sem causa evidente, dor óssea intermitente, onde pode haver irradiação para a região da articulação temporomandibular; dor no seio maxilar e parestesia. Alguns sinais clínicos que podem estar presentes nesse estágio são: mobilidade dentária sem associações a doenças periodontais e fístula periapical sem estar associada à necrose pulpar. Em análise radiográfica, verifica-se alterações no padrão trabecular.

O estágio 1: define-se pela exposição do osso necrótico ou perceptível à sondagem, sem indícios de infecção nos tecidos moles e a apresentação clínica pode-se relacionar com o mesmo achado radiográfico relatado no estágio 0.

O estágio 2: é determinado pela presença de osso necrótico exposto ou tangível à sondagem, relacionado a infecção de tecidos moles. O aparecimento clínico associa-se aos achados radiográficos referidos no estágio 0. Nessa fase os pacientes se expressam como sintomáticos, mencionando dor e parestesia, além de extensas lesões que podem envolver mais que um quadrante ao serem observadas.

O estágio 3: é estabelecido pelo aparecimento de osso necrótico exposto onde é possível realizar sondagem, além de indicar pelo menos um dos sinais: osso necrótico se estender além do osso alveolar (borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), decorrência de fraturas patológicas na mandíbula; fístula extraoral; comunicação orofaringea ou oronasal.

ESTÁGIOS	CARACTERÍSTICAS
ESTÁGIO 0	Assintomático, sem indícios de exposição óssea, dor óssea intermitente e irradiante para região temporomandibular, dor no seio maxilar e parestesia.
ESTÁGIO 1	Exposição do osso necrosado ou perceptível à sondagem, sem indícios de infecção nos tecidos moles.
ESTÁGIO 2	Osso necrótico exposto ou tangível à sondagem, relacionado a infecção de tecidos moles, pode haver dor, parestesia ou extensas lesões.
ESTÁGIO 3	Osso necrótico exposto ou perceptível a sondagem, sinais: osso necrótico se estender além do osso alveolar, decorrência de fraturas patológicas na mandíbula; fístula extraoral; comunicação orofacial ou oronasal.

Tabela 1.2 Classificação dos estágios da osteonecrose

Fonte: Autores

Relata Sánchez *et al.* (2020) que a causa desse distúrbio tende a ocorrer em paciente que faz uso de medicamentos antirreabsortivos como o bisfosfonato. Dentre os sinais e sintomas apresentados pela osteonecrose, Ruggiero *et al.* (2014) menciona a presença de dor, exposição do osso necrótico, eritema, edema, halitose, infecção do tecido mole, supuração, parestesia, mobilidade ou avulsão dentária. Já de Souza (2009) justifica que essa doença pode permanecer assintomática por longos períodos de semanas ou até mesmo meses podendo também estar livre de quaisquer exposições do tecido ósseo necrótico. Khan *et al.* (2016) direciona o diagnóstico pela análise clínico-visual e pela utilização de recursos como radiografias, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, onde pode apresentar alterações como a ampliação da densidade óssea, esclerose óssea, osteólise.

Afirma Ruggiero *et al.* (2014) que no tratamento da osteonecrose dos maxilares, o principal objetivo é a eliminação da dor e manter o controle da infecção para que minimize a progressão da necrose do osso. Entre os tratamentos promissores e eficazes na literatura atual, aplica-se a (LLLT).

Almeida (2021) argumenta que a LLLT é uma estratégia de tratamento descrita pela primeira vez em 1978, sendo foco de estudo nos últimos 30 anos, a mesma tem propriedades de proporcionar uma grande melhora diante aos sinais de inflamação, (sobretudo em relação a edema e dor), xerostomia e controle bacteriano. Torres *et al.* (2020) evidencia que esse tipo de tratamento em pacientes com osteonecrose do maxilar evita fístulas orais ou cutâneas, além de proporcionar cicatrização tecidual eficaz, promovendo recuperação da mucosa no tecido ósseo e melhora a qualidade de vida do paciente.

Citado por Souza *et al.* (2021) mecanismo de ação da (LLLT) associado a antibioticoterapia é por meio da aplicação de um tipo de agente fotossensibilizante e, em seguida, a aplicação do laser vermelho. Sendo assim, essa combinação fará gerar oxigênio, no qual eliminará as bactérias ali presentes. Desta forma, o laser atua diretamente nas células, resultando em reações bioquímicas, que são responsáveis por

alterar o metabolismo celular e atingir seu objetivo adequado de cicatrização e regeneração do tecido saudável. Para Cremers (2019) a (LLLT) é hábil em modular o metabolismo das células osteoblásticas, aumentando sua multiplicação e diferenciação. Outrossim, Basso (2014) integraliza que a (LLLT) tem a capacidade de ações analgésicas e anti-inflamatórias.

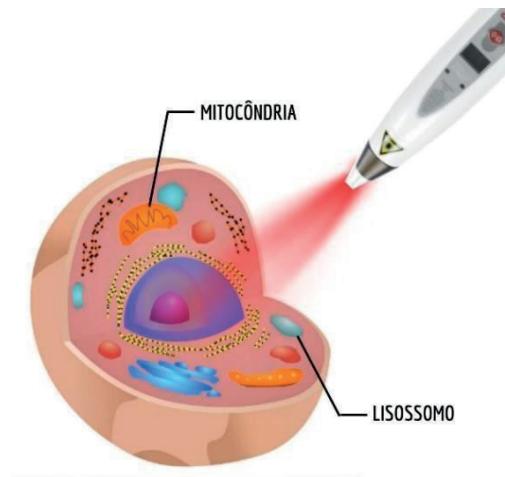


Figura 1.1 Demonstração do mecanismo de ação da laserterapia de baixa intensidade

Fonte: Autores

de Medeiros (2017) afirmam que a (LLLT) associado a antibioticoterapia tem se tornado uma estratégia favorável de tratamento para a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, pois a mesma apresenta uma técnica indolor e que não causa nenhum tipo de trauma aos pacientes submetidos. Assim, dito por Pereira e Rodriguez (2018, 2019) a literatura expõe protocolos de aplicação da (LLLT) que apresentaram resultados eficazes e considerável.

Vescovi *et al.* (2014) fez aplicação de um LLLT com irrigações precedentes com solução de iodo povidona a 10% e um laser emissor Nd:YAG em comprimento de onda de 1064 nm, potência de 2,25W e frequência de 15Hz em modo não focalizado e 2 mm afastado dos tecidos por 60 segundos (densidade de potência, 1562,5 W/cm², fluência, 7 J/cm²) 5 vezes repetidamente. Já Altay *et al.* (2014) fizeram o uso de um dispositivo GaAlAs com comprimento de onda de 808 nm, potência de 0,5 W e densidade de energia de 5 J/cm².

Ademais, Romeo *et al.* (2011) utilizaram um laser de diodo duplo (GaAs) emitindo concomitantemente em 2 comprimentos de onda diferentes, 650 nm e 904-910 nm. Desse modo, comparando os estudos houve variação entre a quantidade e frequência de aplicação de LLLT, sendo que de uma aplicação nos estudos de Altay *et al.* (2014) a 5 aplicações nos estudos de Vescovi *et al.* (2014) e de 650 Romeo *et al.* (2011) a 1064 nm.

Além disso, no estudo do autor Souza *et al.* (2021) foi utilizado o laser emissor de GaAlAs no comprimento de onda de 808 nm, densidade de energia de 19,4 J/cm²/ponto (8

pontos) por um período de 2 meses (6 sessões/aplicações). Ressaltando que os protocolos a quais foram descritos apresentam resultados significantes e plausíveis, mostrou melhora no reparo do tecido e uma eficácia na cicatrização da mucosa em 2 semanas.

6 | CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por (BFs) apresenta-se como uma lesão na qual há uma exposição óssea, podendo desenvolver um quadro sintomatológico, incluindo um processo inflamatório de difícil cicatrização.

Por se tratar de uma alteração óssea que se pode manifestar de diversas formas, torna-se complexo o manejo para o cirurgião-dentista. Por isso, é de extrema importância o profissional adotar um método de intervenção o mais rápido que possível para reabilitar a região necrosada. Assim, a estratégia de aplicabilidade com a (LLLT) associado a antibioticoterapia surge como um tratamento promissor, visto que, este método possui a capacidade de promover a bioestimulação óssea, regeneração do tecido necrótico, bem como tem potencial de favorecer ação anti-inflamatória e analgésica sobre a lesão.

Dessa forma, a (LLLT) apresenta particularidades e propriedades benéficas, sendo proporcionada por meio de mecanismos fotossensibilizantes e laser vermelho. Essa técnica vem sendo cada vez mais explorada e utilizada no meio odontológico, visando buscar uma aceleração rápida diante o processo de cicatrização tecidual e, como evidenciado, essa alternativa de tratamento é aceitável e eficaz. Mediante a isso, consegue-se obter uma bioestimulação óssea com êxito e devolver a qualidade de vida ao paciente.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Viviana Moraes Neder, pela orientação do trabalho, por sempre estar disponível para nos acompanhar e esclarecer as dúvidas com clareza e detalhes. Agradecemos pelas correções e ensinamentos, o qual permitiu apresentar um desempenho no processo de todo trabalho. Além disso, é gratificante todo o carinho e paciência ao longo da evolução do trabalho, sendo uma professora exemplar, responsável e que nos incentiva a aprimorar nossos conhecimentos como alunos de odontologia.

À coordenadora do programa de iniciação científica, Fernanda Talhati, que sempre esteve disposta a atender à necessidade e nos informar sobre quaisquer assuntos.

Ao Centro Universitário Braz Cubas (UBC), por proporcionar oportunidades de aprofundar os conhecimentos através de pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(3):369–376.

2. Aragon-Ching J.B, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti- angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27(2):221-226.
3. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012;52(2):265-270.
4. Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335(14):1016-1021.
5. Durie B, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005; 353(1):99-102.
6. Fernandes, C; Leite, RS; Lancas, FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quím. Nova* 2005;28(2):274-280.
7. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100.
8. Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers in medical science* 2016;31(6), 1261-1272.
9. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(1):25-31.
10. Souza LGS, Oliveira LD, Nunes GP, Cividanes LS, Dahan CM, Pereira AKG et al. Effectiveness of the low-level laser therapy in the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: A case report. *RSD*. 2021;10(6):e17510615199
11. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):99-105.
12. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis- phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(5):682-689.
13. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008;28(5):667– 677.
14. Lee JY, Kim IR, Park BS, Kim YD, Chung IK., Song JM, Shin SH. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci* 2015;30(2):635-643.
15. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six- Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(7):1288-1295
16. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(Suppl 4):87-95.
17. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;28(3):158-163.

18. Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2016). Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(3), 853–859.
19. Del Pilar Rodríguez-Sánchez M, Statkiewicz C, de Mello-Neto JM, 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*. 2020;11(1):98-103. doi:10.15171/jlms.2020.16.
20. Sedghizadeh, P. P., Sun, S., Jones, A. C., Sodagar, E., Cherian, P., Chen, C., Junka, A. F., Neighbors, J. D., McKenna, C. E., Russell, R., & Ebetino, F. H. (2021). Bisphosphonates in dentistry: Historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone*, 147, 115933. Advance online publication.
21. Torres AA, de Freitas BL, Carneiro PP, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Low-Level Laser Therapy as Adjuvant Treatment: A Case Report. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(4):497-499.
22. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F et al (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *JBMR* 30:3–23
23. RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; O'RYAN, F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014.
24. Altay, M., A., Tasar, F., Tosun, E., Kan, B. (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):468-75.
25. Cândido, E.L., Ribeiro, T. R.G., Brito, M.A.F., Rodrigues, S.B., Feitosa, M.D.S., Feitosa, F.P.J., & Freitas, J.F. (2021). Aspectos éticos e trâmites da publicação de relato de caso no Brasil. *Research, Society and Development*, 10 (2), 1-5.
26. Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British journal of clinical pharmacology*, 85(6), 1052–1062.
27. de Medeiros, M. L., Araújo-Filho, I., da Silva, E. M., de Sousa Queiroz, W. S., Soares, C. D., de Carvalho, M. G., & Maciel, M. A. (2017). Effect of low-level laser therapy on angiogenesis and matrix metalloproteinase-2 immunoexpression in wound repair. *Lasers in medical science*, 32(1), 35–43.
28. Pereira, AS et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
29. Reid, I. R., Bolland, M. J., & Grey, A. B. (2007). Is bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*, 41(3), 318–320.
30. Rodriguez, A. C., Silva, C. E. X. S. R., Costa, D. M., Martins, M., Oliveira, V., Neto, R. M. S., ... Chavantes, M. C. (2019). Low level laser therapy as coadjuvant in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48, 103
31. Romeo, U., Galanakis, A., Marias, C., Vecchio, A. D., Tenore, G., Palaia, G., Vescovi, P., & Polimeni, A. (2011). Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomedicine and laser surgery*, 29(7), 447–452

32. Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Manfredi, M., Fornaini, C., Nammour, S., et al. (2014). Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent.* 2014
33. Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. RFO UPF vol.16 no.3 Passo Fundo Set./Dez. 2011
34. Neves, M., Gano, L., Pereira, N., Costa, M. C., Costa, M. R., Chandia, M., Rosado, M., & Fausto, R. (2002). Synthesis, characterization and biodistribution of bisphosphonates Sm-153 complexes: correlation with molecular modeling interaction studies. *Nuclear medicine and biology,* 29(3), 329–338.
35. Nunes, T. P., Nunes, L. P., Silva, A. N. A., Pirovani, B. O., Morábito, M. J.
S. D., de Moraes, L.A., Gruba, A. S., & Nunes, G. P. (2021). Effects adverse of treatment with selective inhibitors of serotonin recaptation on the fetus and neonatal of mothers with gestational depression: A critical review. *Research, Society and Development,* 10(4), e11210413937
36. Rogers M. J. (2003). New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Current pharmaceutical design,* 9(32), 2643–2658.
37. Sánchez, M., D., P., R., Statkiewicz, C., de Mello-Neto, J. M., Toro, L. F., Bassi, A., Garcia, V. G., Theodoro, L. H., & Ervolino, E. (2020). The Effectiveness of the Low-Level Laser, Antibiotic and Surgical Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case Report. *Journal of lasers in medical sciences,* 11(1), 98–103.
38. Shannon, J., Shannon, J., Modelevsky, S., & Grippo, A. A. (2011). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc,* 59(12), 2350–2355. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03713.x>
39. Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer,* 104(1), 83–93. <http://doi.org/10.1002/cncr.21130>
40. Blus, C., Szmukler-Moncler, S., Giannelli, G., Denotti, G., & Orrù, G. (2013). Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.,* 7, 94–101. <http://doi.org/10.2174/1874210601307010094>