

A RELAÇÃO DO BIFOSFONATO COM A OSTEONECROSE EM IDOSOS APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO ODONTOLÓGICO - uma revisão integrativa

THE RELATIONSHIP OF BIFOSPHONATE WITH OSTEONECROSIS IN ELDERLY PEOPLE AFTER DENTAL SURGICAL TREATMENT - an integrative review

Elizabeth Geraldine Mohamed Wegdan Elmasry Soares¹, Hugo Eduardo da Cruz Soaes Melo¹, Mônica Macau²

1 Aluno do Curso de Odontologia

2 Professora Mestre do Curso de Odontologia

Resumo

Introdução: Os bisfosfonatos são medicamentos eleitos para o tratamento de diversas doenças ósseas, das quais estão as degenerativas como a osteoporose, as metástases ósseas, hipercalemia maligna e mieloma múltiplo. São disponíveis em duas formas: contendo ou não nitrogênio. São medicamentos promissores na tentativa de controle de reabsorções do tipo substitutivas, sendo uma alternativa em diversas aplicações na odontologia a exemplo da resistência à reabsorção de dentina mediada por dentinoclastos. **Objetivo:** Descrever com base na literatura acadêmica sobre o tema, os efeitos adversos e as implicações do bifosfonato no pós-operatório cirúrgico odontológico, levando em consideração seus impactos em idosos. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada em materiais disponíveis gratuitamente e integralmente na internet, como artigos científicos nos idiomas português e inglês, busca ativa de artigos em plataformas SciELO Brasil, BVS saúde, PubMed, BBO e LILACS. **Revisão de literatura:** O uso de bisfosfonatos (BFs) na qual são utilizadas para tratamento de algumas condições médicas levantando a necessidade de relacionar a existência de um maior reconhecimento de sua possível associação com a osteonecrose da mandíbula. Esses medicamentos são considerados análogos de pirofosfato sintéticos usados para tratar osteogênese imperfeita, osteoporose, mieloma múltiplo, osteosclerose, doença de Paget, osteosclerose, displasia fibrosa, hipercalemia secundária a malignidade e outras doenças ósseas nas quais envolvem reabsorção óssea. **Conclusão:** por ser um fator que pode causar e agravar a osteonecrose nos maxilares, uma vez que a forma, dose e quantidade e uso prolongado influenciam no desenvolvimento da lesão, é fundamental que haja acompanhamento desses pacientes durante todo o período de tratamento e, em associação com outras terapias. O propósito é evitar, minimizar ou eliminar os danos causados pela osteonecrose por essa associação.

Palavras-Chave: Osteonecrose da Arcada; Ósseo-dentária Associada a Bifosfonatos, Bifosfonato.

Abstract

Introduction: Bisphosphonates are medicines chosen for the treatment of various bone diseases, including degenerative diseases such as osteoporosis, bone metastases, malignant hypercalcemia and multiple myeloma. They are available in two forms: containing or not nitrogen. They are promising medicines in the attempt to control substitutive resorptions, being an alternative in several applications in dentistry, such as resistance to dentin resorption mediated by dentinoclasts. **Objective:** To describe, based on the academic literature on the subject, the adverse effects and implications of bisphosphonate in the dental surgical postoperative period, taking into account its impacts on the elderly. **Materials and Methods:** This is an integrative review carried out in materials available freely and entirely on the internet, such as scientific articles in Portuguese and English, active search for articles on SciELO Brasil, VHL Saúde, PubMed, BBO and LILACS platforms. **Literature review:** The use of bisphosphonates (BFs) in which they are used to treat some medical conditions has led to greater recognition of their possible association with osteonecrosis of the jaw. These medications are considered synthetic pyrophosphate analogs used to treat hypercalcemia secondary to malignancy, osteoporosis, multiple myeloma, Paget's disease, osteosclerosis, osteogenesis imperfecta, fibrous dysplasia, and other bone diseases in which bone resorption is involved. **Conclusion:** as it is a factor that can cause and aggravate osteonecrosis in the jaws, since the form, dose and quantity and prolonged use influence the development of the lesion, it is essential that these patients be monitored throughout the treatment period and, in association with other therapies. The purpose is to avoid, minimize or eliminate the damage caused by osteonecrosis by this association.

Keywords: Osteonecrosis of the Arch; Osseo-dental Associated with Bisphosphonates and Bisphosphonate.

Contato: hueduardo@gmail.com; elielmasry@gmail.com; monica.macau@icesp.edu.br

Introdução

Os bisfosfonatos são medicamentos eleitos para o tratamento de diversas doenças ósseas, das quais estão as degenerativas como a osteoporose, as metástases ósseas, hipercalemia maligna e mieloma múltiplo. São disponíveis em duas formas: contendo ou não nitrogênio, sendo medicamentos promissores na tentativa de controle de reabsorções do tipo substitutivas, sendo uma alternativa em diversas aplicações na odontologia a exemplo da resistência à reabsorção

de dentina mediada por dentinoclastos (Zahrowski, 2009).

Semelhantes ao pirofosfato, os bifosfonatos alteram a apoptose osteoclática, promove a diminuição da mineralização do tecido ósseo, inibem as células osteoclásticas, altera a hipocelularidade, resulta na baixa de oxigênio e diminuição de vascularização são apresentadas no tecido ósseo (Santos, 2020).

Considerados análogos de pirofosfato

sintéticos usados para tratar hipercalcemia secundária a malignidade, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteosclerose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa e outras doenças ósseas nas quais envolvem reabsorção óssea (Carvalho et al., 2018, Toro et al., 2019; Sánchez et al., 2020).

Quanto à sua aplicação, é utilizada de duas formas após a avulsão dentária: imergir o dente avulsionado em solução contendo BP antes do reimplante ou utilizar como medicação intracanal (Bezerra et al., 2007).

O uso do fármaco por via oral e endovenosa foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) na década de 1990 como bisfosfonatos nitrogenados (BPsN). A ação é atuar como inibidores da reabsorção óssea, promovida pelos osteoclastos, fazendo o papel semelhante ao "ácido pirofosfórico. do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea, porém tem sido contraindicado na terapêutica em decorrência de sua rápida hidrólise enzimática (Izquierdo et al., 2011).

Esse medicamento possui a capacidade de reduzir a incidência de fraturas em pacientes com osteoporose, podendo ser empregados no tratamento de doenças neoplásicas metastáticas, especialmente em estágios avançados, como câncer de próstata e mama. No entanto, o seu uso tanto no uso oral quanto intravenosos levou a um maior reconhecimento de sua possível associação com a osteonecrose da mandíbula (Costa et al., 2019).

A osteonecrose provocar dor, limitação do movimento. A radiografia e ressonância magnética (RM) são utilizadas para o seu diagnóstico. E, como uma probabilidade nova dentro das áreas médicas e odontológicas, a osteonecrose da mandíbula (OM) provocada pelo bisfosfonato vem sendo considerada uma complicação de interesse para a odontologia (Akram et al., 2016; Ferreira et al., 2017).

Nos últimos tempos, essa patologia foi descrita como uma reação adversa grave que pode afetar os ossos da mandíbula através de um mecanismo desconhecido, possuindo capacidade de gerar destruição do tecido (Minamisako et al., 2016; Akram et al., 2016; Ferreira et al., 2017; Sánchez et al., 2020).

Contudo, tal relação, mesmo apontada como uma complicação relativamente rara, possui características graves. Apresentando-se como uma região de osso exposto na maxila ou mandíbula na qual não houve o processo de cicatrização durante um período de seis a oito semanas. A progressão da (OM) possui três estágios, que são definidos com base nos sinais e sintomas clínicos (Costa et al., 2019).

O risco de osteonecrose está relacionado à duração do tratamento e à forma de administração dos bisfosfonatos, sendo que a administração parenteral a longo prazo apresenta maior risco

para os pacientes (Minamisako et al., 2016; Akram et al., 2016; Bigueti et al., 2019; Sánchez et al., 2020).

Algumas condições são capazes de intensificar o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula, e a exemplo disso pode-se citar o uso de bisfosfonatos nitrogenados, principalmente quando são administrados por via endovenosa. Além disso, fatores como a via de administração, posologia, potência e regularidade de exposição ao medicamento também intervêm para o surgimento da osteonecrose (Krstevska et al., 2015; Bigueti et al., 2019).

A osteonecrose dos maxilares com os bifosfonatos (conhecida no inglês como BRONJ), também chamada de "osteoquimionecrose" (Nase e Susuki, 2006) é análoga à osteomielite, e extremamente resistente à terapia, estando mais frequentemente localizada na mandíbula do que na maxila (proporção de 2:1). É causada, geralmente, por um procedimento cirúrgico odontológico (60-70% dos casos) ou por um trauma protético, e raramente espontânea (Beninati et al., 2013).

Importante destacar que o osso que está necrosado pode continuar assintomático por um período longo ou pode ser sintomático, uma vez que possui inflamação localizada em tecidos moles. Dentre os sintomas mais comuns, pode-se citar dor, edema do tecido circundante, infecção óssea necrótica, supuração e perda de dentes. Consequentemente pode apresentar comorbidades que incluem ulceração tecidual, tratos sinusais intra e extraorais e formação de fístula e, em alguns casos, pode estar relacionada ao comprometimento da função nervosa (Oliveira et al., 2016).

Como tratamento para os casos de osteoquimionecrose, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic Therapy - aPDT) vem sendo aplicada. Utiliza-se a aplicação de laser associada a um corante fotossensibilizador, na qual é estimulado por esta luz. Esta reação produz espécies reativas de oxigênio gerando uma diminuição e morte microbiana. Uma das vantagens dessa terapia, é a capacidade de não ocasionar a resistência bacteriana, sendo indicada quando há infecção ou supuração (Minamisako et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

Existe ainda, o tratamento não cirúrgico, baseado em antibióticos sistêmicos, enxaguantes antimicrobianos, antifúngicos sistêmicos ou tópicos, eliminação da terapia com bisfosfonatos, com tratamento odontológico ou minimamente invasivo, com a opção de tratamento endodôntico em vez de extração (Souza et al., 2018).

A suspensão prévia deste fármaco, quando possível, deve ser orientada com pelo menos seis meses de antecedência da intervenção cirúrgica por profissão cirurgião dentista. Na impossibilidade da suspensão devem ser realizadas com total

acompanhamento médico (Ruggiero et al., 2014).

Para mensurar a gravidade da reabsorção óssea pela osteonecrose pelo Bifosfanato, um marcador bioquímico do metabolismo ósseo tem sido preconizado. Trata-se do CTx sérico ou exame de telopeptídeo carboxiterminal, e tem por finalidade medir a degradação do colágeno tipo 1 no metabolismo ósseo.

O exame supracitado é recomendado para a análise de eficácia da terapia antirreabsortiva óssea em doenças como osteoporose ou osteometabólicas (Marx et al., 2007 apud Oliveira, 2016).

Todavia, Germano et al. (2020) demonstrou que o CTX mesmo abaixo de 150 pg/mL ainda tem a capacidade de provocar o aparecimento de osteonecrose, não demonstrando, portanto, previsão confiável. Assim, diante do exposto, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora e que leva ao título: O uso do bifosfonato em idosos com doenças ósseas pode realmente provocar osteonecrose após tratamento cirúrgico odontológico?

Para responder tal questão, pretende-se identificar os efeitos da medicação na pessoa idosa considerando as fragilidades na reparação óssea em decorrência da redução da velocidade de reparação.

O objetivo deste trabalho é descrever com base na literatura acadêmica sobre o tema, os efeitos adversos e as implicações do bifosfonato no pós-operatório cirúrgico odontológico, levando em consideração seus impactos em idosos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada em materiais disponíveis gratuitamente e integralmente na internet, como artigos científicos originais nos idiomas português e inglês. O estudo pretendido foi realizado entre os meses fevereiro a maio de 2024 e teve como metodologia a busca ativa de artigos em plataformas SciELO Brasil, BVS saúde, PubMed, BBO e LILACS com os seguintes descritores: Osteonecrose da Arcada Óssea-dentária Associada a Bifosfonatos /Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw Implantes Dentários/ Dental Implants. Idoso/Anged. Inicialmente foram encontrados associados ao tema, 110 publicações.

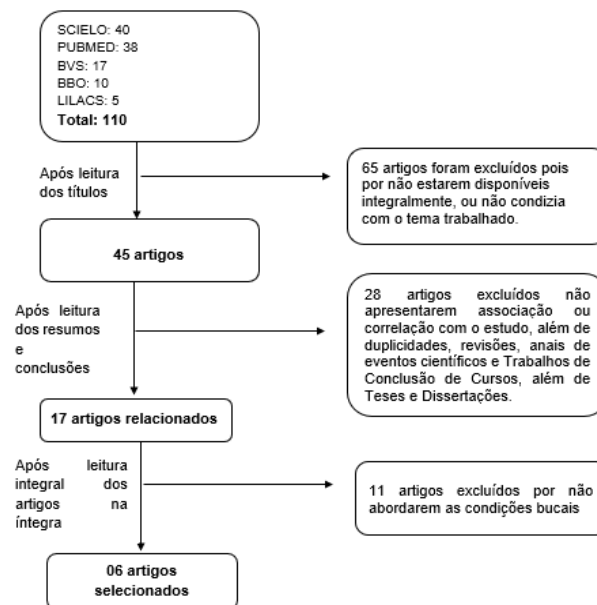
A seleção dos materiais ocorreu em 3 etapas, sendo primeiramente realizada a leitura dos títulos com exclusão por estarem fora do tema, assim como também a exclusão de Trabalho de Conclusão de Curso, Teses e Dissertações, anais de congressos, e artigos não integralmente disponíveis ou em duplicidade

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Com os 45 artigos incluídos, procede-se então, a leitura dos resumos e conclusões do

material, restando então, 17 materiais para a leitura na íntegra e, por demonstrarem total afinidade com o tema proposto, restaram 06 artigos (figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção amostral dos estudos incluídos na revisão integrativa:



De posse dos 06 artigos, foi elaborada uma planilha no Microsoft Excel visando sintetizar as principais contribuições para montagem de uma revisão integrativa, com as seguintes colunas: autor, nome do artigo, revista/livro, ano de publicação, palavras chaves, resumo, conclusão, endereço eletrônico, inclusão ou exclusão do artigo. E resumida em apenas duas colunas, transportou-se para compor a figura a seguir.

Figura 2 - Apresentação da análise dos estudos de acordo com: autor/ ano da publicação e resultados.

AUTORES/ANO	RESULTADOS
MINAMISAKO, et al. (2016)	Este artigo relata um tratamento bem-sucedido da ONMB tratada com antibióticos, desbridamento conservador, laserterapia de baixa potência (LLLT) e terapia fotodinâmica (TFD) até 12 meses. Com base nos resultados, recomenda-se o uso de LLLT e TFD como tratamento adjuvante da ONMR. Sugere-se, ainda, a realização de novas pesquisas para a obtenção de dados mais relevantes para a ação dessas terapias no manejo das lesões da ONMR
RIBEIRO et al. (2017)	Foram tratadas vinte lesões de ORNJ utilizando laserterapia de baixa potência (LLLT) e terapia fotodinâmica antimicrobiana

	(aPDT). 00% da amostra apresentou melhora clínica e 80% apresentaram cobertura completa da exposição óssea pela mucosa oral íntegra.
POLI et al. (2018)	No relato, uma paciente osteoporótica de 62 anos de idade, tratada com injeções intramusculares de clodronato por 3 anos, apresentou sinais clínicos de osso necrótico exposto e mucosa inflamada 4 meses após exodontias na região interforaminal mandibular. O tratamento consistiu em sequestrectomia, desbridamento a céu aberto e uso adjuvante de terapia fotodinâmica antimicrobiana para descontaminação dos tecidos duros e moles afetados. Resultados bem-sucedidos foram obtidos e mantidos tanto do ponto de vista clínico quanto radiológico. Nenhuma recidiva foi observada até 6 meses de seguimento.
POLI et al. (2019)	Foram realizadas 62 extrações cirúrgicas em ambos os maxilares, incluindo 51 elementos naturais e 11 implantes dentários. Não foram observadas complicações intraoperatórias. O pós-operatório imediato foi geralmente sem intercorrências, exceto por dor leve e equimose, que ocorreram raramente e se resolveram espontaneamente. A cicatrização prosseguiu sem intercorrências, sem manifestações prodrômicas clínicas ou radiológicas da ONMB até a última consulta de seguimento.
TORO et al. (2019)	Estudo avaliou os efeitos da aplicação local de plasma rico em plaquetas autólogo (PRP) no local de extração dentária de ratos que apresentam os principais fatores de risco para osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (ONMR). Análises clínicas, histopatológicas, histométricas e imunoistoquímicas foram realizadas em cortes histológicos do local da exodontia. A aplicação local do PRP autólogo mostrou-se uma terapia preventiva viável, segura e eficaz para restaurar a capacidade de reparo tecidual do local da exodontia e prevenir a ocorrência dessa lesão após a exodontia.
TARTAROTI et al. (2020)	Dezoito pacientes foram submetidos a protocolo preventivo, e nenhum apresentou sinais de ONMB após seguimento mínimo de 6 meses. Dezesete pacientes com ONMB foram submetidos ao protocolo de TFDa e dezesseis deles apresentaram regressão total das lesões.

De acordo com Toro et al., (2019), a utilização ampliada de medicamentos antirreabsortivos tem se tornado mais frequente em decorrência do aumento do envelhecimento da população, uma vez que esses remédios são bem comuns entre os idosos. Esse pensamento corrobora com o de Ribeiro et al, (2017) quando relata que o uso prolongado de fármacos antirreabsortivos, a exemplo os bisfosfonatos, torna-se um fator de risco para o surgimento da osteonecrose. Dessa forma, fatores como dose, forma de administração, frequência e potência de exposição ao medicamento são fatores que podem influenciar no desenvolvimento da osteonecrose.

Os bisfosfonatos nitrogenados, sobretudo quando administrados de forma endovenosa, aumentam ainda mais o risco de osteonecrose da mandíbula. No entanto, Ribeiro et al. (2018) e Tartaroti et al. (2020) trouxeram a terapia fotodinâmica antimicrobiana como alternativa de tratamento tópico para osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (ONMR). As vantagens apontadas pelos autores de forma unânime, estão em não ser invasivo e causar a morte microbiana sem causar resistência ou efeitos colaterais associados ao tratamento antibiótico sistêmico.

Ao mesmo tempo, os autores, Poli et al. (2019) e Tartaroti et al. (2020) referem que a terapia fotodinâmica, em geral, possui ação contra bactérias Gram-negativas e Gram positivas, bem como vírus, parasitas e fungos. Deixando claro sobre a utilização de múltiplas sessões dessa terapia pode proporcionar melhores resultados e pode ainda promover o processo de reparo alveolar, servindo como tratamento preventivo para reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula.

Toro et al. (2019) relatam que o tratamento com ácido zoledrônico apresenta efeitos negativos sobre osteoblastos, queratinócitos e fibroblastos. E refere o exame do Telopectídeo carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I (CTX) como importante ferramenta clínica com o objetivo de ajudar na avaliação do risco de desenvolver a Osteonecrose dos Maxilares.

Contudo e agregando o estudo de Toro et al. (2019), Tartaroti et al, (2020) referem que existe uma rápida relação entre os marcadores do CTX para mensuração e o risco de ser desenvolvida a BRONJ. Pois, segundo análises, há maior chance de desenvolver a BRONJ principalmente quando os valores de CTX sérico estão mais suprimidos, menores que 150 pg/ml.

Porém, Marx et al. (2017) discordam desse argumento, e relata que não existem evidências que classifique os pacientes sendo de alto risco verificando apenas os níveis de CTX estarem abaixo de 100 pg/ml.

Poli et al. (2018) e Tartaroti et al. (2020) concordam entre si que, os pacientes idosos com radionecrose e que fazem os tratamentos com a

terapia fotodinâmica associado a fotomodulação apresentam diversas características vantajosas com o tratamento, dos quais, o reparo e a cicatrização da mucosa que recobre o osso, melhora clínica com controle de infecção, não apresenta sinal clínico nem radiográfico de osso necrótico, além de alívio da dor.

CONCLUSÃO:

Considerando a pergunta inicial se o uso do bifosfonato em idosos com doenças ósseas pode realmente provocar osteonecrose após tratamento cirúrgico odontológico, o artigo deixa claro que sim. Conclui-se que, por ser um fator que pode causar e agravar a osteonecrose nos maxilares, uma vez que a forma, dose e quantidade e uso prolongado influenciam no desenvolvimento da lesão, é fundamental que haja acompanhamento desses pacientes durante todo

o período de tratamento e, em associação com outras terapias. O propósito é evitar, minimizar ou eliminar os danos causados pela osteonecrose por essa associação.

Agradecimentos:

Agradecemos primeiro a Deus por nos ter mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa, com saúde e forças para chegar até o final. Assim como também somos gratos às nossas famílias pelo apoio que sempre nos deram durante toda a nossa vida.

Deixamos um agradecimento especial à nossa orientadora pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao nosso projeto de pesquisa. E, também agradecemos à Universidade ICESP e a todos os professores do nosso curso pela elevada qualidade do ensino oferecido.

Referências:

AKRAM, Z.; ABDULJABBAR T; KELLESARIAN S.V; ABU HASSAN M.I, JAVED F.; VOHRA F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. **Br J Clin Pharmacol**, v. 83, n. 3, p. 444-454, 2017.

BIGUETTI, C. C.; HERGESEL DE OLIVA, A; HEALY K.; MAHMOUD R.H; CUSTÓDIO I.C; CONSTANTINO D.H; ERVOLINO E.; HUNGARO DUARTE M.A; WALID D FAKHOURI; MATSUMOTO M.A. Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. **PLoS One**, v. 14, n. 6, e0214173, 2019.

CARVALHO, L.N.V.; DUARTE, N.T; FIGUEIREDO, M.A.; ORTEGA, K.L. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES odontol.** vol.31, n.2, pp.48-63, 2018.

COSTA, L.L.R.; MENDES, T.M.; SANTOS, L.S.; MENDES, P.H.C. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. **Rev da Universidade Vale do Rio Verde**. 2019;17(1):1-8.

CREMERS S, FAROOKI A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. **Ann N Y Acad Sci**.2011.

ERVOLINO, E.; STATKIEVICZ C.; TORO L.F; MELLO-NETO J.M; CAVAZANA T.P; MARDEGAN ISSA J.P, MENEGATI DORNELLES R.C; DE ALMEIDA J.; M, HITOMI NAGATA M.J; OKAMOTO R; CASATTI C.A; GARCIA V.G; THEODORO L.H. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. **Bone**, v. 120, p. 101-113, 2019.

FERREIRA GE, C. PEREIRA; PEREIRA G. D; DE SÁ G. R; SILVA ALVES L; DE OLIVEIRA E; PINTO DA SILVA NETO G.; DE LOURDES CARVALHO BONFIM, M.; O. NOBRE. *Uso de bisfosfonato em idosos: complicações e condutas em odontologia*. **Rev Intercâmbio**. 2017.

GERDHEM P, IVASKA KK, ALATALO SL, HALLEEN JM, HELLMAN J, ISAKSSON A, PETTERSSON K, VÄÄNÄNEN HK, AKESSON K, OBRANT KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. **J Bone Miner Res**. 2004.

KRSTEVSKA, S. STAVRIC SG, CEVREVSKA L, GEORGJIEVSKI B, KARANFILSKI O, SOTIROVA T, BALKANOV T. Osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment in patients with multiple myeloma. **Med Arch**, v. 69, n. 6, p. 367-370, 2015.

MARX RE, CILLO JE Jr, Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**. 2007.

MINAMISAKO, M. C, RIBEIRO GH, LISBOA ML, MARIELA RODRÍGUEZ CORDEIRO M, GRANDO LJ. Medication-related osteonecrosis of jaws: A low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy case approach. **Case Rep Dent**, v. 2016.

OLIVEIRA, A.B., Eficácia do CTX em predizer o risco de desenvolver Osteonecroses dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos. 2016.

POLI, P. P., SOUZA FÁ, FERRARIO S, MAIORANA C. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: A case series. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 27, p. 117-123, 2019.

POLI, P. P.; SOUZA, F. A.; MAIORANA C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 23, p. 99-101, 2018.

RIBEIRO, G. H. CHRUN ES, DUTRA KL, FI D., GRANDO LJ. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant lowlevel laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **J Appl Oral Sci**, v. 26, p. e20170172, 2018.

SOUZA ES, SANTOS JJ, SANTANA LLB. Impactos associados ao uso prolongado de bisfosfonatos no tratamento da osteoporose em idosos. Textura.2018.

TARTAROTI, N. C., GRANDO L. J. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 29, p. 101651, 2020.

TORO, L. F, DE MELLO-NETO JM, SANTOS FFVD, FERREIRA LC, STATKIEVICZ C, CINTRA LTÂ, ISSA JPM, DORNELLES RCM, DE ALMEIDA JM, NAGATA MJH, GARCIA VG, THEODORO LH, CASATTI CA, ERVOLINO E. Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, 22, 2019.

VARGAS DM, AUDÍ L, CARRASCOSA A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. **Rev Assoc Med Bras**. 1997.