

VANESSA SILVA TRAMONTINO MESQUITA

TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES
RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS: Situação Atual

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como um requisito para a obtenção do Título de Especialista em Implantodontia.

PIRACICABA

2013

VANESSA SILVA TRAMONTINO MESQUITA

TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES
RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS: Situação Atual

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como um requisito para a obtenção do Título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Márcio de Moraes

PIRACICABA

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA– CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

M562t Mesquita, Vanessa Silva Tramontino, 1982-
Tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao
uso de bisfosfonatos: situação atual /Vanessa Silva
Tramontino Mesquita. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Márcio de Moraes.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) –
Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Lasers. I.Moraes, Márcio de, 1966-II. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III.
Título.

Dedico esse trabalho ao meu esposo **Marcelo Ferraz Mesquita**, por caminhar ao meu lado em todos os momentos, e por ser minha inspiração e referência de amor, caráter, cumplicidade e determinação.

Às queridas **Juliana e Isabela**, filhas de meu esposo, por abrilhantarem nossa vida, compartilhando conosco cada uma de suas conquistas e alegrias, nos enchendo de orgulho e felicidade.

Aos meus pais **José e Maria José**, e à minha irmã, **Vania**, por serem parte da minha essência e por participarem das minhas conquistas com um gesto de amor e carinho.

Aos meus sogros **Francisco e Maria do Carmo** e aos meus cunhados **Andréa e Erick**, por estarem presentes em nosso dia-a-dia e compartilharem carinhosamente conosco cada momento de nossas vidas.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao **Prof. Dr. Márcio de Moraes** pela consideração em me receber no curso de Implantodontia, pela possibilidade do acesso ao conhecimento a essa nova área de atuação e pela transmissão dedicada de parte de sua sabedoria durante o convívio tão elucidativo nesses 2 anos. **Muito Obrigada!**

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, representada pelo seu Diretor **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior** e Diretor Associado **Prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia**, pela oportunidade da realização da Especialização em Implantodontia.

Aos docentes da Área de Cirurgia da FOP/UNICAMP: **Prof. Dr. Márcio de Moraes**, **Profa. Dra. Luciana Asprino**, **Prof. Dr. José Ricardo Albergaria Barbosae** aos demais professores e pós-graduandos da Área de Cirurgia pelo comprometimento e empenho na transmissão de seus conhecimentos e prazerosa convivência.

Aos docentes da Área de Prótese da FOP/UNICAMP: **Prof. Dr. Mauro Antonio de Arruda Nóbilo** e **Prof. Dr. Marcelo Ferraz Mesquita**, pelos valiosos e experientes ensinamentos em reabilitações.

Às funcionárias **Edilaine**, **Débora**, **Angélica**, **Letícia**, por toda a colaboração e dedicação na organização de nossos dias de curso e pela agradável convivência.

Aos colegas de curso: **Juliana**, **Plínio**, **André**, **Natália**, **Taís**, **Gabriel**, **Norton**, **Victor**, **Guilherme**, **Alex**, **Felipe**, pela prazerosa convivência, pelo ambiente harmonioso que vocês proporcionaram.

À amiga **Juliana Nuñez Pantoja**, pela amizade verdadeira, pelo prazer da convivência mais próxima nesses 2 anos, pela cumplicidade fortalecida nesse período.

À minha sócia e amiga **Luciana Kroll de Oliveira**, que compartilha comigo minhas conquistas e dificuldades, e que me incentiva a crescer cada vez mais para que colhamos juntas os frutos de nossa dedicação.

Muito Obrigada!

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver.”

Dalai Lama

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas.....	09
Resumo.....	10
Abstract.....	11
1 Introdução.....	12
2 Revisão da Literatura.....	14
3 Discussão.....	33
4 Conclusão.....	36
Referências.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRONJ – “Biphosphonates-RelatedOsteonecrosisoftheJaws”, ou Osteonecrosedos Maxilares Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos

RESUMO

O objetivo desta revisão de literatura foi discorrer sobre a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos (BRONJ) e discutir sobre suas formas de tratamento atuais. Os bisfosfonatos são utilizados no tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose e doença de Paget (Ruggiero et al, 2009, Stubinger et al., 2009). São indicados para estabilizar a perda óssea causada pela osteoporose em milhões de mulheres na menopausa, por meio da inibição da reabsorção do trabeculado ósseo por osteoclastos e preservação da densidade óssea (Marx et al., 2005, Stubinger et al., 2009). No tratamento dos pacientes cancerosos, os bisfosfonatos são indicados para estabilizar as metástases ósseas (Marx et al., 2005), reduzir dores, melhorar a qualidade de vida e atrasar efeitos adversos no esqueleto, como fraturas patológicas (Stubinger et al., 2009), além de tratar os defeitos ósseos devido a reabsorções no mieloma múltiplo (Marx et al., 2005). Porém, essas substâncias também apresentam efeito anti-angiogênico e anti-proliferador, levando à necrose dos tecidos pela diminuição dos capilares sanguíneos e à diminuição das células de defesa (Stubinger et al., 2009). As lesões de BRONJ são caracterizadas por osso necrótico exposto na região maxilofacial, sendo a principal queixa dos pacientes a dor intensa (Marx et al., 2005, Ruggiero et al., 2009, Romeo et al., 2011), mobilidade dentária, edema, eritema e ulceração (Martins et al., 2012). Por esses motivos, a BRONJ afeta adversamente a qualidade de vida, produzindo morbidez significativa nos pacientes portadores da doença (Ruggiero et al., 2009). O tratamento convencional, publicado em 2009, orientado pela AAOMS era baseado na terapia medicamentosa e na ressecção cirúrgica, de acordo com o estadiamento da lesão (Ruggiero et al., 2009). Porém atualmente há novos conhecimentos e técnicas disponíveis para o manejo das lesões de BRONJ, como os lasers de alta e baixa intensidade, que funcionam tanto para a realização da cirurgia como para a bioestimulação. O estudo da BRONJ é relativamente recente, iniciou-se em 2003 (Marx et al., 2005). Ainda há muito que se descobrir e se discutir. Conclui-se que os lasers de alta e de baixa potência são aliados importantes na melhora dos sintomas da BRONJ, ajudando a aumentar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Porém mais estudos são necessários para estabelecer parâmetros de tratamento mais previsíveis e para rever o uso em longo prazo dos bisfosfonatos.

ABSTRACT

The objective of this review was to discuss the Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) and discuss its current forms of treatment. Bisphosphonates are used in the treatment of bone metastases, multiple myeloma, osteoporosis and Paget's disease (Ruggiero et al, 2009, Stubinger et al. 2009). They are indicated for stabilizing bone loss caused by osteoporosis in millions of postmenopausal women, by inhibiting the resorption of trabecular bone by osteoclasts and preservation of bone density (Marx et al. 2,005, Stubinger et al. 2009). In the treatment of cancer patients, bisphosphonates are indicated for stabilizing bone metastases (Marx et al., 2005), decrease pain, improve quality of life and delay adverse effects on the skeleton, as pathological fractures (Stubinger et al. 2,009) in addition to treating bone defects due to resorption in myeloma (Marx et al. 2005). However, these substances also have anti-angiogenic and anti-proliferator effects, leading to tissue necrosis by decreasing the blood capillaries and reducing defense cells (Stubinger et al., 2009). BRONJ lesions are characterized by exposed necrotic bone in the maxillofacial region, and the main complaint of patients is severe pain (Marx et al., 2005, Ruggiero et al., 2009, Romeo et al., 2011), tooth mobility, edema , erythema and ulceration (Martins et al., 2012). For these reasons, BRONJ adversely affects quality of life, producing significant morbidity in patients with the disease (Ruggiero et al., 2009). Conventional treatment, published in 2009, driven by AAOMS was based on drug therapy and surgical resection, according to the stage of the lesion (Ruggiero et al., 2009). But today there are new knowledge and techniques available to the management of BRONJ lesions such as high and low intensity lasers, which work for both the surgery and for biostimulation. The study of BRONJ is relatively new, started in 2003 (Marx et al., 2005). There is still much to discover and discuss. It is concluded that lasers of high and low power are important allies in improving symptoms of BRONJ, helping to increase the quality of life of affected patients. However, more studies are needed to establish more predictable treatment parameters and to review the long-term use of bisphosphonates.

INTRODUÇÃO

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos (BRONJ) é o nome dado para descrever a complicação no tratamento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (Atalay et al., 2011). Os bisfosfonatos são utilizados no tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose e doença de Paget (Ruggiero et al., 2009, Stubinger et al., 2009). São indicados para estabilizar a perda óssea causada pela osteoporose em milhões de mulheres na menopausa, por meio da inibição da reabsorção do trabeculado ósseo por osteoclastos e preservação da densidade óssea (Marx et al., 2005, Stubinger et al., 2009). No tratamento dos pacientes cancerosos, os bisfosfonatos são indicados para estabilizar as metástases ósseas (Marx et al., 2005), reduzir dores, melhorar a qualidade de vida e atrasar efeitos adversos no esqueleto, como fraturas patológicas (Stubinger et al., 2009), além de tratar os defeitos ósseos devido a reabsorções no mieloma múltiplo (Marx et al., 2005). Uma vez no sangue, os bisfosfonatos são incorporados ao osso e, em estruturas como os maxilares, que apresentam um alto “turnover”, essas substâncias são acumuladas numa maior concentração que nos demais ossos do corpo humano. A meia vida dos bisfosfonatos no osso é acima de 10 anos (Stubinger et al., 2009). O mecanismo de ação é dado pela inibição dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção enquanto mantém a formação óssea, resultando num balanço positivo, com aumento na densidade óssea (Stubinger et al., 2009). Porém, essas substâncias também apresentam um efeito anti-angiogênico e anti-proliferador, levando à necrose dos tecidos pela diminuição dos capilares sanguíneos e à diminuição das células de defesa (Stubinger et al., 2009). As lesões de BRONJ são caracterizadas por osso necrótico exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas, em pacientes tratados com bisfosfonatos, sem história prévia de tratamento com radioterapia na região (Ruggiero et al., 2009). A principal queixa dos pacientes afetados é a dor intensa (Marx et al., 2005, Ruggiero et al., 2009, Romeo et al., 2011), e os sintomas incluem mobilidade dentária, edema, eritema e ulceração (Martins et al., 2012). Por esses motivos, a BRONJ afeta adversamente a qualidade de vida, produzindo uma morbidez significativa nos pacientes portadores da doença (Ruggiero et al., 2009), já que a fala e a alimentação tornam-se comprometidas (Luomanen & Alaluusua, 2012). A primeira publicação de casos de BRONJ foi realizada por Marx em 2003. Na ocasião, 36 casos foram relatados.

Em 2007, o número de casos relatados era próximo de 400 (Vescoviet al., 2007). Desde então, o número de casos vem se multiplicando. Em 2011, estimou-se que a incidência de BRONJ estaria entre 1,8 a 28% dos pacientes que utilizam bisfosfonatos (Martins et al., 2011). As lesões de BRONJ tem predileção pelo gênero feminino e pela mandíbula, mas outros fatores como via de administração da droga, tempo de uso de bisfosfonatos, presença de doenças sistêmicas concomitantes, idade, raça, uso do tabaco também são determinantes (Ruggiero et al., 2009). A classificação mais atual da doença, segundo a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), publicada por Ruggiero et al., 2009, subdivide os pacientes entre 5 categorias: Risco de BRONJ, Estágio 0, Estágio I, Estágio II, Estágio III, de acordo com os sintomas e extensão da lesão. O tratamento para a BRONJ é um dilema, já que tanto o tratamento medicamentoso quanto o cirúrgico não se mostram efetivos (Luomanen & Alaluusua, 2012, Vescoviet al., 2012). Desta forma, o objetivo do tratamento torna-se o controle da dor, dos sintomas e da progressão da infecção, sendo o alvo principal o reparo total da lesão, por meio da cobertura total com tecido mole saudável (Vescoviet al., 2012). O tratamento convencional, publicado em 2009, orientado pela AAOMS era baseado na terapia medicamentosa e na ressecção cirúrgica, de acordo com o estadiamento da lesão (Ruggiero et al., 2009). Porém atualmente há novos conhecimentos e técnicas disponíveis para o manejo das lesões de BRONJ, como os lasers de alta e baixa intensidade, que funcionam tanto para a realização da cirurgia como para a bioestimulação (Vescoviet al., 2007, Vescovi et al., 2008, Angiero et al., 2009, Stubinger et al., 2009, Vescovi et al., 2010, Romeo et al., 2011, Atalay et al., 2011, Martins et al., 2011, Vescovi et al., 2012, Luomanen & Alaluusua, 2012, Vescovi et al., 2012). Desta forma, essa revisão de literatura tem como objetivo discorrer sobre a BRONJ e discutir sobre suas formas de tratamento atuais.

REVISÃO DA LITERATURA

Marx e colaboradores, em 2005, avaliaram 119 casos de BRONJ e discutiram sobre diretrizes para determinar os fatores de risco, reconhecimento das lesões, prevenção e tratamento. O tratamento com bisfosfonatos é indicado para estabilizar a perda óssea causada pela osteoporose (inibindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos), para estabilizar a metástase cancerosa (principalmente de mama e próstata), tratar os defeitos da reabsorção óssea no mieloma múltiplo e corrigir a hipercalcemia severa. O objetivo do estudo foi revisar os possíveis mecanismos da BRONJ, delimitar estratégias para preveni-la, rever as opções de tratamento e reportar os resultados obtidos com os tratamentos. Para o estudo, 119 pacientes foram avaliados, para determinar o tipo, a dosagem e a duração do tratamento com bisfosfonatos, assim como o porquê da indicação, os achados atuais, as comorbidades e outros eventos que incitaram a exposição óssea. Noventa e sete pacientes foram avaliados durante 1 ano ou mais e suas respostas ao tratamento e resultados foram registrados. Quanto ao tipo de bisfosfonatos, 26% dos pacientes utilizavam pamidronato (I.V.), 40,5% zoledronato (I.V.), 30,2% inicialmente pamidronato (I.V.) e posteriormente zoledronato (I.V.) e 2,5% alendronato (V.O.). Os pacientes que receberam bisfosfonatos por via intravenosa eram portadores de metástases ósseas ou mieloma múltiplo. Os pacientes que receberam por via oral eram portadores de osteoporose. O tempo de indução para a exposição óssea foi de 14,3 meses para os pacientes que utilizaram pamidronato, 12,1 meses para aqueles que utilizaram pamidronato e mudaram para zoledronato, 9,4 meses para os que tomaram somente zoledronato e 3 anos para os que utilizaram o alendronato. As indicações para o uso de bisfosfonatos foram: 52,1% mieloma múltiplo, 42% metástase óssea devido ao câncer de mama, 3,4% metástase óssea devido ao câncer de próstata e 2,5% osteoporose. Dentre os pacientes com diagnóstico de BRONJ, 31,1% eram assintomáticos, 68,9% apresentaram lesões de osteonecrose e dor, 23,5% apresentaram mobilidade dentária e 17,6% observaram a presença de fístula em mucosa. Com relação à localização, 68,8% dos casos foram encontrados em mandíbula (principalmente região de molares), 27,7% em maxila e 4,2% apresentaram lesões em mandíbula e maxila. Dentre as comorbidades dentárias, a periodontite foi a mais comum (84% dos casos), seguida por cáries dentárias (28,6%), abscesso dentário (13,4%), 9,2% exposição de tórus mandibular. A exposição óssea ocorreu

de forma espontânea em 25,2% dos casos, apenas. Os outros 74,8% foram secundários a procedimentos traumáticos, como exodontias (37,8%), periodontite prévia (28,6%), cirurgia periodontal (11,2%), 3,4% (instalação de implante), 0,8% (cirurgia para apicectomia). A teoria mais aceita para explicar o mecanismo de ação dos bisfosfonatos é que a necrose é causada pela interrupção da remodelação óssea e formação óssea devido à inibição dos osteoclastos por esses fármacos. Os osteoblastos e osteócitos vivem por aproximadamente 150 dias. Se após sua morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam os fatores de crescimento, o ósteo torna-se acelular e necrótico. Os pequenos capilares que ficavam dentro do osso, tornam-se involuídos e o osso fica avascular. Um simples trauma na mucosa dessa região, ou uma cirurgia, causa a exposição desse osso que terá insucesso em ser reparado. A predileção da BRONJ pelos maxilares se dá pelo fato de essas regiões serem altamente vascularizadas em comparação aos outros ossos, devido ao alto “turnover” celular relacionado a alta atividade diária desses ossos e à presença de dentes (que diariamente apresentam remodelação ao redor do ligamento periodontal). Desta forma, a quantidade de bisfosfonatos que esses ossos recebem é muito maior que nos outros ossos do corpo humano e, associado ao fato de essa região poder apresentar doenças dentárias crônicas (como a periodontite) e uma fina camada de mucosa sobre o osso, essa condição é exclusivamente manifestada nos maxilares. No caso do tratamento da osteoporose, como os bisfosfonatos utilizados são menos potentes, eles restringem mais discretamente as funções dos osteoclastos. A prevalência de exposição óssea nesses casos não é significativa, a não ser em casos de acúmulo de altas doses desses bisfosfonatos em longas durações (10 anos de uso, aproximadamente). Desta forma, antes de iniciar um tratamento com bisfosfonatos, o paciente deve ser encaminhado com urgência para a avaliação e tratamento de um experiente cirurgião-dentista ou cirurgião buco-maxilo-facial. Nesta avaliação, deve-se realizar, ao menos, exame clínico cuidadoso, radiografia panorâmica e periapicais. O tratamento dentário prévio consiste em eliminar focos de infecção e prevenir a necessidade de procedimentos dentários invasivos em curto e médio prazo. Dentre eles, pode ser realizada a extração de dentes, cirurgia periodontal, tratamentos endodônticos, controle de cáries, restaurações dentárias e próteses. Esses pacientes não devem ser considerados como candidatos a implantes. Qualquer tratamento invasivo deve ser realizado pelo menos com 1 mês antes do início da terapia com

bisfosfonatos permitindo tempo suficiente para o reparo e cobertura da lesão. Quando necessário o tratamento dentário invasivo, deve-se utilizar profilaxia antibiótica com penicilina ou quinolonas e metronidazol ou eritromicina e metronidazol e o acompanhamento cada 4 meses é recomendado. Quando o paciente já estiver em tratamento com bisfosfonatos o paciente deve ser examinado cuidadosamente cada 4 meses. Deverá ser realizada profilaxia dentária, aplicação de flúor. Evitar extrações dentárias. Se algum dente se apresentar com destruição coronária, é preferível amputar a coroa que extrair. Se houver mobilidade grau I ou II, é preferível esplintar. Se houver mobilidade grau III, provavelmente a osteonecrose está envolvendo o elemento dentário em questão, sendo indicada a extração associada a tratamento antibiótico. Cirurgias eletivas são fortemente contra-indicadas para esses pacientes. As próteses devem ser examinadas nas áreas de compressão e fricção e reembasadores macios podem ser utilizados. Os autores discutem que o tratamento de escolha para os pacientes portadores de BRONJ é a terapêutica medicamentosa. Eles não recomendam a cirurgia ou debridamento pois relatam muitos casos de recorrência das lesões com aumento na extensão das mesmas, piora nos sintomas e fratura óssea). A câmara hiperbárica (muito utilizada no tratamento da osteorradionecrose) não apresenta efeito benéfico nas lesões de BRONJ, portanto não é indicada. O que os autores sugerem é que esses pacientes podem viver com algumas áreas de exposição óssea, sendo o objetivo do tratamento controlar a dor e limitar o aumento das lesões, por meio da prevenção de reinfecções. O tratamento é realizado com antibióticos (penicilina, metronidazol ou eritromicina – via oral) por tempo prolongado ou permanente, e enxaguatório com clorexidina 0,12%. Em casos de celulites, deve-se administrar antibiótico intra-venoso ampicilina 1g com clavulanato 500 mg ou, em casos de alergia, ciprofloxacino 500 mg (via oral). Os resultados desse estudo mostraram quanto a terapia adotada que 3,3% dos pacientes necessitaram de uma breve hospitalização devido a celulite e dor, que foram controladas com a medicação IV e irrigação; 9,9% dos pacientes apresentaram intermitentes episódios de dor que requereram adição de novos fármacos ou ajustes nas concentrações dos fármacos em uso; 90% dos pacientes permaneceram livres de dor, sem a necessidade de alterar seus medicamentos. Os 2 pacientes que apresentavam exposição da placa de titânio e fístula oro-cutânea de cirurgias realizadas previamente, permaneceram inalterados. Os autores expuseram que os dados apresentados nesse estudo tem a finalidade de direcionar

cada um desses grupos em tomar as medidas apropriadas para reconhecer os fatores de risco associados a essa complicação e os riscos do osso exposto, assim como mostrar alguns meios de prevenir e tratar a BRONJ. Discutiram que dada a meia vida de mais de 10 anos, o uso generalizado dos alendronatos para prevenir ou tratar início de osteoporose em mulheres relativamente jovens, com probabilidade de uso em longo prazo paralelamente à presença de doenças dentárias na sociedade, é um motivo para preocupação.

Vescovi e colaboradores em 2007 avaliaram o efeito do uso do laser Nd:YAG no tratamento da BRONJ, associado ou não ao tratamento cirúrgico. Para o estudo 19 pacientes foram distribuídos em 4 grupos de tratamento, de acordo com a severidade da lesão: G1: farmacoterapia, G2 (n=7): farmacoterapia + cirurgia, G3: farmacoterapia + laser, G4 (n=7): farmacoterapia + cirurgia + laser. A farmacoterapia consistia de amoxicilina 2g/dia e metronidazol 1g/dia durante 2 semanas. O laser utilizado foi o Nd:YAG (Fotona, Slovenia), com comprimento de onda 1064 nm, potencia 1,25 W, frequência 15 Hz, diâmetro da fibra 320 umin, aplicado 1 a 2 mm de distancia da lesão por 1 minuto, com 5 aplicações por sessão. Para a análise dos resultados foram considerados: se houve cobertura total da lesão ou se houve melhoras nos sintomas. No G2, 3 pacientes apresentaram cobertura total da lesão, 1 paciente relatou melhora somente em maxila, 1 paciente melhorou mas a fístula persistiu, 1 paciente continuou com dor, 1 não melhorou. No G4, 6 pacientes apresentaram cobertura total da lesão. O acompanhamento do tratamento ocorreu entre 4 a 9 meses. Discutiu-se que ainda há muita controvérsia no que diz respeito à bioestimulação dos tecidos por radiação a laser. Falta padronização dos parâmetros de tratamento, como o tipo de laser, potencia, frequência do pulso, fluência, tempo de aplicação, distancia entre a fonte e a lesão, diferenças histológicas entre os tecidos tratados. Diversos autores mostram aumento na velocidade das divisões celulares quando expostas a bioestimulação com laser. Alguns artigos evidenciaram os efeitos da bioestimulação a laser nos tecidos orais. Neiburger encontrou maiores taxas de reparo em retalhos gengivais tratados a laser. Tratamento a laser de bolsas periodontais e peri-implantites apresentaram melhoras. Fechamento de lesão buco-sinusal a laser também foi relatado. O tratamento da BRONJ ainda é discutido pois o manejo com farmacoterapia e cirurgia tradicional não tem demonstrado eficácia. Esse estudo preliminar sugere melhora considerável em pacientes tratados com bioestimulação a

laser em detrimento dos pacientes tratados somente com farmacoterapia ou com cirurgia tradicional.

Vescovi e colaboradores, em 2008 num breve relato de 72 pacientes tratados em sua instituição na Italia, compararam os resultados alcançados em lesões de BRONJ tratadas por meio de farmacoterapia, laser ou cirurgia (com o sem laser). Dos casos estudados, verificaram 70-82% de melhora nos casos abordados com tratamento cirúrgico (com ou sem a associação por laser), 35% de melhora nos casos tratados somente com laser e 0% de melhora nos casos abordados somente com farmacoterapia. Concluíram que, em sua experiência, uma abordagem inicial cirúrgica (possivelmente associada ao tratamento com laser) pode ser considerada mais eficaz do que a farmacoterapia no manejo dos pacientes com BRONJ.

Vescovi e colaboradores em 2008 avaliaram clinicamente o efeito da bioestimulação com o laser Nd:YAG em 28 pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos. Explanaram que esse tipo de problema tem sido descrito associado ao uso de bisfosfonatos sistêmicos, como o ácido zoledrônico, pamidronato e alendronato, que as características variam de uma simples fístula a áreas extensas de osso necrótico descoberto e que os sintomas mais comuns são dor, mal cheiro, presença de pus, perda de dentes, próteses mal-adaptadas, parestesias (quando há envolvimento do nervo alveolar inferior) e fraturas. Para o estudo 28 pacientes foram distribuídos em 4 grupos de tratamento: G1 (n=8): farmacoterapia, G2 (n=6): farmacoterapia + cirurgia convencional, G3 (n=6): farmacoterapia + laser com bioestimulação, G4 (n=8): farmacoterapia + cirurgia + laser com bioestimulação. Os critérios avaliados na interpretação dos resultados foram a severidade dos sintomas, presença de pus, cobertura do osso por tecido mole. Os grupos G3 e G4 somados apresentaram 9 pacientes que relataram cobertura completa da lesão (com ausência de sintomas) e 3 relataram melhora na sintomatologia, com controle de 4 a 7 meses pós-operatório. Concluíram que a terapia a laser tem potencial para melhorar o tratamento da BRONJ.

Angiero e colaboradores, em 2009, avaliaram uma nova técnica de tratamento para a BRONJ utilizando o laser Er:YAG. Os pesquisadores revisaram os prontuários de 49 pacientes tratados entre 2001-2008, classificados nos estágios 2 e 3. Dentre os pacientes, 19 foram tratados com farmacoterapia (amoxicilina 2g/dia + metronidazol 1g/dia + enxaguatório com clorexidina 0,2%, durante 2 semanas), 20 foram tratados com cirurgia radical e 10 pacientes foram tratados com ablação a laser Er:YAG + farmacoterapia. Explanaram que o primeiro caso de BRONJ foi relatado em 2002 pela Novartis, companhia farmacêutica que produz o ácido zoledrônico e que em 2009 havia cerca de 600 casos relatados. O risco aumenta após 2 anos de uso de bisfosfonatos. Diversos comprimentos de onda são utilizados para estimular o osso. O laser de baixa intensidade (como o He-Ne) atua bioestimulando as células; o Er:YAG age por ablação sem aquecimento do tecido adjacente, apresentando ainda efeito bactericida, desintoxicante e bioestimulante. O laser utilizado para o tratamento dos pacientes nesse estudo foi o Er:YAG (Fidelis Plus II, Fotona), no comprimento de onda 2,940 nm, potencia para ablação 200-250 mJ, 10 Hz, modo VSP, peça de mão R07-Ti, fibra 800 um com spray de água. Para a bioestimulação o laser foi calibrado para potência 50 mJ, 15 Hz, modo VSP, peça de mão R07-Ti, fibra 800 um, 60 segundos, 3 aplicações. Os critérios para avaliação dos resultados foram cobertura total do osso por tecido mole, reparo ósseo avaliado radiologicamente, melhora clínica. Dos 19 pacientes tratados farmacologicamente nenhum apresentou cobertura total da área necrótica, porém em 15 casos houve melhora nos sintomas. Dos 20 pacientes tratados cirurgicamente, nenhum foi bem sucedido; em todos os casos houve aumento da exposição óssea após a cirurgia e um caso evoluiu para fratura óssea. Dos 10 pacientes tratados com laser Er:YAG, 6 apresentaram remissão total de sinais e sintomas e 4 pacientes apresentaram melhora. Discutiram que, devido à ausência de tratamentos eficazes, deve-se focar na prevenção, assim como na eliminação de todos os focos de infecção na cavidade oral antes de se iniciar o tratamento com bisfosfonatos. De acordo com o presente estudo, em 60% dos casos o laser Er:YAG foi efetivo (graças as suas propriedades bioestimulatórias). Muitas questões permanecem em aberto, e ainda não há um protocolo de aplicação. Concluíram que a BRONJ é uma consequência do tratamento com a nova geração de bisfosfonatos, e que os dentistas precisam colocar em prática o cuidado profilático e tratamento dentário antes da administração dos bisfosfonatos, assim como o controle da higiene oral, diagnóstico precoce e prevenção de potenciais

consequências devastadoras. Outros estudos são necessários para determinar a terapia apropriada, incluindo o papel de novas cirurgias a laser para assegurar um protocolo de tratamento.

Em 2009, Ruggiero e colaboradores publicaram uma atualização da posição da AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) frente ao tratamento da BRONJ. Colocaram que a BRONJ afeta adversamente a qualidade de vida, causando morbidez significativa nos pacientes afetados. A posição da AAOMS foi publicada previamente em 2006 e atualizada nesse artigo desenvolvido por uma Força-Tarefa designada pelo Conselho de Administração, composta por clínicos com larga experiência em cuidar desses pacientes e por pesquisadores da área de ciências básicas. Essa atualização contém revisões para o diagnóstico e estadiamento, estratégias de tratamento, e destaca a situação atual da pesquisa básica. O objetivo dessa atualização é fornecer: 1) Perspectivas sobre o risco de desenvolver BRONJ e os riscos/benefícios dos bisfosfonatos para facilitar a decisão médico-paciente do uso desses medicamentos; 2) Orientação para os clínicos no diagnóstico diferencial da BRONJ em pacientes com história de tratamento por via intravenosa ou por via oral; 3) Orientação para os clínicos em possíveis medidas preventivas e tratamento dos pacientes com BRONJ de acordo com o presente estágio da doença. Indicações dos bisfosfonatos: a via intra-venosa é utilizada principalmente para pacientes portadores de câncer e a via oral para pacientes portadores de osteoporose, osteopenia e doença de Paget. Embora até o presente momento, não tenham sido observadas melhoras na sobrevivência dos pacientes cancerosos devido ao uso dos bisfosfonatos, estes apresentam efeito positivo na qualidade de vida desses pacientes, principalmente os que apresentam comprometimento do esqueleto. **Riscos:** o principal risco da terapia com bisfosfonatos, principalmente os administrados por via intra-venosa, é o desenvolvimento de lesões de necrose em maxila e mandíbula, que não cicatrizam em 8 semanas. **Causalidade:** uma associação entre o uso de bisfosfonatos por via intra-venosa e BRONJ pode ser hipotetizada a partir das seguintes observações: 1) correlação positiva entre a potência do bisfosfonato e o risco de desenvolver BRONJ, 2) correlação negativa entre a potência do bisfosfonatos e o tempo de exposição ao medicamento antes do surgimento da BRONJ, 3) correlação positiva entre o tempo de exposição ao bisfosfonatos e o

desenvolvimento da BRONJ. Porém o nível atual de evidência não suporta uma relação de causa e efeito entre a exposição ao bisfosfonatos e a necrose dos maxilares. Estudos epidemiológicos tem mostrado uma forte associação entre o uso mensal de bisfosfonatos IV e o desenvolvimento da BRONJ. A associação entre o uso oral e a BRONJ é muito mais difícil de estabelecer. **Diagnóstico diferencial:** 3 características devem estar presentes para que um paciente seja diagnosticado com BRONJ: 1) tratamento atual ou passado com bisfosfonatos, 2) persistência de osso exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas, 3) ausência de historia de radioterapia nos maxilares. **Incidência e fatores associados com o desenvolvimento da BRONJ:** a administração intravenosa de bisfosfonatos continua a ser o maior fator de risco para a BRONJ, com incidência entre 0,8 a 12%; estima-se que o risco para a administração por via oral seja entre 0,01 a 0,06%. Os estudos mostram que o risco é aumentado significativamente a partir de 3 anos de uso. **Fatores de risco:** os fatores de risco foram categorizados como características da droga, local, fatores demográficos, sistêmicos, genéticos ou preventivos. Dentre as *características da droga*, são consideradas a potência (zolendronato>pamidronato>BPs orais, onde a via intravenosa > via oral) e o tempo de exposição; dentre os *fatores locais*, consideram-se exodontias, instalação de implantes, cirurgia periapical, cirurgia periodontal com envolvimento ósseo, história prévia de periodontite. Estima-se que os esses fatores locais aumentem entre 5 a 21 vezes a chance de desenvolver BRONJ em paciente cancerosos. A incidência em mandíbula é maior que em maxila, numa proporção de 2:1. **Fatores demográficos e sistêmicos:** idade, raça (brancos), fatores sistêmicos e exposição ao tabaco são associados ao aumento do risco de BRONJ, enquanto sexo, malignidade e exposição ao álcool e a quimioterapia não apresentaram relação. **Fatores genéticos:** algumas perturbações genéticas como polimorfismos de nucleotídeos simples no citocromo P450-2C foram associadas ao aumento no risco de BRONJ entre os pacientes portadores de mieloma múltiplo, tratados com bisfosfonatos por via intravenosa. **Fatores preventivos:** a AAOMS recomenda que os pacientes façam acompanhamento e tratamento dentário antes do início da terapia com bisfosfonatos intravenosos e durante essa terapia. Estudos recentes tem sugerido que a redução da dose dos bisfosfonatos pode ser efetiva em reduzir o risco de BRONJ. **Estratégias de tratamento para pacientes tratados com bisfosfonatos: prevenção da BRONJ:** antes do tratamento com bisfosfonatos intravenosos, o paciente deve passar por exame oral,

remoção dos dentes com prognóstico ruim, realização de todos os procedimentos invasivos e ótima saúde periodontal deverá ser alcançada. No caso de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral, o risco para a BRONJ aumenta significativamente após 3 anos de uso da medicação. De uma forma geral, se as condições sistêmicas permitirem, o clínico pode suspender o uso de bisfosfonatos via oral 3 meses antes e 3 meses após de procedimentos odontológicos invasivos para diminuir o risco de BRONJ. **Objetivos do tratamento:** 1) prioridade e suporte no tratamento dos pacientes oncológicos que recebem bisfosfonatos IV, 2) controle de dor e de complicações esqueléticas em pacientes oncológicos, 3) preservação da qualidade de vida (reeducação, controle da dor, controle das infecções secundárias, prevenção da extensão das lesões e de surgimento de novas áreas de necrose). **Estratégias do tratamento:**a) para pacientes que irão iniciar o tratamento com bisfosfonatos IV: (o objetivo é minimizar o risco de desenvolver BRONJ) se as condições sistêmicas permitirem, iniciar o tratamento com bisfosfonatos somente após atingir um estágio de saúde dentária (exodontia de dentes com prognóstico ruim, profilaxia, controle das cáries, restaurações, substituição de próteses insatisfatórias, reembasamento de próteses; aguardar 14 a 21 dias para reparo dos tecidos após o tratamento); b) para pacientes assintomáticos que fazem uso de bisfosfonatos IV: manutenção de boa higiene bucal e cuidados com os dentes. Evitar procedimentos invasivos. Sepultar ou tratar endodonticamente as raízes de dentes cuja coroa não seja restaurável. Evitar instalação de implantes; c) para pacientes assintomáticos que fazem uso de bisfosfonatos por via oral: esses pacientes geralmente apresentam manifestações de necrose menos severas e respondem mais prontamente ao tratamento. As cirurgias dentoalveolares eletivas não parecem ser contraindicadas para esse grupo. É recomendado que os pacientes sejam adequadamente informados de um pequeno risco de comprometimento no reparo ósseo. O risco de BRONJ poderia estar associado ao tempo de tratamento superior a 3 anos; d) para pacientes que utilizam bisfosfonatos por via oral por menos de 3 anos e não apresentam fatores de risco clínicos: não são necessárias alterações ou atraso na cirurgia, ou outros procedimentos odontológicos planejados. Se implantes foram planejados, um termo de consentimento deverá ser fornecido, relatando a possibilidade de osteonecrose dos maxilares ou perda dos implantes, caso o paciente continue a tomar bisfosfonatos. Agendar retornos regulares. Contatar o médico que prescreveu os bisfosfonatos orais e sugerir o

monitoramento desses pacientes ou doses alternadas do medicamento, intervalos do tratamento ou uma alternativa ao tratamento; e) para pacientes que utilizam bisfosfonatos por via oral por menos de 3 anos e também fazem uso de corticosteroides: os corticosteroides podem aumentar o risco de desenvolvimento da BRONJ. Portanto, deve-se contatar o médico para considerar a descontinuação dos bisfosfonatos por 3 meses antes da cirurgia oral, caso as condições sistêmicas permitam. O bisfosfonato deve ser interrompido até que o reparo tenha ocorrido; f) para pacientes que utilizam bisfosfonatos por via oral por mais de 3 anos com ou sem uso concomitante de prednisona ou outra medicação esteroidal: contatar o médico para considerar a descontinuação dos bisfosfonatos por 3 meses antes da cirurgia oral, caso as condições sistêmicas permitam. O bisfosfonato deve ser interrompido até que o reparo ósseo tenha ocorrido; g) para pacientes com BRONJ: os objetivos do tratamento tornam-se eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea. Esses pacientes respondem com menor previsibilidade ao tratamento cirúrgico. É difícil se estabelecer uma margem da lesão até osso sadio, pois todo o osso foi exposto à medicação. Desta forma o tratamento cirúrgico deve ser atrasado quando possível e reservado ao estágio III da doença. O potencial para o fracasso das reconstruções devido à exposição aos bisfosfonatos deve ser reconhecido pelo clínico e pelo paciente. **Estadiamento:**a) pacientes em risco: ausência de osso necrótico aparente em pacientes assintomáticos que fazem uso de bisfosfonatos; b) Estágio 0: pacientes sem evidências clínicas de osso necrótico, mas que apresentam sintomas não específicos ou achados clínicos e radiográficos, incluindo sintomas (odontalgia, aborrecimento, sinusite, alteração da função neurosensorial, perda de dentes sem explicação periodontal, fístula sem associação com necrose pulpar ou cáries, perda óssea alveolar não relacionada a periodontite, espessamento do ligamento periodontal, estreitamento do canal do nervo alveolar inferior). Esses sintomas não específicos também podem ocorrer em pacientes dos Estágios I, II ou III; c) Estágio I: exposição de osso necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção; d) Estágio II: exposição de osso necrótico em pacientes com dor e evidência clínica de infecção; e) Estágio III: exposição de osso necrótico em pacientes com dor, infecção e mais um dos seguintes: osso necrótico exposto além da região do osso alveolar, fratura patológica, fístula extra oral, comunicação oral/nasal, osteólise que se estende à borda inferior da mandíbula ou assoalho sinusal. **Estratégias de tratamento:**a)

pacientes em risco: não requerem tratamento. Devem apenas ser informados dos riscos de desenvolver BRONJ, assim como dos sinais e sintomas da doença; b) Estágio 0: providenciar tratamento sintomático e tratar outros fatores locais, como cáries e doença periodontal. Para o tratamento sistêmico poderá ser utilizada medicação para dor crônica e controle da infecção com antibióticos, quando indicada; c) Estágio I: prescrever enxaguatório microbiano, como a clorexidina 0,12%. Não é indicado o tratamento cirúrgico; d) Estágio II: prescrever enxaguatório microbiano e antibioticoterapia. Em casos refratários pode-se utilizar antibióticos em longo prazo ou antibiótico por via intravenosa; e) Estágio III: tratamento cirúrgico (debridamento, ressecção), combinado com antibioticoterapia.

Descontinuação da terapia com bisfosfonatos:Bisfosfonatos por via intravenosa: pacientes oncológicos os utilizam para controlar a dor óssea e a incidência de fraturas patológicas. A descontinuação dos bisfosfonatos IV não oferece benefícios em curto prazo. Porém, se as condições sistêmicas permitirem, por determinação do oncologista, a descontinuação em longo prazo pode ser benéfica em estabilizar os sítios de BRONJ, reduzindo o risco de surgimento de novas lesões e reduzindo os sintomas clínicos. Bisfosfonatos por via oral: a descontinuação dos bisfosfonatos por via oral em pacientes com BRONJ tem sido associada à melhora gradual da doença. A interrupção por 6 a 12 meses pode resultar em regressão espontânea da lesão após o debridamento cirúrgico. Se as condições sistêmicas permitirem, por determinação e aceitação pelo médico e pelo paciente, o uso dos bisfosfonatos pode ser modificado ou interrompido.

Stübinger e colaboradores realizaram, em 2009, um relato preliminar sobre o tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos por meio da ablação com uso de laser Er:YAG. Para o estudo 8 pacientes portadores de câncer, em uso de bisfosfonatos por via intravenosa, apresentavam 10 lesões de osteonecrose. Essas lesões foram tratadas exclusivamente com laser Er:YAG com pulso quadrado variável (VSP). O laser foi aplicado com um pulso de energia de 1000 mJ, duração do pulso 300 microssegundos e frequência de 12 Hz (densidade energética 157 J/cm²). O tamanho do ponto era 0,9 mm e a distância entre a ponta e a lesão era de 10 mm. Como resultados obtiveram reparo pós-operatório sem complicações e completa cobertura do osso com tecido mole em até 4 semanas. Concluíram que a técnica de ablação com laser Er:YAG de pulso variável permitiu

resultados promissores sem comprometer o reparo das feridas, sendo um tratamento seguro e confiável para a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos.

Vescovi e colaboradores em 2010 realizaram uma abordagem cirúrgica com laser Er:YAG no tratamento das osteonecroses dos maxilares em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos. Observaram que a osteonecrose dos maxilares em paciente sobtratamento com bisfosfonatos tem sido reportada com aumentada frequência na literatura nos últimos 4 anos e que o tratamento ainda é um dilema. Foram avaliados 91 pacientes afetados pela BRONJ e 55 sítios foram selecionados para este estudo, distribuídos entre 4 grupos de tratamento a seguir: G1 (n=13): farmacoterapia (amoxicilina 1g 3x/dia+ metronidazol 250mg 2x/dia) por no mínimo 2 semanas; G2 (n=17): farmacoterapia + ciclos de LLLT (Nd:YAG laser 1,064 nm 1x/semana, no mínimo 2 semanas); G3 (n=13): cirurgia convencional (sequestromia / debridamento / corticotomia); G4 (n=12): cirurgia com Er:YAG laser (2,940 nm) em associação com LLLT. O sucesso clínico avaliado em 3 meses e foi classificado como (a) cobertura total com tecido mole e ausência de sinais e sintomas ou (b) transição para um estágio menor (utilizada a classificação de Ruggiero et al.). Todos os sítios do G4 apresentaram melhora clínica (100%) e 87,5% apresentaram cobertura total com tecido mole. Provavelmente esse resultado se deu à alta afinidade do Er:YAG laser à hidroxiapatita e água, estimulando tanto o tecido ósseo quanto o tecido mole. Dentre as vantagens do Er:YAG laser foram citadas o fato de ser conservadora, pois vaporiza o osso necrótico até alcançar o osso sadio, apresenta efeito bactericida, possível efeito bioestimulatório (acelera o reparo dos tecidos). Concluíram que a técnica cirúrgica com Er:YAG laser, combinada com LLLT poderia ser considerada mais eficiente que a farmacoterapia ou outras técnicas convencionais.

Vescovi e Nammour, em 2010, realizaram uma revisão crítica sobre as lesões osteonecroticas dos maxilares relacionadas ao uso de bisfosfonatos (BRONJ). Explanaram que BRONJ são lesões de osso exposto que não cicatrizam em até 8 semanas, em pacientes que estão em tratamento ou receberam bisfosfonatos. Relataram que o risco de BRONJ devido ao tratamento por via oral é baixo (0,01 a 0,04%), e que riscos mais altos são

encontrados no tratamento por via intravenosa (0,08 a 12%). O tratamento da BRONJ é um dilema, onde nenhum tratamento efetivo foi desenvolvido e a interrupção do uso dos bisfosfonatos não parece ser benéfica. Para os estágios I e II de Ruggiero, o tratamento tem sido realizado com o uso de enxaguatórios bucais antimicrobianos em combinação com antibióticos sistêmicos (penicilina, metronidazol, quinolonas, clindamicina, doxiciclina e eritromicina). Em alguns casos do estágio II pode-se realizar debridamento das lesões, quando não há resposta à medicação. Para o estágio III, utiliza-se o tratamento cirúrgico e farmacológico. Outros tratamentos foram discutidos, como a câmara hiperbárica, a ozônio-terapia e o laser de baixa intensidade. Os efeitos da câmara hiperbárica ainda são nebulosos, mas parecem ser benéficos quando associada à suspensão do uso dos bisfosfonatos. A ozônio-terapia pode ser utilizada no manejo das lesões de necrose ou nos sítios de exodontias (durante e após a extração) no intuito de estimular a proliferação celular e o reparo do tecido mole. O laser de baixa intensidade (LLLT) tem sido reportado na literatura atuando na melhora do processo de reparo, no aumento da matriz inorgânica, na estimulação das células ósseas, sistema vascular e linfático. O laser pode ser utilizado para a cirurgia, vaporizando o osso necrótico. O laser Er:YAG é bactericida, bioestimulante, possui alta afinidade por água e hidroxiapatita (sendo efetivo tanto em tecido mole quanto em tecido ósseo) e acelera o processo de reparo de tecido mole e tecido ósseo. Concluíram que estudos prospectivos são necessários para estabelecer a eficácia dos tratamentos para diminuir a incidência da BRONJ e que o laser parece ser um tipo de tratamento promissor, sendo seguro, bem tolerado e pouco invasivo (principalmente nos estágios iniciais da doença).

Em 2011 Romeo e colaboradores, num estudo preliminar, observaram o controle da dor em pacientes com BRONJ tratados com terapia a laser de baixa intensidade. Os autores explanaram que a dor é a reclamação mais frequente entre os pacientes portadores da BRONJ, e o tratamento convencional com analgésicos não apresenta sucesso. Lasers tem se mostrado eficientes para a remoção de osso necrótico e tem apresentado resultados promissores no controle da dor. Porém, é imprescindível que o controle dos sintomas seja realizado juntamente com um reforço educativo, controlando infecções secundárias, limitando a extensão das lesões e prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose.

Para o estudo, 12 pacientes foram pré-selecionados (4 portadores de mieloma múltiplo, 7 portadores de metástases ósseas, 1 portador de osteoporose) e destes, somente os 7 pacientes que apresentavam reclamação de dor foram recrutados para o protocolo de tratamento com LLLT. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e questionário sobre a histórica médica e dentária. A extensão das lesões também foi avaliada por exames radiográficos ou tomográficos. A maioria das lesões estava em mandíbula (10/11), somente 1 em maxila. As condições orais foram cuidadosamente controladas por: (a) regularização de áreas pontiagudas do osso necrótico exposto; (b) regularização de áreas pontiagudas de raízes residuais; (c) tratamento endodôntico de raízes residuais; (d) enxagues das áreas de osteonecrose com soluções salinas tamponadas; (e) aplicação de gaze com iodofórmio sobre a osteonecrose; (f) instruções de higiene oral e cuidados. Enxaguetórios bucais com clorexidina 0,2% foram prescritos para as 2 primeiras semanas, 3x/dia; e para as demais semanas a concentração de clorexidina abaixou para 0,12%. Amoxicilina e ácido clavulânico foram prescritos (1g 12/12h, 12 dias) para os casos com sinais de infecção (inchaço, exsudatos). O acompanhamento clínico era realizado mensalmente nos primeiros 6 meses e posteriormente a cada 3 meses. No total, nove sessões de LLLT foram aplicadas em cada paciente (3 dias por semana, durante 2 semanas). Foi utilizado um laser de duplo diodo (Lumix; FISIOLINE, Verduno, Cuneo, Italy), emitindo simultaneamente o comprimento de onda de 650 nm e de 904-910 nm. O GaAs infravermelho foi utilizado com emissão super-pulso, de acordo com a programação para “necrose” no aparelho (50 Hz, pico de potência na abertura 45W, média de potência 500 mW, duração do pulso 200 ns), sendo o diâmetro do ponto 8mm numa distancia de 1 cm da superfície da lesão. A intensidade da dor foi registrada segundo uma escala de classificação (NRS), onde os pacientes utilizaram cores e números para relatar a maior e menor dor experimentada. Ao final de 6 meses, todos os pacientes que receberam LLLT relataram redução da dor. Discutiram que o tratamento da BRONJ ainda é controverso principalmente por haver pouco conhecimento sobre os efeitos dos bisfosfonatos. A melhora da qualidade de vida, incluindo o controle da dor, é importante, pois esses pacientes geralmente são comprometidos clinicamente devido à patologia principal que os afeta. O protocolo conservativo associado à aplicação de LLLT reduzem a dor percebida pelos pacientes, sendo indicados para os pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia, como os que

apresentam saúde debilitada. É muito difícil identificar o montante de energia necessário para cada caso e individualizar a dose. Acredita-se que o efeito analgésico dos LLLTs seja devido a um aumento local na produção de endorfinas, levando a redução da dor e o efeito antiinflamatório seja devido a uma melhora na ação dos macrófagos e conseqüente redução do edema local. Os autores concluíram que o LLLT é um recurso bem recebido pelos pacientes por seu alto grau de resolução e ausência de efeitos adversos. O LLLT sozinho não é uma terapia de cura, mas é útil no manejo da dor associada a BRONJ e pode diminuir a necessidade do uso de fármacos antiinflamatórios. O LLLT é também uma alternativa paliativa para os casos onde a cirurgia tradicional não é indicada. Concluíram ainda que outros estudos são necessários com um número maior de pacientes, para que melhor se entenda os efeitos e eficácia do LLLT no tratamento da BRONJ.

Em 2011, Atalay e colaboradores discutiram sobre o tratamento das lesões de osteonecrose relacionadas ao uso de bisfosfonatos, por meio de cirurgia convencional ou cirurgia assistida por laser. Explanaram que os bisfosfonatos são utilizados para o tratamento de diversas doenças, como câncer, doença de Paget's, osteoporose, hipercalcemia e outras doenças esqueléticas, e que seu mecanismo de ação se dá pela redução das funções dos osteoclastos, resultando em reabsorção óssea. Discutiram ainda não haver consenso nesse tema. O objetivo desse estudo foi comparar os efeitos da cirurgia a laser com bioestimulação e a cirurgia convencional no tratamento das osteonecrose provocada por bisfosfonatos. Foram avaliados 20 pacientes em tratamento para câncer de pulmão, próstata e mama, que utilizavam bisfosfonato intravenoso e desenvolveram necrose após uma simples exodontia ou espontaneamente. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de tratamento (n=10), onde G1: farmacoterapia + cirurgia convencional e G2: farmacoterapia + cirurgia a laser com bioestimulação. As lesões foram avaliadas por meio da eletro-químico-luminescência. O laser cirúrgico, para a remoção das lesões necróticas e tecido de granulação, foi o Er:YAG (Fotona Fidelis Plus II Combine laser equipment, Slovenia), com pulso muito longo (VLP, 200 mJ, 20 Hz), utilizando uma ponta de fibra com 1,3 mm de diâmetro e 12 mm de comprimento. Para a bioestimulação foi utilizado o laser de baixa intensidade Nd:YAG (Fotona-Slovenia). A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) foi aplicada nos tecidos numa distância de 4 cm, durante 1 minuto, com uma ponta

em fibra R24 950 um, pulso longo (LP), 0,25W, 10 Hz potência/cm². A densidade energética nessas condições foi calculada para atingir 6,25 J/cm². O resultado do tratamento foi avaliado em “reparo completo “ ou “reparo incompleto”. Nesse estudo não houve diferenças significativas entre os tratamentos. Concluíram que a avaliação dentária prévia ao uso de bisfosfonatos é um fator importante na prevenção da osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos e que outros estudos com maiores amostras são necessários para aumentar o conhecimento no estabelecimento de protocolos de tratamento.

Martins e colaboradores avaliaram num estudo preliminar, em 2012, se a associação de laser fototerapia e PRP melhoraria o reparo de lesões de osteonecrose dos maxilares (BRONJ) em pacientes com câncer. Para o estudo, 22 pacientes em uso de bisfosfonatos para tratamento de câncer foram distribuídos em 3 grupos de tratamento: G1 (n=3): farmacoterapia; G2 (n=5): farmacoterapia + tratamento cirúrgico; G3 (n=14): farmacoterapia + tratamento cirúrgico com PRP + laser fototerapia. Foi utilizado o laser de diodo (InGaAlP, 660 nm), pontual e em contato com a lesão, 40 mW, tamanho da ponta 0,042 cm², 6 J/cm² durante 6 segundos, com energia total de 0,24 J por ponto. Observou-se que a maioria das lesões de BRONJ ocorreram em mandíbula (77%) após extrações dentárias (55%) e em mulheres (72%). Os resultados foram avaliados 1 mês após o início do tratamento e as lesões foram classificadas entre “com exposição de osso” ou “ sem exposição de osso”. Após os tratamentos, 86% dos pacientes do G3 apresentaram melhora no reparo, onde a lesão passou a ser completamente coberta por tecido mole (sem exposição de osso). No G1 não houve melhora (0% de reparo). No G2 houve 40% de lesões que evoluíram para sem exposição de osso. Concluíram que, embora sejam necessários outros estudos com maior amostragem, esse estudo preliminar sugere uma melhora significativa das lesões de BRONJ com o tratamento realizado com cirurgia, PRP e laser fototerapia.

Vescovi e colaboradores em 2012 realizaram uma análise retrospectiva de 101 sítios de osteonecroses relacionadas ao uso de bisfosfonatos (BRONJ) tratadas por meio de cirurgia assistida por laser. O objetivo foi comparar os métodos cirúrgico e não cirúrgico no tratamento da BRONJ e a possível utilidade dos lasers Nd:YAG e Er:YAG. Para o estudo foram

avaliados 128 pacientes afetados pela BRONJ (33 homens e 95 mulheres; sendo 105 portadores de câncer e 23 portadores de osteoporose). Os 101 sítios foram distribuídos entre 4 grupos de tratamento: G1 (n=12): farmacoterapia; G2 (n=27): farmacoterapia + LLLT; G3 (n=17): farmacoterapia + cirurgia; G4 (n=45): farmacoterapia + cirurgia assistida por laser + LLLT. Foi utilizada a classificação de Ruggiero et al. para a interpretação dos resultados, onde a transição de um estágio para um menor foi considerada sucesso do tratamento. Os resultados de melhora clínica foram alcançados da seguinte forma: G1 apresentou 25%, G2 apresentou 66%, G3 apresentou 53% e G4 apresentou 89%. Concluíram que a porcentagem de melhora obtida no G4 foi significativamente maior que a obtida nos demais grupos avaliados.

Luomanen e Alaluusua em 2012 apresentaram um caso clínico de uma paciente de 59 anos, medicada há 4 anos com alendronato via oral, devido a ocorrência de osteoporose e há 6 meses com ácido zoledronico intra venoso quando foi diagnosticada com mieloma múltiplo. A paciente apresentava lesões características de afta mas que não cicatrizavam em 8 semanas. Foi então diagnosticada como portadora de BRONJ (estágio 1 de Ruggiero et al.). O tratamento foi realizado com 9 aplicações de laser de alta intensidade Nd:YAG (Fotona, Slovenia. 1064 nm, 1,25 W potência, 15 Hz frequência, 320 um diâmetro da fibra, 1-2 mm distância da lesão) distribuídas em 6 meses de tratamento (sendo espaçadas entre 1 a 6 semanas). Na 5ª sessão observou-se completa cobertura da lesão por tecido mole. Quatro outras sessões foram realizadas até completar o tempo pré-estabelecido de 6 meses de tratamento. Não houve recorrência das lesões ou de sintomas após 12 meses do tratamento finalizado. Esclareceram que pacientes em tratamento com bisfosfonatos intra venoso e com história prévia de periodontite ou inflamações dentárias, submetidos a cirurgia bucal tem 7 vezes mais chances de desenvolverem BRONJ. Desta forma, deve-se realizar tratamento preventivo, com remoção dos dentes condenados, tratamento periodontal preventivo antes de iniciar a medicação. Discutiram sobre os efeitos do laser Nd:YAG, dentre eles a estimulação da proliferação de vasos sanguíneos e linfáticos, aumento na atividade de células com afinidade por osteoblastos que estimulam a formação óssea e aumentam a mineralização do osso neoformado e efeito anti-microbiano. Sugeriram que

ainda é necessário padronizar os parâmetros de uso dos lasers para o tratamento das BRONJ e que os mecanismos pelos quais os lasers afetam o osso ainda necessitam ser esclarecidos. Concluíram que, como as feridas de BRONJ muito raramente são reparadas espontaneamente, a terapia associada ao uso do laser apresentou sucesso.

Num estudo publicado em 2012, Vescovi e colaboradores avaliaram 190 pacientes atendidos entre 2004 e 2011, diagnosticados com BRONJ devido a tratamentos para câncer ou osteoporose. Discutiram que o tratamento para a BRONJ é um dilema, já que não há evidências de tratamento com bons resultados em longo prazo e que, portanto, os objetivos principais do tratamento tornam-se a redução da dor, o controle da infecção e a redução da progressão da doença (preferencialmente com o reparo total da lesão). Dos 190 pacientes, 138 eram mulheres, 62 portadores de mieloma múltiplo, 85 portadores de metástases ósseas e 43 portadores de osteoporose, sendo a média de idade 67,3 anos. A duração média da BRONJ no momento do diagnóstico era de 26 ± 20 meses para pacientes portadores de câncer e de 90 ± 40 meses para pacientes com osteoporose. Com relação ao local afetado, 63,2% apresentaram envolvimento mandibular, 27,9% apresentaram envolvimento maxilar e 8,9% dos pacientes apresentaram lesões em mandíbula e maxila. Com relação ao estadiamento, 18% pertenciam ao Estágio I, 66% ao Estágio II e 16% ao Estágio III. Todos os pacientes realizaram radiografia panorâmica e tomografia para avaliação e controle das lesões. O tratamento cirúrgico foi indicado após 3 ciclos de tratamento com antibióticos sem sucesso (sem estabilização ou melhora). Os sítios de BRONJ foram distribuídos em 5 grupos de tratamento: G1: Farmacoterapia (amoxicilina 1 g 2x/dia com metronidazol 250 mg 2x/dia, durante 2 semanas); G2: Farmacoterapia + LLLT (Nd: YAG desfocado, 2 mm distancia, 1064 nm, 1,25 W potência, 15 Hz frequência, pulso muito curto, fibra de 320 um, 5 aplicações de 1 minuto); G3: Farmacoterapia + cirurgia convencional (bisturi e brocas rotatórias); G4: Farmacoterapia + cirurgia convencional + LLLT; G5: Farmacoterapia + cirurgia a laser Er: YAG + LLLT. O tratamento não cirúrgico levou a melhora dos sintomas em 50,7% e cobertura total com tecido mole em 27,5% dos casos. Enquanto o tratamento cirúrgico proporcionou 86,6% de melhora e 80,41% de cobertura total. Pacientes não cancerosos (osteoporóticos) relataram melhora em 81,5% e cobertura total em 71,5% dos casos; pacientes cancerosos apresentaram melhora em 68,75% e cobertura total em 53,9% dos casos. Para os pacientes

não cancerosos, notou-se resultado estatisticamente significativo entre G2 e G1, evidenciando efeito positivo do LLLT, e entre G1+G2 e G3+G4+G5, evidenciando efeito positivo do tratamento cirúrgico. Dentre os pacientes cancerosos, observou-se resultado estatisticamente significativo entre G1 e G2, evidenciando efeito positivo com o LLLT, entre G1+G2 e G3+G4+G5, mostrando efeito positivo do tratamento cirúrgico, e entre G4+G5 e G3, evidenciando efeito positivo da cirurgia assistida por laser Er:YAG. De uma forma geral, houve diferença significativa para cobertura total das lesões quando realizadas técnicas cirúrgicas. Os autores discutiram que a cirurgia a laser com Er:YAG e a bioestimulação com LLLT são uma boa escolha de tratamento para a BRONJ, especialmente por seus efeitos antibacterianos e bioestimulantes, que podem proporcionar a cobertura total das lesões e diminuir o componente infeccioso, reduzindo os sintomas e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes. Dentre as vantagens do Er:YAG, destacam-se o corte preciso e limpo, com mínimo trauma aos tecidos adjacentes, produzindo superfície favorável a aderência celular. Com relação a cirurgia convencional, que varia de acordo com a característica da lesão, pode variar de uma simples curetagem para o debridamento da área necrótica à sequestromia para ressecção de amplas porções de osso. O sangramento proporcionado pela exposição do osso saudável ajudaria na futura revascularização. A farmacoterapia isoladamente induziria apenas à melhora dos sintomas da BRONJ. O laser de baixa intensidade (LLLT) induz às melhoras nos sintomas da BRONJ, como redução da inflamação e da dor, sugerindo que esse método pode ser útil, especialmente nos casos onde não é possível o tratamento cirúrgico. Os autores sugeriram que a combinação entre os diferentes tipos de tratamento leva a melhores resultados, para ambos os grupos de pacientes. Concluíram que a combinação entre a cirurgia assistida por laser Er:YAG e o LLLT, para o tratamento da BRONJ, poderia ser considerada como mais eficiente em comparação à farmacoterapia isolada, para o tratamento da doença e para a qualidade de vida desses pacientes.

DISCUSSÃO

A teoria mais aceita para explicar as lesões de BRONJ é a de que, devido à alta vascularização e alto “turnover” dos maxilares, a concentração de bisfosfonatos é maior se comparada aos demais ossos do corpo (Marx et al., 2005). Esse mecanismo quando exposto aos bisfosfonatos e associado a fatores locais como doenças dentárias crônicas e invasivas e uma fina camada de mucosa facilitam a instalação dessa situação definida como BRONJ (Marx et al., 2005). Acredita-se que a exposição óssea ocorra pois os osteoblastos e osteócitos têm um ciclo de vida de aproximadamente 150 dias. Se após a morte dessas células, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, liberando fatores de crescimento para a formação de novo tecido ósseo, o ósteo torna-se acelular e necrótico. Os capilares sanguíneos tornam-se involuídos e o osso avascular. Nessa etapa, qualquer ferimento na mucosa, ou procedimento cirúrgico, faz com que esse osso seja exposto e propenso a falhar no reparo tecidual (Marx et al., 2005), podendo dar início à BRONJ.

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos e sua consequência nos tecidos humanos nos deixa claro o porquê da dificuldade em se ter sucesso no reparo das lesões de BRONJ. Como reparar uma lesão onde os tecidos que a circundam estão necróticos? Tanto o tratamento cirúrgico quanto o medicamentoso requerem uma resposta celular dos tecidos envolvidos, para que possa haver o reparo da lesão. Porém, se os capilares estão involuídos e as células não alcançam a região, isso se torna muito difícil. Agravantes como a dor intensa e o aumento da extensão das lesões necróticas deixam o tratamento ainda mais frustrante, pois pioram a qualidade de vida desses pacientes. Deve-se lembrar ainda que a BRONJ é uma complicação devido ao uso de bisfosfonatos, que foram indicados para o tratamento de uma doença primária, que por si só já é debilitante, como metástases ósseas, mieloma múltiplo ou osteoporose. Os pacientes portadores de osteoporose, geralmente utilizam a medicação por via oral, que é menos potente, restringindo menos severamente as funções dos osteoclastos e, portanto, demorando mais para apresentar o início dos sintomas (Marx et al., 2005), em torno de 90 meses (Vescovi et al., 2012). Considera-se um prazo de 3 anos para que os pacientes que utilizam a medicação por via oral apresentem maior risco de desenvolver BRONJ (Marx et al., 2005, Ruggiero et al., 2009). Os portadores de câncer ou mieloma fazem uso de bisfosfonatos por via intravenosa, que é 5 a 10 vezes mais potente

que os bisfosfonatos por via oral (Ruggiero et al., 2009), apresentando os primeiros sintomas de BRONJ em média com 26 meses de uso da medicação (Vescovi et al., 2012). Nesse contexto, o desenvolvimento de técnicas que possa melhorar a eficiência do tratamento da BRONJ e, portanto, a qualidade de vida desses pacientes é de suma importância. Em 2009, quando a AAOMS atualizou seus parâmetros para o manejo da BRONJ, havia somente 2 opções de intervenção para a melhora das lesões e sintomas, que eram o tratamento medicamentoso ou a cirurgia convencional. Essas opções eram combinadas entre si, dependendo no estadiamento da doença (Ruggiero et al., 2009). Porém, devido à situação necrótica dos tecidos adjacentes às lesões, o tratamento apresentava baixa previsibilidade e poucas chances de cura. Marx et al., em 2005, em uma das publicações iniciais sobre o tema, propuseram o controle dos sintomas da BRONJ principalmente com medicamentos. Consideraram a cirurgia “contra-produtiva” – devido ao alto grau de lesões recorrentes, piora dos sintomas ou fraturas – devendo ser indicada apenas em último caso, e aceitando a presença constante das lesões como uma limitação da doença que deveria apenas ser controlada. Sugeriram que o tratamento deveria apenas controlar a dor, as infecções recorrentes e o aumento das lesões, e que o paciente poderia viver com algumas áreas de exposição óssea (Marx et al., 2009). Porém, essa limitação representava um desconforto significativo para os pacientes portadores do problema. Desde então, diversos estudos propondo tratamentos alternativos foram publicados, visando aumentar a eficácia e a previsibilidade do tratamento das lesões de BRONJ. Os lasers de alta e baixa potência têm demonstrado resultados valiosos na melhora e no reparo dessas lesões (Vescoviet al., 2007, Vescovi et al., 2008, Angiero et al., 2009, Stubinger et al., 2009, Vescovi et al., 2010, Romeo et al., 2011, Atalay et al., 2011, Martins et al., 2011, Vescovi et al., 2012, Luomanen&Alaluusua, 2012, Vescovi et al., 2012). O laser Er:YAG, de alta potência, demonstrou alta afinidade pelos tecidos ósseo e mole, proporcionando uma ablação óssea precisa e limpa, com mínimo trauma e sem aquecimento dos tecidos adjacentes, produzindo uma superfície favorável à aderência celular (Vescovi et al., 2012), além de apresentar efeito bactericida, desintoxicante e bioestimulante (Angiero et al., 2009, Vescoviet al., 2012). Todos os trabalhos publicados que utilizaram o laser Er:YAG para a realização da cirurgia, em comparação com a técnica cirúrgica convencional, apresentaram resultados positivos (Angiero et al., 2009, Stubinger et al., 2009, Vescovi et al., 2010, Atalay et al., 2011,

Vescoviet al., 2012, Vescovi et al., 2012), sendo esses a melhora dos sintomas ou a cobertura total da lesão por tecido molde saudável. A terapia à laser de baixa potência (LLLT) apresentou um efeito muito interessante no que diz respeito à bioestimulação e ao efeito antimicrobiano, prevenindo a progressão das lesões e proporcionando diminuição da dor (Vescovi et al., 2007, Vescovi et al., 2008, Romeo et al., 2011, Atalay et al., 2011, Martins et al., 2011, Vescovi et al., 2012, Luomanen&Alaluusua, 2012, Vescovi et al., 2012). Para os pacientes portadores de câncer, o efeito do laser no manejo das lesões é ainda mais significativo. Num estudo de Vescoviet al., em 2012, numa amostra de 31 lesões em pacientes cancerosos, 96,8% relataram melhora e 90,3% apresentaram cobertura total das lesões, quando operadas a laser (Er:YAG) e bioestimuladas com LLLT. Ao passo que das 34 lesões operadas por cirurgia convencional e bioestimuladas com LLLT, 82,3% relataram melhora e 70,6% apresentaram cobertura total da lesão e dos 13 pacientes operados de modo convencional, sem uso de lasers, apenas 53,8% apresentaram melhora e 53,8% cobertura total da lesão. Nesse mesmo estudo de Vescoviet al., 2012, os pacientes que apresentaram lesões de BRONJ tratados apenas com medicamentos apresentaram 30% de melhora e 20% de cobertura total, e os pacientes tratados com medicamentos e LLLT apresentaram 100% de melhora e 55,5% de cobertura total das lesões. Os demais tratamentos cirúrgicos, convencional ou a laser, combinados com medicamentos ou LLLT apresentaram 100% de melhora e de cobertura total das lesões. Esses dados se confirmam em diversos trabalhos (Vescoviet al., 2007, Vescovi et al., 2008, Angiero et al., 2009, Stubinger et al., 2009, Vescovi et al., 2010, Romeo et al., 2011, Atalay et al., 2011, Martins et al., 2011, Vescovi et al., 2012, Luomanen&Alaluusua, 2012, Vescovi et al., 2012) e sugerem a importância do uso do laser, principalmente dentre os usuários de bisfosfonatos por via oral, no tratamento da BRONJ e na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

O estudo da BRONJ é relativamente recente, iniciou-se em 2003 (Marx et al., 2005). Ainda há muito que se descobrir e se discutir. Os mecanismos de ação dos lasers na evolução das lesões precisam ser mais bem esclarecidos (Luomanen&Alaluusua, 2012), para a determinação de parâmetros de tratamento mais previsíveis. A indicação dos bisfosfonatos em longo prazo, principalmente para os pacientes portadores de osteoporose, precisa ser criteriosa, pois não se sabe ainda qual será o futuro dessa doença e nem como manejá-la de forma satisfatória.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os lasers de alta e de baixa potência são aliados importantes na melhora dos sintomas da BRONJ, ajudando a aumentar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Porém mais estudos são necessários para estabelecer parâmetros de tratamento mais previsíveis e para rever o uso em longo prazo dos bisfosfonatos.

REFERÊNCIAS

Marx RE, Sawalari Y, Fortin M, Broumand V: Biposfonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral MaxillofacSurg* 63:1567-1575, 2005.

Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M: Nd:YAG laser bioestimulation of biposfonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45:628-632, 2007.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M: Early Surgical Approach Preferable to Medical Therapy for Bisposfonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral MaxillofacSurg* 66:831-833, 2008.

Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S: Nd:YAG laser bioestimulation in the treatment of biposfonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 26(1):37-46, 2008.

Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE: Osteonecrosis of the jaws caused by biofosfonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 24:849-856, 2009.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisposfonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – 2009 Update. *J Oral MaxillofacSurg* 67:2-12, 2009.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Stubinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R: A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers in Surgery and Medicine* 41:26-30, 2009.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S: Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) inpatients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 25:101-113, 2010.

Vescovi P, Nammour S: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 59(4):181-213, 2010.

Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, Vescovi P, Polimeni A: Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomedicine and Laser Surgery* 29:447-452, 2011.

Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B: Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 26:815-823, 2011.

Martins MAT, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, Marques MM: Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncology* 48:79-84, 2012.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Rocca JP, Bonanini M, Ferri T, Nammour S: Early Surgical Laser-Assisted Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Retrospective Analysis of 101 Treated Sites with Long-Term Follow-Up. *Photomedicine and Laser Surgery* 30:5-13, 2012.

Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci* 27:251-255, 2012.

Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S: Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *Journal of Osteoporosis* ID 585434, 2012.