

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANDRÉ CARVALHO RODRIGUEZ

**ENSAIO CLÍNICO PILOTO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPIA DE
FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA EM OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA PELO USO DO ALENDRONATO DE SÓDIO**

**São Paulo, SP
2020**

ANDRÉ CARVALHO RODRIGUEZ

ENSAIO CLÍNICO PILOTO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA EM OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA PELO USO DO ALENDRONATO DE SÓDIO

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Chavantes.

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Xavier Santos Ribeiro da Silva.

**São Paulo, SP
2020**

Rodriguez, André Carvalho.

Ensaio clínico piloto na avaliação da resposta à terapia de fotobiomodulação e magnetoterapia em osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso do alendronato de sódio. / André Carvalho Rodriguez. 2020.

117 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Chavantes.

1. Bisfosfonatos. 2. Osteonecrose dos maxilares. 3. Laser de baixa intensidade. 4. Fotobiomodulação. 5. Campo magnético pulsado.

I. Chavantes, Maria Cristina

II. Título.

CDU 616

São Paulo 04 de maio de 2020

TERMO DE APROVAÇÃO

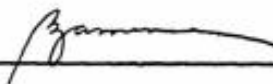
Aluno: **ANDRÉ CARVALHO RODRIGUES**

Título da dissertação: **ENSAIO CLÍNICO PILOTO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA EM OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO PELO USO DO ALENDRONATO DE SÓDIO.**

Presidente: **PROFA. DRA. MARIA CRISTINA CHAVANTES**



Membro: **PROFA. DRA. STELLA REGINA ZMUNER**



Membro: **PROFA. DRA. SILVIA CRISTINA NUNEZ**



AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Maria José e Alvaro e minha irmã Patricia pela estrutura familiar e educação.

A minha Família, esposa Luciana e filhos Gabriel e Arthur, por todo apoio e compreensão que ajudaram a enfrentar e superar os desafios.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Cristina Chavantes, por incentivar sempre e por todos os ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha equipe de Cirurgiões Buco Maxilo, liderada pelo Prof. Dr. Carlos Eduardo Xavier, sem eles nada seria possível.

À equipe de enfermagem do Hospital Sancta Maggiore Mooca onde foi realizada a pesquisa.

Aos meus colegas e Professores da Pós-graduação.

À Universidade Nove de Julho, por proporcionar os ensinamentos e aprendizados.

À Prevent Senior, pela oportunidade de realização da capacitação profissional.

RESUMO

Bisfosfonatos são fármacos que atuam no metabolismo ósseo, inibindo a precipitação de cálcio e a reabsorção óssea. Tais medicamentos, quando utilizados por longos períodos no controle de Osteoporose, podem causar efeitos adversos, como a osteonecrose dos maxilares ("*Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws - BRONJ*"), sendo estes mais frequentes de 8% a 12%, quando administrados por via endovenosa. Porém há de se relatar que as complicações, quando ocorrem são muito severas e mutiladoras, prejudicando a qualidade de vida desses pacientes.

Com objetivo de estudar a ação dos Aparelhos Baseados em Energia, como a terapia de Fotobiomodulação e a Magnetoterapia, associados ao tratamento cirúrgico *Gold Standart*, realizamos um estudo clínico piloto, prospectivo, em pacientes que fizeram uso contínuo de Alendronato de Sódio e desenvolveram osteonecrose nos maxilares.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos, a saber: Grupo I Placebo - tratamento cirúrgico padrão, Grupo II - tratamento cirúrgico + fotobiomodulação e Grupo III - tratamento cirúrgico + Magnetoterapia. A avaliação realizada através de exames bioquímicos (hemograma, coagulograma, PCR, VHS, CPK, DHL, PTH, Vitamina D, fosfatase alcalina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, uréia, creatinina e glicemia) e da densidade óssea (Hounsfield Unit - HU) pela Tomografia Computadorizada (TC) de face, além do exame clínico avaliando o processo inflamatório, reparação tecidual e analgesia

Os resultados no Grupo I demonstraram deiscência na sutura após sete dias, bem como maior inflamação, edema, eritema na mucosa local, hematoma em face e dor. Os Grupo II e III revelaram redução dos sinais flogísticos, com analgesia em todos os momentos, além da cicatrização da ferida operatória acelerada, com fechamento primário. Quando realizada a comparação entre os Grupos 2 e 3 foi demonstrado um incremento na densidade óssea pós-operatória no Grupo Magnetoterapia.

Conclui-se que a Terapia de Fotobiomodulação e a Magnetoterapia demonstraram segurança e eficácia no tratamento da BRONJ, por meio de redução dos sinais

flogísticos, cicatrização mais rápida e redução da morbidade no pós-operatório e com menor custo para pacientes e instituição envolvida.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Osteonecrose dos maxilares, fotobiomodulação, Laser de baixa intensidade, campo magnético pulsado, magnetoterapia, osteoporose, Cirurgia Buco Maxilo Facial.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that act on bone metabolism, inhibiting calcium precipitation and bone resorption. Such drugs, when used for long periods in the control of Osteoporosis, can cause adverse effects, such as Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ), these being more frequent from 8% to 12%, when administered intravenously. However, it must be reported that complications, when they occur, are very severe and mutilating, affecting the quality of life of these patients.

In order to study the action of Energy-Based Devices, such as Photobiomodulation therapy and Magnetotherapy, associated with the Gold Standard surgical treatment, we conducted a pilot, prospective clinical study in patients who made continuous use of Sodium Alendronate and developed BRONJ.

Patients were divided into three groups, namely: Group I Placebo - Gold standard surgical treatment, Group II - surgical treatment + photobiomodulation and Group III - surgical treatment + Magnetotherapy. The evaluation carried out through biochemical tests and bone density (Hounsfield Unit - HU) by computed tomography (CT) of the face, in addition to the clinical examination evaluating the inflammatory process, tissue repair and analgesia

The results in Group I demonstrated dehiscence in the suture after seven days, as well as greater inflammation, edema, erythema in the local mucosa, hematoma on the face and pain. Groups II and III showed a reduction in phlogistic signs, with analgesia at all times, in addition to accelerated surgical wound healing, with

primary closure. When comparing Groups 2 and 3, an increase in post-operative bone density was demonstrated in the Magnetotherapy Group.

It is concluded that Photobiomodulation Therapy and Magnetotherapy demonstrated safety and efficacy in the treatment of BRONJ, by reducing phlogistic signs, faster healing and reduced postoperative morbidity and with lower cost for patients and the institution involved.

Keywords: Bisphosphonate, osteonecrosis of the Jaws, BRONJ, Photobiomodulation, LLLT, Laser therapy, Pulsed electromagnetic field, Magnetotherapy, Osteoporosis, Oral and Maxillofacial Surgery

LISTA DE ILUSTRAÇÕES:

Figura 1: Ósteon

Figura 2: Reabsorção óssea por osteoclasto

Figura 3: Molécula de Bisfosfonato

Figura 4: Efeito dos Bisfosfonatos no Osteoclasto precursor

Figura 5: Aspectos Farmacológicos dos Bisfosfonatos

Figura 6: Aparelho Laser Duo MMO

Figura 7: Aparelho Magnetoterapia Neospin

Figura 8: Escala visual analógica

Figura 9: Linha do tempo

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Potência do Bisfosfonato

Tabela 2: Principais Aspectos da Fotobiomodulação na resposta inflamatória.

Tabela 3: Principais Aspectos da Fotobiomodulação na obtenção de Efeitos Analgésicos

Tabela 4: Dosimetria Laser

Tabela 5: Parâmetros magnetoterapia

Tabela 6: Características dos pacientes

Tabela 7: Distribuição dos pacientes por sutura

Tabela 8: Medidas-resumo das variáveis clínicas no momento inicial

Tabela 9: Medidas-resumo das variáveis clínicas por grupo e momentos de avaliação

Tabela 10 – Medidas-resumo da densidade média por tipo e lado

LISTA DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: HB por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 2: Média de HB e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 3: Leucócitos por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 4: Média de Leucócitos e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 5: Plaquetas por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 6: Média de Plaquetas e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 7: Sódio por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 8: Média de Sódio por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 9: Potássio por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 10: Média de Potássio e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 11: Cálcio por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 12: Média de Cálcio e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 13: Fósforo por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 14: Média de Fósforo e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 15: PCR por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 16: Média de PCR e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 17: VHS por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 18: Média de VHS e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 19: CPK por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 20: Média de CPK e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 21: DHL por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 22: Média de DHL e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 23: PTH por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 24: Média de PTH e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 25: Fosfatase alcalina por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 26: Média de Fosfatase alcalina e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 27: Vitamina D por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 28: Média de Vitamina D e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 29: Glicose por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 30: Média de Glicose e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 31: Uréia por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 32: Média de Uréia e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 33: Creatinina por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 34: Média de Creatinina e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 35: EVA por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 36: Média de EVA por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 37: Temperatura Local por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 38: Média de Temperatura Local e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 39: Densidade óssea média coronal em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 40: Média da densidade óssea coronal em lado operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 41: Densidade óssea média axial em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 42: Média da densidade óssea axial em lado operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 43: Densidade óssea média coronal em lado não operado por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 44: Média da densidade óssea coronal em lado não operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 45: Densidade óssea média axial em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 46: Média da densidade óssea axial em lado não operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS:

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ABE : Aparelhos baseados em energia

ADA: American Dental Association

ARONJ: Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw

BFs: Bisfosfonatos

BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws

CEMPBF: Campos eletromagnéticos pulsados de baixa frequência

CMO: Campo magnético oscilante

CPK: Creatinofosfoquinase

DHL: Desidrogenase láctica

FDA: Food and Drug Administration

HU: Hounsfield Unit

LASER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LAP: Laser de Alta Potência

LBI: Laser de Baixa Intensidade com ação endógena

MAG: Magnetoterapia

MASER: Microwave amplification by stimulated emission of radiation

MRONJ: Medication related osteonecrosis of the Jaws

NO: Óxido nítrico

ONJ: Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrose dos maxilares)

OPGL: Osteoprotegerina

PCR: Proteína C reativa

PDT: Photodynamic therapy (Terapia fotodinâmica)

PEMF: Pulsed electromagnetic field

PTH: Hormônio Paratireoidiano

RANKL: Receptor ativador do NFκ B ligante

TC : Tomografia Computadorizada de face

TFBM: Terapia de Fotobiomodulação

VHS: Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
1.1. FISIOLOGIA ÓSSEA.....	16
1.2. BISFOSFONATOS (BFs)	20
1.3. OSTEONECROSE DOS MAXILARES	24
1.3.1 Etiologia Local da Osteonecrose dos Maxilares.....	26
1.3.2 Fisiopatologia da Osteonecrose dos Maxilares.....	27
1.3.3 Classificação da Osteonecroses dos Maxilares.....	30
1.4. TRATAMENTO DAS OSTEONECROSES DOS MAXILARES.....	31
1.4.1 Tratamento Sistêmico	31
1.4.2 Tratamento Local	31
1.4.3 Tratamentos Adjuvantes.....	33
1.4.4 Morbidade da Osteonecrose dos Maxilares.....	34
1.5. APARELHOS BASEADOS EM ENERGIA	34
1.5.1. Terapias Fotônicas.....	35
1.5.2. Laser de Potência Baixa.....	35
1.5.3. Terapia de Fotobiomodulação	36
1.5.4. Fotobiomodulação na Inflamação	37
1.5.5. Fotobiomodulação na Analgesia	39
1.5.6. Fotobiomodulação na Reparação Tecidual.....	41
1.5.7. Fotobiomodulação na Regeneração Óssea	42
1.6. MAGNETOTERAPIA.....	43
1.7. JUSTIFICATIVA	45
1.8. HIPÓTESE	46
2. OBJETIVO	47
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	47
3. MATERIAIS E MÉTODO.....	48
3.1 TIPO DE ESTUDO	48
3.2 GRUPOS DE ESTUDO CASUÍSTICOS.....	48
3.3 CASUÍSTICA.....	52

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	52
3.6 LOCAL DE PESQUISA	55
3.7 COLETA DE DADOS	55
3.8 TRATAMENTO PADRÃO, PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	56
3.10 AVALIAÇÕES.....	57
3.10.1 Avaliação do Processo Inflamatório e Infecioso.....	57
3.10.2 Avaliação da Reparação de Tecido Mole.....	57
3.10.3 Avaliação da Temperatura.....	57
3.10.4 Avaliação da Reparação de Tecido Ósseo.....	57
3.10.5 Avaliação da Analgesia na Dor Pós-Operatória.....	58
3.10.6 Análise Estatística.....	58
3.11 FLUXOGRAMA	60
4. RESULTADOS.....	61
5. DISCUSSÃO	101
6. CONCLUSÃO	105
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS:.....	106
8. REFERÊNCIAS	107
9. ANEXOS	112

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são fármacos de uma classe muito usada em diversas especialidades médicas. Sua principal propriedade é inibir a precipitação do fosfato de cálcio, diminuindo a calcificação e a reabsorção óssea, reduzindo a ação osteoclástica através da indução à apoptose destas células ^{1,7}.

Sua prescrição era, inicialmente, restrita a doenças que interferiam no metabolismo ósseo, como: a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, as metástases ósseas, as lesões osteolíticas e o mieloma múltiplo. Atualmente, também tem sido muito prescritos para o tratamento das osteoporoses e até mesmo de forma profilática para as osteopenias ¹.

Dentre a classe dos bisfosfonatos, existem diversas drogas com atuação semelhante no tecido ósseo, variando sua potência e via de administração. Como exemplo podemos citar o Risendronato de Sódio, o Etidronato de Sódio, o Ácido Zoledrônico e, aquele que é o mais prescrito, de uso oral, o Alendronato de Sódio ¹.

Tais medicamentos podem causar efeitos adversos graves no organismo, pode-se citar, entre os mais frequentes: a hipocalcemia, função renal prejudicada, complicações no trato digestivo como úlcera esofágica, fraturas atípicas de fêmur, fibrilação atrial/ventricular e a osteonecrose dos maxilares, sendo este último o objeto do nosso estudo ².

Pacientes que fazem uso desta classe de medicamento por via oral apresentam a menor prevalência 0,01% a 0,04% da ocorrência de osteonecrose, enquanto aqueles que fazem uso por via endovenosa, são acometidos entre 8% a 12% ³.

Porém, há de se relatar que as complicações, quando ocorrem são muito severas e mutiladoras, vindo a prejudicar muito a qualidade de vida desses pacientes.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. FISILOGIA ÓSSEA

Os ossos constituem os tecidos duros e mineralizados do corpo humano, com alto conteúdo extracelular de cálcio e fósforo depositados em forma cristalina. Estes são tecidos de alta resistência, que constituem o arcabouço do esqueleto sustentando a morfologia geral do corpo humano, abrigando os órgãos, ademais suportando a inserção dos tendões musculares ¹³.

Sua rigidez e resistência devem-se a impregnação mineral de uma matriz osteoide de natureza orgânica, que é formada por proteínas, principalmente colágeno, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Tais substâncias possuem alta quantidade de carga negativa, por isso acabam atraindo o sódio que traz associado a este, as moléculas de água, dando a matriz extracelular uma característica hidratada ¹⁴.

Os minerais do osso se depositam, ordenadamente, sob forma de milhares de microcristais em uma estrutura entrelaçada definida, que adota uma disposição anatômica em relação aos requerimentos tensionais a que está submetido ¹⁴.

No osso adulto, este conjunto anatômico é constituído por fibras colágenas e cristais, que orientam-se concentricamente ao redor de um vaso sanguíneo sendo denominado de osteon ou sistema haversiano, por estar em torno de um vaso de Havers ¹³. (Fig.1)

O osteon é então, a unidade anátomo funcional do osso, a qual forma-se e destrói-se, continuamente, por uma ação equilibrada do sistema osteoblástico e osteoclasto, respectivamente. Este se adapta, permanentemente, a função de resistência do osso e as variações do metabolismo dos eletrólitos, como: cálcio, fósforo, sódio e água do organismo ³⁸.

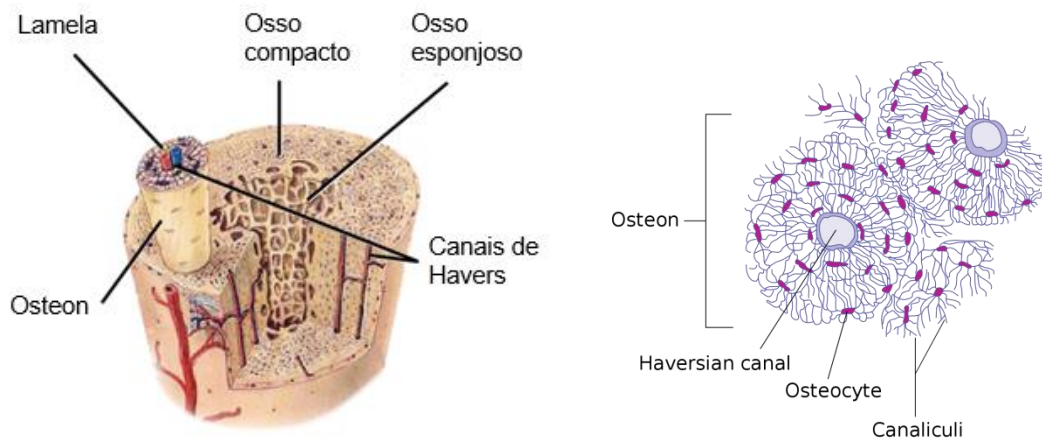


Figura 1. Ósteon. (VER REFERÊNCIA)

O processo de remodelação óssea se desenvolve com base em dois processos antagônicos: a formação e a reabsorção ósseas e é mantido em longo prazo por um complexo sistema de controle, que inclui hormônios e fatores locais⁵².

Uma série de condições, como idade, doenças osteometabólicas, mobilidade diminuída, ação de drogas, entre outras, pode alterar esse equilíbrio entre a formação e a reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro⁵².

O processo de formação óssea é chamado de osteogênese, onde a matriz óssea de colágeno é transformada em osso pelos osteoblastos, que são células cubóides, de aproximadamente 20 μm . Estas possuem o citoplasma basófilo, o que reflete um alto desenvolvimento do retículo endoplasmático rugoso com células de alta capacidade de síntese proteica. O aparelho de Golgi, também é bem evoluído, sendo assim, o fator relevante no processamento do colágeno³⁸.

Quando o osteoblasto está na matriz óssea, passa a ser denominado de osteócito, ou seja, a célula madura do tecido ósseo. Caso os osteócitos deficientes não sejam substituídos, o osso forma um sequestro, rejeitando e removendo estas células²².

O processo de destruição óssea é chamado de osteólise. Este processo de remodelamento é realizado pelos osteoclastos, células ósseas ou monócitos/macrófagos, que provêm do próprio sangue. Estas são células multinucleadas grandes, de

até 100 μm , muito móveis, seu citoplasma contém abundantes mitocôndrias, lisossomos com grande atividade enzimática, membrana com borda rugosa, que corresponde a superfície mais ativa na reabsorção do osso¹³.

Uma vez iniciada a mineralização da matriz óssea, após 6 a 12 horas, cerca de 60% a 70% da quantidade final de minerais já está depositada (Fase primária). A mineralização, subsequente, ocorre muito mais lentamente e somente se completa após 1 ou 2 meses (Fase secundária)¹³.

Já a Fase inorgânica do osso é representada por cristais de hidroxiapatita, de localização extracelular. Esta é constituída de cálcio e fósforo que contribuem com o suprimento necessário, a demanda local, bem como um sítio de reserva para o organismo¹⁴.

A concentração extracelular de cálcio é constante, sendo também contínua, a calcemia (concentração de cálcio no sangue), que fornece a fração iônica cálcio⁺⁺, a qual todos os tecidos recorrem para realizar as funções fundamentais no organismo, particularmente, no meio intracelular¹⁴.

O conteúdo de cálcio pode se manter dentro dos limites da normalidade pelo equilíbrio entre entradas e saídas de cálcio orgânico, havendo assim, em condições fisiológicas, um regime estacionário entre a absorção intestinal de cálcio além da sua excreção urinária e fecal³⁸.

O cálcio dentro das células distribui-se em dois compartimentos: citosol e mitocondrial, que combinado com fosfato cumprem uma função fundamental como tampão do pH intracelular. O cálcio iônico no citosol regula a contração muscular, as secreções, a liberação de neurotransmissores na terminação axonal. Ademais este é intermediário da produção hormonal, participando do metabolismo energético celular/tissular e mantendo a homeostase orgânica¹³.

Com o objetivo de manter a concentração de cálcio no sangue, hormônios calcitróficos regulam, primariamente, seu metabolismo influenciando sobre os tecidos mineralizados. Quando o cálcio sérico cai, ocorre assim, uma elevação da secreção de hormônio paratireoídiano (PTH), produzindo, maior reabsorção óssea e

incrementando o nível de cálcio sanguíneo. Ao contrário, quando a calcemia se eleva, esta é regulada por outro hormônio, a calcitonina, vindo a reduzir assim, a reabsorção óssea e aumentando a formação de osso¹⁴.

Desta forma, juntamente com a vitamina D, os hormônios PTH e calcitonina estimulam a osteólise e osteogênese, atuando sobre os osteoclastos e osteoblastos, como um *Ballet* harmonioso no organismo¹³.

As células ósseas liberam cálcio, através da dissolução rápida da hidroxiapatita, eliminada do osso através da ação de enzimas proteolíticas, aumentando sua concentração sanguínea e na urina, ou ainda na recaptação de cálcio do sangue para neoformação óssea, modulando, assim, a remodelação óssea¹⁴.

Pré-osteoclastos

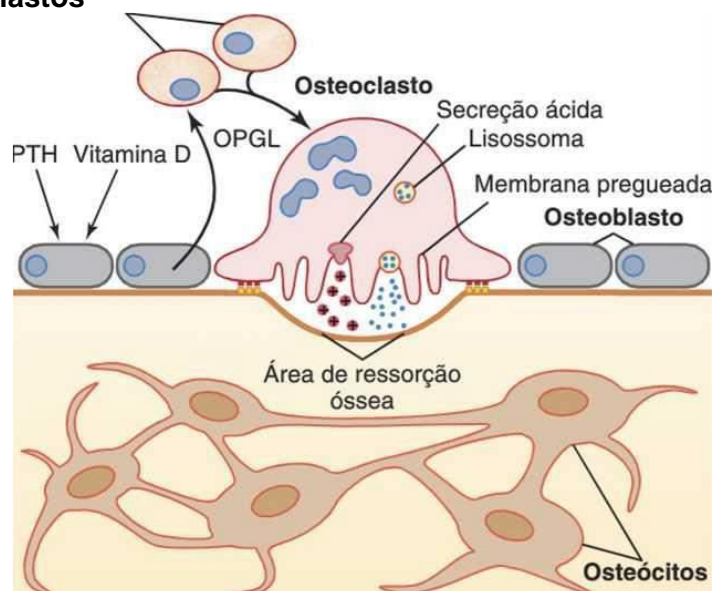


Figura 2: Reabsorção óssea por osteoclasto. O hormônio da paratireoide (PTH) se liga a receptores nos osteoblastos, fazendo com que eles liberem ligantes de osteoprotegerina (OPGL), que se liga aos receptores nas células pré-osteoclastos. Isso causa a diferenciação das células em osteoclastos maduros. Então, os osteoclastos desenvolvem borda pregueada e liberam enzimas dos lisossomos, assim como ácidos que promovem a reabsorção óssea. Osteócitos são osteoblastos que ficaram presos na matriz óssea, durante a produção do tecido ósseo.

1.2. BISFOSFONATOS (BFS)

Os ossos são, constantemente, remodelados através dos osteoclástos e osteoblastos para manter a força e integridade do esqueleto nos indivíduos. No entanto, o desequilíbrio entre estes fenômenos afeta a densidade mineral óssea, levando a distúrbios ósseos ¹³.

Um dos tratamentos recentes de distúrbios ósseos é o uso de drogas anti-reabsortivas, incluindo terapia de reposição hormonal, moduladores seletivos do receptor de estrogênio, bisfosfonatos e denosumabe, que reduzem a ocorrência de dor, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal ¹⁸.

O ponto inicial de estudos foram os pirofosfatos naturais, amplamente empregados na indústria, por sua ação em dissolver o carbonato de cálcio, usados em detergentes de limpeza e sabão²².

B Fs são análogos sintéticos dos pirofosfatos orgânicos, onde o átomo instável de oxigênio da estrutura central (P-O-P) foi substituído por Carbono (P-C-P), tornando-o mais resistente, não podendo ser quebrado por enzimas (22). Fig.3

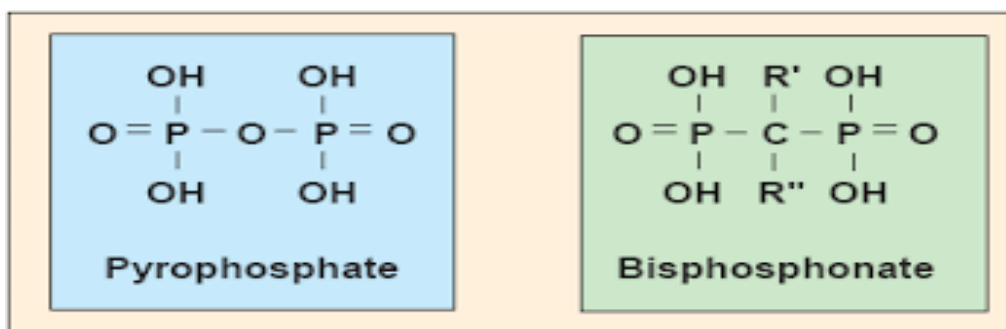


Figura 3. Molécula de BFS. Comparação da estrutura química dos pirofosfatos inorgânicos com o bisfosfonatos (Ramaswamy & Shapirol, 2003)

BFs constituem um grupo de fármacos sintetizados, primeiramente, em 1880, mas desenvolvidos nos últimos 50 anos para o tratamento das desordens ósseas e anomalias do metabolismo do cálcio ²².

O primeiro relato de uso medicinal dos BFS foi publicado, em 1969, por Bassett *et al*, no tratamento da miosite ossificante progressiva com Etidronato oral em um

bebê de 16 meses. Em 1970, Fleisch *et al*, em estudos com animais, demonstraram que os BFs inibiam a reabsorção óssea e equilibram o metabolismo do cálcio ^{26, 27}.

A principal propriedade dos BFs é inibir a precipitação do fosfato de cálcio, diminuindo a calcificação e a reabsorção óssea, reduzindo a ação osteoclástica, através da indução a apoptose destas células, que reabsorvem o tecido ósseo. Estes apresentam grande afinidade com tecido ósseo, meia vida longa nos ossos, inibindo a reabsorção óssea e podem ser administrados por via oral ou endovenosa^{1,7}.

Os mecanismos de ação dos BFs no metabolismo ósseo são complexos e multifatoriais, mudando o citoesqueleto osteoclástico, estimulando a apoptose, reduzindo sobretudo, na bomba de prótons com alteração de pH e equilíbrio ácido básico ¹⁸.

A eficácia clínica dos BFs aumenta devido à sua capacidade de se ligar fortemente ao mineral ósseo. A liberação inicial de BFs ocorre por excreção renal ou adsorção ao mineral ósseo, prolongando-se por um período de semanas a anos. Durante reabsorção óssea, o pH ácido na lacuna de reabsorção, incrementa a dissociação da droga no osso ¹⁸.

BFs interferem na quimiotaxia e na fixação de osteoclastos ao osso juntamente com a supressão da função dos osteoclastos. Além disso, estes bloqueiam o recrutamento, ativação e diferenciação dos precursores de osteoclastos. Inibem a proliferação dos macrófagos, diminuindo seu recrutamento e diferenciação em osteoclastos, além de diminuir o número de osteoclastos, alterando o citoesqueleto destas células, despolimerizando os microtúbulos e retraindo a membrana rugosa, dificultando, desta maneira a sua adesão ao osso ²². Fig.4

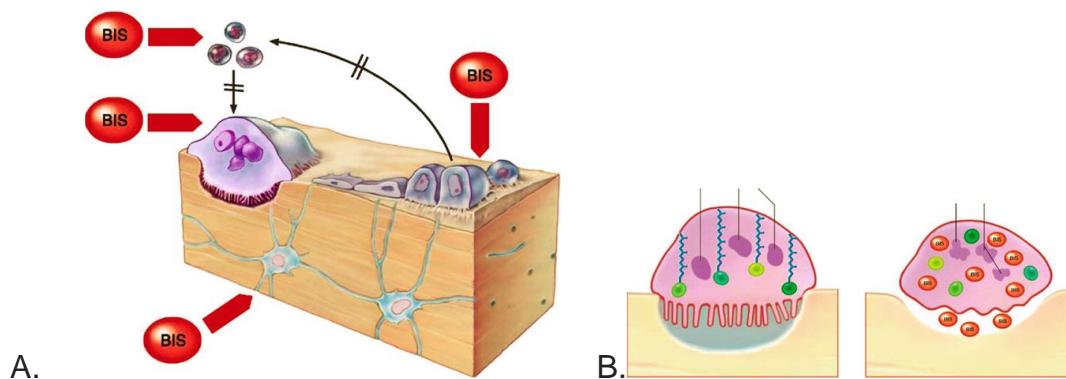


Figura 4. **A.** Efeito dos BFs no Osteoclasto precursor, na atividade osteoclástica e osteócito. **B.** Osteoclasto: desorganização do citoesqueleto, destruição da membrana rugosa, perda de função e apoptose. Figura extraída de R.Bart and E.Von Tresckow MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS ²⁸

Com o passar dos anos, novos e mais potentes BFs foram desenvolvidos com diversas indicações na Medicina ²².

Potência dos Bisfosfonatos

Etidronato 1

Tiludronato 50

Clodronato 500

Risendronato 1,000

Ibandronato 1,000

Alendronato 5,000

Pamidronato 5,000

Zoledronato 10,000

Tabela 1. Referente à potência do Bisfosfonato extraída de Kenneth E Fleisher, Risoto Kontio, Sven Otto. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaws (ARONJ)- A Guide to Research, AO Foundation ¹⁸.

Segundo Bartl, toda osteopatia com excesso de atividade osteoclástica é tratada com BFs, sendo a droga mais usada na osteoporose pós-menopausa ²⁸.

Os BFs possuem baixa absorção, quando administrados por via oral, apenas 1% da dose é efetiva, devido a baixa afinidade por lipídeos e sua polaridade com carga negativa, dificultando o transporte celular. Após a absorção a droga é distribuída por via sanguínea, armazenada nos ossos e excretada pelos rins ²². Fig.4.

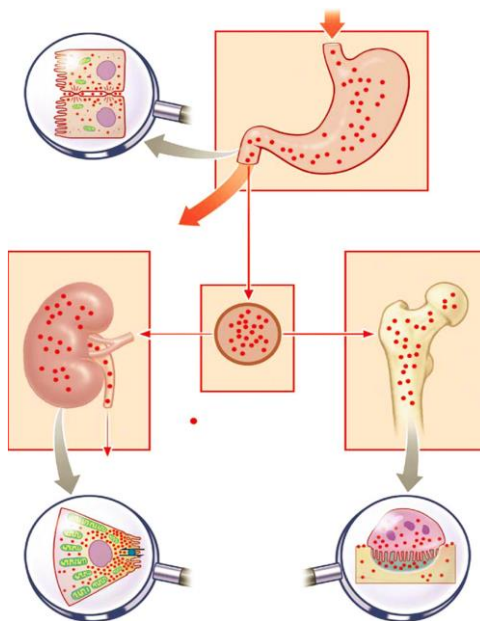


Fig.5. Aspectos Farmacológicos dos Bisfosfonatos.

Representação dos locais de absorção dos bisfosfonatos: trato gastrointestinal, sangue e osso. E excreção no rim. Figura extraída de R.Bart and E.Von Tresckow MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS ²⁸

Efeitos colaterais gastrointestinais mais comuns dos BFs são: náuseas, vômitos, dor epigástrica e dispepsia, que podem ocorrer após administração oral de medicamentos para o tratamento da osteoporose ¹⁸.

Posteriormente, vários casos de insuficiência renal foram relatados após o uso de bisfosfonatos intravenosos. Um possível mecanismo de toxicidade renal foi a forte afinidade do BFs por íons metálicos e sua tendência a formar complexos e agregados com estes íons ³⁶.

A conjuntivite inespecífica é o efeito adverso ocular mais comum dos BFs, que gradualmente melhora sem terapia e apesar do tratamento contínuo com BFs. A hipocalcemia transitória e hiperparatireoidismo secundário também são efeitos da administração de BFs. Existe, ademais, a possibilidade de efeitos incapacitantes ósseo-articulares e / ou musculares (musculoesquelética) com dores severas em pacientes que fazem uso de BFs ¹⁸.

Os bisfosfonatos têm efeitos anti-angiogênicos. Como tal, a vascularização prejudicada pode vir a desempenhar um dos fatores terríveis no desenvolvimento de

osteonecrose nos maxilares. Também atuam na imunidade, resultando em comprometimento da função das células mieloides, células dendríticas e elevam o número de células T. Estes incrementam a antigenicidade das células cancerígenas, como alvos e incrementam a imunidade adaptativa. Este comprometimento da imunidade local com uma maior tendência infecciosa pode vir a ser um elemento-chave na osteonecrose nos maxilares ³⁶.

1.3. OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Segundo Nixon, em 1983, a necrose óssea foi pela primeira vez descrita pelo Professor James Russel, em 1974 ¹⁹.

A osteonecrose dos maxilares (*Osteonecrosis of the Jaw - ON*) é definida como osso exposto que não consegue se recuperar dentro de 3 meses, na ausência de tumor residual ou recorrente. A possibilidade de ON foi proposta pela primeira vez no início do século 20, sendo considerada sinônimo a uma necrose avascular ou necrose asséptica. Portanto, sendo considerada uma necrose óssea causada por obstrução do suprimento de sangue ¹⁸.

Os relatórios iniciais de osteonecrose dos maxilares após administração de bisfosfonatos, designaram essa condição como “necrose avascular da mandíbula” ou “osso avascular”. Este fato se deve às semelhanças da manifestação clínica da ON, causada por radioterapia e a exposição aos BPs, incluindo a presença de osso exposto com perda da mucosa subjacente. Conseqüentemente, a definição de ON depois de terapia radioativa (osteoradionecrose), tinha sido aplicada de forma semelhante a ON após a administração de BFs ².

Nenhum potencial efeito adverso de drogas antirreabsortivas causou mais atenção científica, dos profissionais que atuam nesta área e afins, do que a osteonecrose dos maxilares, que varia em gravidade de pequenas áreas indolores do osso exposto, até exposição óssea associada a dor intensa, sequestro, infecção, fístula e fratura patológica da mandíbula ¹⁸.

O primeiro relato de osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos, foi feito por Marx *et al* em 2003. Já em 2007, um artigo de posicionamento da *American*

Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) foi proposta pela primeira vez a sua nomenclatura "*Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaws*" (*BRONJ*). ON é o termo utilizado para descrever a morte das células ósseas, quando o osteócito fica necrótico. A necrose destrói também células do endotélio vascular no interior do tecido ósseo, prejudicando o fluxo sanguíneo dentro do mesmo ²⁰.

Osteonecrose dos maxilares é o termo sugerido para lesões intra-bucais com exposição óssea, que simulam abscessos dentais ou osteomielites, em pacientes submetidos a terapia com bisfosfonatos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço. A Osteonecrose dos maxilares pode ser considerada um efeito adverso severo da terapia com BFs ¹.

A ON, também, foi definida usando uma variedade de termos, incluindo: "*bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BIONJ)*", "*bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (BAONJ)*", "*bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw (BAOMJ)*" e "*bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw (BROMJ)*" ¹⁸.

Os termos citados foram recentemente denominados pelo termo "*antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)*" e atualmente, consolidados como: "*Medication related osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)*" devido a relatos clínicos de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos anti-reabsortivos ¹⁸.

Os principais aspectos clínicos da osteonecrose dos maxilares são: áreas com exposição óssea na cavidade oral, mobilidade dental, ulcerações e fistulas na mucosa, exposição de osso desvitalizado, com coloração amarelada com inflamação tecidual ao redor da exposição óssea, presença de sintomatologia dolorosa e com odor característico ³⁶.

Os pacientes que desenvolvem a necrose estão na faixa etária de 35 a 95 anos, com maior prevalência entre 65 e 68 anos. Dentre os fatores de risco para desenvolvimento da doença, podemos mencionar: a dose e frequência ministrada, a potência do fármaco, a via de administração, o tempo de duração do tratamento e a meia vida do medicamento no tecido ósseo ¹⁸.

Para a confirmação da hipótese de diagnóstico, exames de imagem devem ser solicitados, como a radiografia panorâmica e a tomografia computadorizada de face. Estes exames demonstram a presença sequestros ósseos com áreas osteolíticas associadas a áreas osteoblásticas circundantes e aspecto de desorganização do tecido ósseo, destruição de corticais ósseas, reações periostais e fraturas patológicas ¹⁸.

1.3.1 Etiologia Local da Osteonecrose dos Maxilares

A Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de drogas anti-reabsortivas ocorre comumente na cavidade oral, principalmente, pelo fato do tecido ósseo ser coberto e protegido apenas por uma fina camada de perióstio e epitélio¹⁸.

O estresse constante leva a traumas na mucosa com exposição óssea, que associado a presença de uma grande quantidade de bactérias na cavidade oral torna-a propensa a infecções ¹⁸.

A Maxila e a Mandíbula são os únicos ossos do corpo humano em contato com o meio externo e sempre estão sujeitos a microtraumas devido à presença dos dentes, periodonto e forças mastigatórias. Ademais, o osso alveolar possui um *Turn over* dez vezes maior do que os ossos longos ¹.

O osso alveolar dos maxilares é, diariamente, remodelado com uma alta taxa de renovação óssea, sendo que a presença de dentes e gengiva fornece uma entrada fácil para infecção bacteriana. As estruturas orais são submetidas a uma grande variedade de injúrias, que podem ser fisiológicas, iatrogênicas ou inflamatórias ³⁶.

O uso prolongado de BPs pode suprimir a renovação óssea com acúmulo de microtrincas, resultando em diminuição biomecânica e resistência. O suprimento de sangue pode desempenhar um papel relevante na MRONJ. Com sua redução, leva ao atraso na cicatrização de feridas devido ao efeito antiangiogênico ³⁷.

Medicamentos anti-reabsortivos podem dificultar a angiogênese por inibir a formação de vasos sanguíneos, células endoteliais, fator de crescimento de fibroblastos e endotélio. Além disso, há redução da proliferação, aumento da apoptose e diminuição na formação capilar nas células endoteliais, que podem causar necrose ³⁷.

O trauma durante cirurgia dentária é um fator predisponente, bem reconhecido para BRONJ, sendo 60% dos casos ocorrem após cirurgia oral, incluindo extrações dentárias. Entretanto, cerca de 40% dos casos de BRONJ não estão relacionados a procedimentos odontológicos invasivos, estando, provavelmente, associados a infecções endodônticas e periodontais ou necroses espontâneas ³.

De acordo com a Academia Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) bem como as diretrizes da *American Dental Association* (ADA), as extrações dentárias em pacientes sob BPs devem ser minimamente invasivas, com manipulação limitada de ossos e partes moles. Recomenda-se, também, o revestimento muco-periosteal dos alvéolos dentários ³.

O risco de desenvolver BRONJ está também relacionado ao tipo de Bisfosfonato (nitrogenado ou não), forma de uso (via oral 17% ou endovenosa 83%) e ao tempo de duração do tratamento. O envelhecimento também pode ser um fator de risco, associado ao aumento das doenças inflamatórias, disfunções hormonais, stress oxidativo, diminuição do fluxo sanguíneo e do *turnover* ósseo ¹.

1.3.2 Fisiopatologia da Osteonecrose dos Maxilares

A patogênese da doença está certamente associada a muitas perguntas sobre os possíveis mecanismos subjacentes a fisiopatologia. Cinco mecanismos principais foram propostos: 1) remodelamento prejudicado; 2) inibição de angiogênese; 3) toxicidade local; 4) imunomodulação; e 5) infecções locais ^{31, 32}.

É mais provável que, uma combinação destes fatores facilite o desenvolvimento de BRONJ. Contudo, a hipótese mais mencionada para explicar tal mecanismo sugere ser causada pela interrupção da remodelação óssea e *turnover* através da inibição dos osteoclastos ³³.

Existem duas teorias principais sobre a fisiopatologia do BRONJ, baseadas na ação dos osteoclastos:

A primeira “*inside-out*”, na qual há inibição da atividade osteoclástica e supressão acentuada do *turnover* ósseo, juntamente com a propagação fisiológica de

micro danos causando uma inflamação local. Este processo leva a morte óssea dentro da mandíbula, com exposição subsequente. Como tal, a exposição óssea seria um evento tardio ¹.

A segunda “*outside-in*”, que sugere uma lesão na mucosa oral, facilita o ingresso de bactérias e infecção local, que aliada à má remodelação óssea, leva a morte óssea. BRONJ ainda pode resultar da combinação destes dois mecanismos, além da hipovascularidade que também pode desempenhar um papel importante ¹.

Os Bisfosfonatos inibem o *turnover* e a capacidade óssea de reparação após micro agressões, reduzindo assim a taxa de proliferação de células epiteliais *in vitro*, exibindo propriedades antiangiogênicas e diminuindo a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ^{10,11}.

Estes determinam relevantes efeitos na qualidade e quantidade da vascularização óssea, possivelmente, alterando a resposta à traumas e infecções ³.

O endotélio pode ser considerado como o maior órgão mesócrino do corpo, produz uma vasta gama de substâncias de caráter hormonal, com funções vasoconstritoras e vasodilatadoras, assim como, importantes moduladores da cascata de coagulação ³⁸.

Este constitui a camada celular interna dos vasos sanguíneos. Tem importante participação na fisiologia animal, modulando funções variadas, como: inflamação, coagulação, controle de fluxo sanguíneo local ¹³.

Além das funções de revestimento e delimitação, o endotélio denota outras funções relevantes do ponto de vista fisiológico. Funciona como uma membrana semipermeável, regulando o tráfego de moléculas como também apresenta funções de síntese e metabolismo de diversas substâncias ¹³.

A sua ação se traduz, principalmente, no controle do fluxo sanguíneo, na regulação da resistência vascular periférica e na modulação das respostas inflamatórias e imunitárias ³⁸.

Como exemplos da atividade bioquímica do endotélio, podem-se referir a intervenção no metabolismo de substâncias vasoativas, como a angiotensina I e angiotensina II, serotonina, noradrenalina, a inativação da bradicinina, a formação de prostaglandinas, a produção de antígenos e a intervenção, em diversos níveis, no processo de coagulação sanguínea, por exemplo, através da produção de trombosmodulina ³⁸.

Outro exemplo de substâncias, produzidas pelo endotélio, pode-se mencionar a prostaciclina e o óxido nítrico (NO) e ainda diversas moléculas, que atuam estimulando a formação de novos vasos sanguíneos, bem como na reparação dos danificados ¹³.

Os bifosfonatos inibem também, a transformação de pré-osteoclastos em osteoclastos através das células da medula óssea e pela ação indireta, via osteoblastos ¹³.

Normalmente, os osteoblastos são responsáveis pelo recrutamento e ativação dos osteoclastos através da interação do "receptor ativador do NFκ B ligante" (RANKL), estando em sua superfície, com o receptor RANK, sempre presente nas células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos ^{14,15, 22}.

O ativador do receptor do fator RANKL é uma transmembrana e proteína solúvel produzidas por osteoblastos. Este se localiza na membrana celular dos osteoclastos e no pré-osteoclastos ^{18, 22}.

Para manutenção desta interação, os osteoblastos também secretam a osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel, que compete com RANKL pelo RANK para inibir o recrutamento dos osteoclastos e controlar, portanto, o equilíbrio osteoblasto-osteoclasto ^{14,15}.

A Reabsorção óssea aumenta resultados da ligação RANK / RANKL, que estimula a formação, atividade e sobrevivência de osteoclastos ^{18, 22}.

A Osteoprotegerina (OPG) é um sinal solúvel de ocorrência natural "Receptor chamariz" para RANKL e inibe atividade de osteoclastos por ligação a RANKL, impedindo sua interação com o RANK. Ambos RANKL e OPG são produzidos por osteoblastos ¹⁸.

Os bisfosfonatos inibem a expressão de RANKL, bem como estimulam a produção da OPG pelas células da medula óssea e pelos osteoblastos, inibindo a interação RANK-RANKL. Essas ações sinérgicas levam à diminuição do recrutamento dos osteoclastos e, conseqüentemente, à redução da reabsorção óssea^{5,6}.

1.3.3 Classificação da Osteonecroses dos Maxilares

A recente definição do documento de posicionamento da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), de 2014, incluiu modificações significativas em comparação a publicação de 2007 e 2009¹⁸.

De acordo com a publicação de 2014, as seguintes características foram definidas para diagnosticar a osteonecrose dos maxilares (ONJ): tratamento atual ou anterior com agentes antiresortivos ou antiangiogênicos; osso exposto ou osso que pode ser sondado por via intraoral; fístula extra oral na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas; paciente sem nenhuma história de radioterapia para as mandíbulas ou doença metastática evidente das mandíbulas¹⁸.

Esta é uma importante mudança para a definição de ONJ. No entanto, existem limitações nessas definições, pois o diagnóstico depende de um achado clínico e informações na anamnese¹⁸.

CLASSIFICAÇÃO DO ESTÁGIO CLÍNICO DAS OSTEONECROSES, SEGUNDO A AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2014 (AAOMS)^{20, 40}:

Pacientes de risco: pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, em pacientes tratados com BFs por via oral ou endovenosa.

Estágio 0: Ausência de tecido ósseo necrosado exposto, mas com presença de sintomas não específicos ou achados clínicos, radiográficos e dor local.

Estágio 1: Exposição de tecido ósseo necrosado em pacientes assintomáticos e sem sinais de infecção, com alterações radiográficas na região.

Estágio 2: Exposição de tecido necrótico ou fístula, associado a dor, eritema, inflamação, infecção com ou sem drenagem de secreção purulenta e com evidências radiográficas.

Estágio 3: Exposição de osso necrótico ou fístula, em pacientes com dor, inflamação, infecção e com um ou mais sintomas: exposição óssea, além do processo alveolar (borda inferior ou ramo mandibular, seio maxilar ou zigoma na maxila), com fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oroantral ou buconasal, osteólise estendendo para base da mandíbula ou assoalho seio maxilar.

Segundo a AAOMS, o diagnóstico da ONJ é clínico, exames de imagem são importantes para visualizar a extensão da lesão, fraturas patológicas, monitorar a evolução da necrose, além de detectar lesões precoce e assintomáticas estágio 0²².

1.4. TRATAMENTO DAS OSTEONECROSES DOS MAXILARES

1.4.1 Tratamento Sistêmico

O tratamento clínico consiste em melhorar os sinais e sintomas, reduzindo a inflamação em tecido mole e duro, eliminando a dor e diminuindo o tamanho das lesões. O controle da inflamação, infecção e dor deve ser feito com anti-inflamatórios, antibióticoterapia e analgésicos¹.

O tratamento conservador pode durar meses, com consultas frequentes causando efeitos adversos, tais como resistência microbiana e candidíase oral, agravando as condições locais²².

Tratamentos sistêmicos coadjuvantes, como: câmara hiperbárica, teriparatida, pentoxifilina e alpha-tocopherol, também são usados¹.

1.4.2 Tratamento Local

A primeira opção de tratamento é o desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico e sequestro ósseo com curetagem, obtendo margens sangrantes para torná-las mais acessíveis aos antibióticos, obviamente, preservando osso não necrótico^{1,18}.

Apesar da dificuldade encontrada em determinar a exata extensão do osso necrótico, a remoção completa da lesão é fundamental para evitar a progressão ou recidiva da mesma. Outro desafio no tratamento cirúrgico é a falta de padronização para os procedimentos, dependendo da habilidade e experiência do cirurgião, sendo difícil comparar e reproduzir os métodos empregados na literatura ¹⁸.

A incisão deve ser feita sempre, pensando, em deixar um retalho mucoperiosteal sem tensão para a sutura, recobrimdo toda a área da necrose. A mucosa marginal, na borda da lesão deve ser removida, pois está alterada com inflamação crônica, não sendo ideal para o recobrimento ²².

Um dos parâmetros adotados é a percepção intra-operatória do cirurgião, removendo o osso necrótico até aparência normal de cor, textura e o sangramento do tecido ósseo remanescente. Pensando que o osso necrótico exposto, não se revitalizará, a ONJ deve ser removida em sua totalidade ^{18, 22}.

Geralmente, o osso exposto evidencia coloração amarelada, escurecida, com maior porosidade na sua consistência. A tomografia computadorizada de face é sugerida para determinar as margens da lesão e a fluorescência, também, pode ser empregada ¹⁸.

Após a eliminação da necrose, deve-se desgastar e suavizar as bordas, removendo cristas e espículas ósseas. Este é um passo importante descrito na literatura, pois como o *turnover* está prejudicado pela ação dos BFs a remodelação da área se dará de forma muito lenta, podendo estes remanescentes se tornarem novos fatores de agressão, rompendo a mucosa, causando infecções secundárias e recidiva da lesão ²².

O osso exposto está sempre colonizado com bactérias da boca, aumentando a adesão microbiana no tecido osso alterado pelos BFs, assim tratamentos adjuvantes para desinfecção são descritos como: Laserterapia, ozonioterapia, oxigênio

hiperbárico, irrigação local com clorexidina 0,12% e o fechamento com cobertura de tecidos saudáveis, quando possível são importantes. A higiene oral deve ser rigorosa e bochechos com clorexidina devem ser frequentes ^{1,22}.

Segundo Fliefel *et al* (2015), em revisão sistemática de 97 artigos de 2003 a 2014, em 4879 casos de BRONJ, constataram que o tratamento local mais utilizado foi a cirurgia minimamente invasiva. Esta consiste no desbridamento cirúrgico, remoção do sequestro ósseo, curetagem, regularização das bordas ósseas e fechamento primário com mucosa, seguida do uso de laser.

Já Vescovi, Paolo *et al* (2013) relataram sua experiência em 217 pacientes sob terapia com BFs, no total de 589 extrações dentárias na Universidade de Parma, Itália, sustentavam a hipótese de que a associação de tratamento antibiótico e com uso do laser de baixa potência, foi eficaz na prevenção de BRONJ após extrações dentárias em pacientes sob BFs ³.

O resultado do tratamento é considerado de sucesso, quando a cicatrização da mucosa oral é mantida sem exposição óssea ou infecção e quando há imagem radiográfica aceitável, sem sinais de lesão, por um período de 12 meses após cirurgia. Apenas a manutenção, contendo a evolução da doença e a melhora nas condições locais, não significa o sucesso do tratamento ^{1,22}.

As taxas de sucesso do tratamento cirúrgico são significativamente superiores comparadas com o tratamento conservador (85% a 20%) ²⁵.

1.4.3 Tratamentos Adjuvantes

A terapia com oxigênio hiperbárico é indicada quando a cicatrização da ferida cirúrgica e a vascularização estão prejudicadas. Os benefícios deste tratamento podem ser observados na angiogênese e hipervascularização, incrementando o fluxo vascular no osso e tecido mole, como também na produção de oxigênio reativo (ROS). Além disso, age diminuindo a supressão dos osteoclastos e estimulando a ativação

do RANK/RANKL na diferenciação dos osteoblastos e estimulação dos macrófagos, denotando também ação bactericida ²⁹.

A Ozonioterapia evidencia efeitos positivos no osso necrótico e tecido mole, estimulando ação antioxidante, elevando a concentração de hemoglobina sanguínea, estimulando a passagem de células de leucócitos através das paredes capilares, incrementando a fagocitose no tecido ³⁰.

Fenômenos relatados no uso do Laser incluem cicatrização mais rápida de feridas pela ação de fibroblastos, proliferação de condroblastos, síntese de colágeno, estimulação da osteogênese, diferenciação de células ósseas e mecanismos de reparo ósseo, incremento do fluxo sanguíneo, estimulação da proliferação de células endoteliais e redução da dor ³.

1.4.4 Morbidade da Osteonecrose dos Maxilares

Grandes ressecções com mutilação da face, infecções, ausência de tecido para fechamento primário e recidivas são relatados com frequência. Enxerto microvascularizado pode ser utilizado, como opção nas reconstruções, mas este não é recomendado como primeira tentativa para o tratamento ²².

1.5. APARELHOS BASEADOS EM ENERGIA

Atualmente, vários aparelhos baseados em energia vêm sendo utilizados com substancial melhora clínica no tratamento, como relacionados na literatura médica, contudo com um número limitado quando aplicados em estudos clínicos. Na área da saúde, estes aparelhos, são amplamente empregados em diversos tipos de tratamento, podendo se destacar: LASER, LED, TEMs, aparelhos de infravermelho, Ultrassom, radiofrequência, dentre outros.

1.5.1. Terapias Fotônicas

A palavra LASER corresponde a um acrônimo composto pelas primeiras letras de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que em português é denominado por Luz Amplificada por Emissão Estimulada de Radiação (Chavantes, 1998).

A teoria de Emissão Estimulada é do físico Albert Einstein, que em seu artigo “Zur Quantum Theorie der Strahlung”, de 1917, expôs os princípios físicos deste processo.

Em 1951, C.H. Townes criou o MASER, *microwave amplification by stimulated emission of radiation*, que foi o primeiro aparelho baseado no postulado de Einstein. Este é um dispositivo capaz de gerar ondas eletromagnéticas através da amplificação estimulada de micro-ondas (Gordon; Zeiger; Townes, 1955).

Somente em 1960, Theodore Maiman desenvolveu o primeiro Laser de rubi no Hughes Aircraft Company. Alguns meses depois foi produzido o primeiro Laser à gás (CO₂), no Bells Lab, por Ali Javan, William Bennett Jr e Donald Herriott.

A radiação emitida pelo aparelho de Laser denota características próprias, sendo esta uma onda monocromática, coerente e colimada. Tal equipamento permite que esta energia de luz interaja com cromóforos teciduais específicos (hemoglobina e melanina), que tem afinidade pelo comprimento de onda da respectiva luz do Laser emitido, principalmente, por meio da absorção (Chavantes, 1994).

O Laser pode ser classificado, segundo Chavantes (2009), de acordo com sua potência, em dois grandes grupos: Laser de Alta Potência (LAP) e Laser com Potência Baixa.

O LAP utiliza energia superior a 5 W, emitindo radiação com capacidade de destruição de tecidos, empregando alta energia em tempos muito reduzidos ao redor de milisegundos a nanosegundos. O LAP é muito empregado com finalidade cirúrgica e este age por meio de vários efeitos, tais como: fototérmico, fotomecânico-acústico, fotoionizante e fotoablativo.

1.5.2. Laser de Potência Baixa

O Laser com potência baixa, pode ser dividido em 2 grupos, segundo os respectivos tipos de foto aceptores : Laser de Baixa Intensidade (LBI), com ação endógena e Terapia Fotodinâmica (PDT), atuando no meio exógeno ¹⁶.

O LBI age, completamente, diferente à do LAP, ou seja, por meio de um efeito denominado fotofísico-químico. Este aparelho vem a promover uma ação fotobiomoduladora a nível molecular nas células, nos tecidos e nos órgãos ¹⁷.

LBI é quando a radiação óptica interage com um foto acceptor endógeno e produz a biomodulação celular/tecidual. Enquanto, essa interação ocorre, na presença de O₂ molecular, substâncias exógenas realizam o processo de terapia fotodinâmica (PDT), realizando uma ação citotóxica no tecido tratado ¹².

Já no tratamento de fotobiomodulação com laser de baixa potência, não deve ocorrer uma elevação da temperatura do tecido irradiado. O aumento térmico não deve exceder 1°C e a potência deve sempre ser menor que 1 Watts (Basford et al., 1989).

A fotobiomodulação pode incorrer em dois tipos de ação tissular, a bioestimulação e/ou bioinibição (Chavantes et al 2009.). A ação de biomodulação provocada pelo LBI, dependendo dos parâmetros de utilização (intensidade, duração, comprimento de onda, tamanho do foco e das propriedades ópticas do tecido-alvo), pode provocar tanto estímulo positivo (bioestimulação) quanto inibição (bioinibição) no tecido-alvo irradiado (Pukaleski, 2008).

Devido a irradiação ser com intensidade bem baixa, a ação biológica advêm da ação direta da radiação a nível de foto aceptores celulares, sobretudo nos componentes da cadeia respiratória nas mitocôndrias, como também, em membranas celulares, a nível de canais de Ca⁺⁺ e bombas de Na⁺ e K⁺, tendo uma ação cumulativa e não incorrendo em elevação da temperatura local ¹⁷.

1.5.3. Terapia de Fotobiomodulação

Mester, o pioneiro na ciência da modulação biológica, concluiu que o laser empregado com uma potência baixa podia produzir efeitos biológicos ⁸.

Mester estudou os efeitos anti-inflamatórios e reparação tissular, induzindo nas células uma estimulação luminosa e observou reações graduais nos tecidos, que ele chamou de "*photobiostimulation*" ⁸.

As respostas eletromicroscópicas da irradiação, observadas com laser em feridas abertas, foram através da síntese de colágeno, indução de neovascularização e incremento na síntese de enzimas.

Já, para explicar a bioestimulação, Karu ⁹ propôs uma cadeia de eventos moleculares, começando com a absorção de luz em um fotoceptor/fotoreceptor, levando a transdução de sinal, amplificação e resultando em resposta bioelétrica e bioenergética no tecido alvo.

Os efeitos biomodulantes do laser podem auxiliar os processos de reparação, elevando a matriz inorgânica do osso e osteoblastos, estimulando o crescimento dos capilares linfáticos e sanguíneos, facilitando à proliferação celular e cicatrização dos tecidos.

Comprimentos de onda (600–1000nm) do LBI têm propriedades fotobiomoduladoras, tais como: a proliferação de osteoblastos, formação de colágeno, facilitando a regeneração óssea, alívio da dor, melhora a cicatrização de feridas, a reparação nervosa, além da reepitelização ¹¹.

1.5.4. Fotobiomodulação na Inflamação

A inflamação pode ser caracterizada como uma resposta inespecífica do organismo, a defesa contra agentes agressores. A resposta inflamatória se inicia procurando isolar o agente e minimizar o seu dano, com um conjunto de alterações vasculares, morfológicas e bioquímicas do tecido conjuntivo ¹².

Inflamação pode ser classificada em aguda e crônica dependendo de sua duração. As células lesionadas ativam o sistema fagocitário mononuclear (monócitos circulantes e macrófagos teciduais), iniciando a cascata de eventos através de

secreção de citocinas da família da interleucina 1 (IL-1 β) e do fator de necrose tumoral (TNF- α)¹².

Localmente, estas moléculas tem ação pleotrópica, sobre células da matriz ou estroma tecidual, agindo principalmente, nos fibroblastos e células endoteliais, causando a liberação de um segundo conjunto de citocinas. Estas incluem, a IL-1 β e TNF- α , como também, as IL-6, IL-8, as proteínas inflamatórias (MIP-1) e quimiotáticas (MCP) de macrófagos¹².

Esta última proteína, juntamente com IL-1 β , IL-8 e fator beta de crescimento transformador (TGF- β) atrai para o foco inflamatório monócitos e neutrófilos. Os quais por sua vez, secretam um terceiro conjunto de citocinas, incluindo o TNF- α e outros fatores quimiotáticos, que retroalimentam o processo inflamatório¹².

O endotélio vascular desempenha, um papel central na comunicação do sítio inflamatório e os leucócitos circulantes. Tanto pela expressão de molécula de adesão, que facilitam a migração tecidual das células de defesa (monócitos e neutrófilos), como também a modificação do tônus vascular, mediado por metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos)¹².

Isto ocorre pela quebra da fosfolipase A2, óxido nítrico (NO) e pelas cininas, causando vasodilatação (eritema), aumentando a permeabilidade vascular pela histamina (edema) e incorrendo em hipotensão arterial¹².

As prostaglandinas são produzidas pela enzima cicloxigenase (COX). A COX-1 regula funções fisiológicas normais, sendo que a COX-2 é, essencialmente, inflamatória e importante na resolução deste processo⁹.

As vantagens terapêuticas da fotobiomodulação envolvem o incremento da microcirculação local, promoção da angiogênese, vasodilatação, inibição de mediadores inflamatórios COXs, como prostaglandinas E2 (PGE2), ativação das células de defesa, efeitos antioxidantes e aceleração da cicatrização.

Tabela 2: Principais Aspectos da Fotobiomodulação na Resposta Inflamatória.

Comprimento de onda	Efeito anti-inflamatório tanto na radiação vermelha quanto na infravermelha.
---------------------	--

Energia	Energias de 1J a 10J com resultados positivos.
Potência	Não há muitas evidências quanto as diferentes densidades de potência
Pontos de irradiação	Diretamente sobre a área tratada.
Tipos de inflamação	Inflamação aguda e crônica.

Fonte: Laser de baixa potência - Princípios Básicos e Aplicações Clínicas na Odontologia ¹²

1.5.5. Fotobiomodulação na Analgesia

De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, a dor pode ser definida como "uma experiência sensitiva desagradável, que pode ou não estar associada a um dano real ou potencial ao organismo".

Segundo Saastamoinen, a percepção de dor é variável e individual, podendo ser classificada, de acordo com a duração e frequência, como aguda ou crônica, em diferentes categorias, devido a sua origem: nociceptiva, neuropática, reflexa, irradiada, visceral e psicossomática¹².

O sistema nervoso é responsável pela percepção da dor, através de sua unidade básica, o Neurônio, que possui um corpo celular e prolongamentos chamados axônios ou fibras nervosas, as quais se conectam nos nervos periféricos, medula espinhal e córtex cerebral ¹².

Diferentes estímulos podem excitar as fibras nervosas, causando a quebra do potencial de repouso da membrana, desencadeando o impulso nervoso por todo o caminho ascendente até o cérebro e descendente da medula até a região inicial ¹².

Após um dano tecidual ou início de um processo inflamatório, os terminais sinápticos são acionados. Estes ativam uma série de mediadores químicos e íons (sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato), que entram em ação para proceder a transdução do sinal, bem como a sensibilização do Sistema Nervoso central, promovendo uma resposta adequada ante o estímulo ¹⁷.

Entre os mediadores envolvidos no processo de sensibilização neural podemos citar: as cininas, as prostaglandinas, os leucotrienos, a serotonina, a norepinefrina, a dopamina, a histamina, as interleucinas dentre outros ¹³.

As prostaglandinas são os mais importantes, responsáveis pela hiperalgesia e inflamação temporárias. A fotobiomodulação poderá ter efeito analgésico, atuando em algum momento do processo de condução do impulso nervoso ¹².

Simunovic cita algumas explicações de como o Laser de Baixa Intensidade (LBI), age: aumentando os níveis da β -endorfina, no incremento da excreção urinária de glicocorticóides (inibidores da síntese β -endorfina), hiperpolarização da membrana de células nervosas por diminuição da permeabilidade da bomba de Na^+/K^+ e nos canais de cálcio.

O LBI também provoca a excreção urinária de catabólitos da serotonina, alteração do equilíbrio adrenalina-noradrenalina, incremento da produção de adenosina trifosfato (ATP), promovendo desta maneira um relaxamento muscular ¹⁷.

LBI incrementa a microcirculação sanguínea local com um maior aporte de oxigênio, elevando o fluxo linfático. Possui uma ação direta sobre fibras amielínicas, com efeitos específicos sobre as fibras C e estímulo na produção de enzimas, equilibrando o sistema oxido-redutor, modulando o estresse oxidativo ¹⁷.

Tabela 3: Principais Aspectos da Fotobiomodulação na Obtenção de Efeitos Analgésicos

Comprimento de onda	Efeito na radiação vermelha quanto na infravermelha (600 a 1000nm)
Energia	Energias mais altas acima de 10J são mais eficazes no controle da dor
Potência	Há muitas evidências quanto as diferentes densidades de potência
Pontos de irradiação	Varios pontos ao longo do caminho do nervo
Tipos de dor	Dor aguda e crônica.

Fonte: Laser de baixa potência - Princípios Básicos e Aplicações Clínicas na Odontologia ¹²

1.5.6. Fotobiomodulação na Reparação Tecidual

A reparação tissular faz parte do processo inflamatório desencadeado por uma lesão tecidual, dependendo da extensão da lesão, do órgão lesionado, das células/tecidos, que o compõe. O tipo de cicatrização (primeira ou segunda intenção), pode levar a formação de um tecido cicatricial, a regeneração do tecido ou ambas ¹⁷.

A reparação ocorre em três fases que se sobrepõe, a saber: inflamatória, proliferativa e remodelamento ¹².

A fase inflamatória tem o objetivo de remover a causa da injúria, limitar sua extensão e preparar o local para a reparação celular. O primeiro evento que ocorre é o controle imediato do sangramento local (hemostasia), através da vasoconstrição, que aumenta a viscosidade sanguínea local, permitindo a formação do coágulo, através da liberação de epinefrina pelas plaquetas. Estas, também, são responsáveis pela liberação de mediadores químicos, que atraem as células de defesa (neutrófilos, monócitos e linfócitos) ainda dentro dos vasos sanguíneos, recrutando fibroblastos e macrófagos no tecido conjuntivo ¹².

Os neutrófilos atuam na remoção bacteriana, liberando substâncias tóxicas, enquanto os macrófagos fazem a remoção dos restos celulares e bacterianos. Já, os linfócitos incrementam a produção de fatores angiogênicos e células de defesa. Esta fase inicial inflamatória é caracterizada pelos cinco sinais cardinais, descritos por Rudolf Virchow no fim do século XIX, como: dor, calor, eritema, edema e perda de função.

A fase proliferativa tem o objetivo de construção do tecido de granulação, que é a base para o novo tecido e é subdividida em três etapas: granulação, contração e epitelização ¹³.

Na fase de granulação, os fibroblastos se proliferam e secretam colágeno e fatores de crescimento, que estimulam a angiogênese (migração de células endoteliais) formando, assim, o tecido de granulação. A proliferação dos fibroblastos sinaliza a finalização da inflamação e as células inflamatórias deixam o local da lesão, diminuindo o edema ¹³.

Os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, possibilitando o fechamento de toda a área da lesão, caracterizando a fase de contração. Finalmente a borda superior da lesão é formada a partir da regeneração, migração, proliferação e diferenciação de células epiteliais ou de mucosa, finalizando a fase de epitelização. Esta fase ocorre somente se houver um eficiente aporte sanguíneo, ausência de necrose e contaminação no leito da lesão ¹³.

A fase de remodelamento do tecido é a maturação da cicatriz ou finalização do tecido neoformado, com a reorganização, remodelamento e maturação das fibras colágenas ¹³.

A fotobiomodulação age em diferentes mediadores inflamatórios e enzimas, levando à resolução mais rápida da inflamação, conseqüentemente acelerando a cicatrização ¹².

As respostas primárias do Laser a nível tissular compreendem: vasodilatação, incremento da circulação sanguínea, drenagem linfática, atividade de neutrófilos e fibroblastos, melhorando o metabolismo celular e aumento do limiar da dor (HOLANDA, 2017 LASERS).

As respostas secundárias compreendem um efeito anti-inflamatório, anti-edematoso, cicatrização tissuar e estimulação da imunidade e analgesia ¹¹.

1.5.7. Fotobiomodulação na Regeneração Óssea

Vários estudos demonstram os benefícios do LBI na neoformação óssea, incrementando a proliferação e diferenciação nas células ósseas e na calcificação.

Em culturas de osteoblastos a microscopia eletrônica demonstrou um aprimoramento nas funções celulares, no aumento da atividade da Fosfatase alcalina e síntese de colágeno tipo I mRNA ¹¹.

Osawa *et al.* 1995 apresentaram um trabalho *in vitro*, onde o número total de nódulos ósseos mineralizados, a proliferação celular, a atividade de fosfatase alcalina, o conteúdo de cálcio e fósforo, foram mais acentuados no grupo irradiado em comparação ao grupo controle.

Khadra *et al.* afirmaram que incrementou significativamente o nível de osteocalcina, a produção do fator de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), a atividade da fosfatase alcalina, a expressão de osteopontina e a sialoproteína óssea ¹².

CÁLCULO DA DOSIMETRIA DO LASER

1. **Potência:** quantidade de energia produzida, mensurada em Watts (W)

$$P = \text{Watts (W)}$$
2. **Energia:** propriedade de um sistema que lhe permite realizar um trabalho; a unidade de energia é dada em watts multiplicada por segundo, ou seja, mensurada em Joules (J)

$$E = P \times T \text{ (J)}$$
3. **Densidade de energia (fluência)** = potência(W) x tempo (segundos)/área = (J/cm²)

$$\underline{DE = P(W) \times T(s)} = \text{(J/cm}^2\text{)}$$

$$A = \pi r^2 \text{ (cm}^2\text{)}$$
4. **Densidade de potência (irradiância)** = potência/área (W/cm²)

$$\frac{P(W)}{A(\text{cm}^2)} = \text{(W/cm}^2\text{)}$$

1.6. MAGNETOTERAPIA

Em 1979, a *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) aprovou pela primeira vez, o uso de um campo magnético oscilante (CMO) ou *pulsed electromagnetic field* (PEMF). Desde então, vários estudos foram realizados para demonstrar os benefícios do campo eletromagnético para o tratamento de várias condições, como: edema, osteoartrite, feridas, modulação hemodinâmica e alívio da dor, além do uso estabelecido para a formação óssea ²¹.

Os mecanismos que explicam a ocorrência destes efeitos observados, no entanto, ainda não são completamente esclarecidas, considerando os princípios que governam o campo eletromagnético ^{21, 23}.

Campos eletromagnéticos pulsados de baixa frequência (CEMP-BF), são uma importante ferramenta da Fisioterapia ao redor do mundo, por tratar-se de um método não invasivo, seguro e de fácil manejo. Indicado para tratamento da dor, inflamação e regeneração tissular ²³.

É possível inferir que, no sistema biológico e organismos vivos, os CMO são onipresentes e constantemente, criados por processos fisiológicos (movimentos celulares, fluxos iônicos, fluidos nos sistemas circulatórios, cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, potenciais de ação nas membranas e, assim, por diante ²¹.

Suas principais ações são: desvio de partículas com carga elétrica em movimento, produção de correntes induzidas pelo efeito piezoelétrico em tecido ósseo e colágeno. A nível celular normaliza o potencial de membrana, aumenta a solubilidade de substâncias e estimula o metabolismo celular ²³.

Além disso, produz ação anti-estresse, promove uma aceleração de todos os fenômenos reparadores com ação bio-regenerante, anti-inflamatória e antiedematosa, sem demonstrar efeitos colaterais. Portanto, efeitos biológicos podem resultar da interação desses campos com CMO exógenos ^{21,23}.

Os efeitos obtidos com CEMP na regeneração óssea não se devem apenas a energia mecânica aplicada aos íons Ca^{++} , fazendo-os vibrar em máxima frequência, transformando esta energia em eletricidade pelo fenômeno piezoelétrico, como

também, às respostas dos osteócitos que liberam por via autócrina e parócrina os fatores moduladores da atividade celular ²³.

Segundo Funk RH, *et al*, logo após a ocorrência de uma ferida, um campo elétrico é criado no tecido lesionado, que promove um estímulo primário nas células epiteliais para iniciar o processo de reparação. Este estímulo elétrico causado pela lesão, pode permanecer por várias horas e só cessa quando o tecido é reepitelizado⁵⁵.

Yoshimura em 2011, no estudo em patas de camundongos com exposição aguda a campo magnético de baixa intensidade, relatou resultados positivos na regressão do edema induzido por carragenina ²¹.

Meyer (2011) em revisão sistemática na base de dados Pubmed, selecionou 36 artigos de 1981 a 2008 relacionados a *Pulsed Eletromagnetic Fields - PEMF*, no qual relatou resultados positivos no tecido ósseo em relação a consolidação de fraturas, à osteoporose, à cicatrização, regeneração nervosa e cartilagem articular.

1.7. JUSTIFICATIVA

Com o crescente aumento do uso dos Bisfosfonatos, contra a osteoporose e sobretudo, em casos de mulheres na menopausa com osteopenia, proporcionalmente, surgiu uma maior incidência do principal efeito adverso na região maxilomandibular desses fármacos: a osteonecrose dos maxilares.

A terapia padrão "*gold standart*" de escolha proposta para essa doença, é o tratamento cirúrgico. As complicações quando presentes são muito severas e mutiladoras, prejudicando muito a qualidade de vida dessas pacientes. As morbidades são: extensas ressecções, infecções secundárias, ausência de tecido para fechamento primário, deiscências e fístulas, que podem evoluir para feridas multilatórias e com graves consequências, como a sepse.

A literatura sobre a terapia de fotobiomodulação evidencia efetividade através do emprego do Laser de baixa intensidade (LBI) e vem sendo cada vez mais estudada.

Além disso, trata-se de um método indolor, seguro e não invasivo, quando usada em dosimetria adequada tanto em animais como em pacientes.

1.8. HIPÓTESE

Com os dados acima expostos, terapias com aparelhos baseados em energia auxiliam no processo antiedematoso, anti-inflamatório, na cicatrização tecidual e analgesia.

Poderiam a terapia de Fotobiomodulação e Magnetoterapia contribuir para uma melhor reparação tecidual, quando empregadas no pós-operatório do tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares, induzida pelo uso do Alendronato de Sódio em mulheres?

2. OBJETIVO

Avaliar a resposta da fotobiomodulação e magnetoterapia, como coadjuvantes ao tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares, induzida pelo uso do Alendronato de Sódio.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Analisar o processo inflamatório por meio de análise bioquímica através de: Hemograma, coagulograma, PCR, VHS, CPK, DHL, PTH, vitamina D, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, sódio, potássio, uréia, creatinina e glicemia, no pré e pós-cirurgia, além de aferir a temperatura local através de termômetro digital.

Avaliar a cicatrização da mucosa oral, conforme exame clínico visual e fotográfico em: sutura fechada, sutura parcialmente fechada e sutura aberta com exposição óssea.

Determinar a analgesia pós operatória, através da Escala Visual Analógica (EVA).

Comparar a reparação óssea através da análise da densidade tomográfica pela Hounsfield Unit (HU) nos tempos pré-operatório e após 60 dias do procedimento cirúrgico.

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Realização de estudo prospectivo, aleatório, controlado, ou seja, depende diretamente de uma variável experimental, que tenha ao menos duas condições para comparação entre grupos.

O pesquisador é responsável pelas amostras, caracterizado como um estudo prospectivo piloto, no qual a comparação se dará através de grupos definidos por meio de ordem de entrada no serviço, para que se resultem em uma distribuição equiprovável.

Este método de pesquisa pode ser considerado experimental, uma vez que, o método científico de observação dos fatos ou fenômenos naturais está sob condições estabelecidas pelo pesquisador.

Foram levados em consideração, o tipo de lesão, localização da área da necrose, correlacionando tempo e forma de utilização, para coletar dados relativos à osteonecrose dos maxilares em pacientes operados na Prevent Senior no período citado.

Dissertação realizada em conjunto com a Prevent Senior para obtenção do título de Mestre no curso de Pós graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, aprovado na Plataforma Brasil, CAAE- 04065318.1.1001.5511 sob número do parecer: 3.191.008 e registrado no REBEC, Trial RBR-494fyn.

3.2 GRUPOS DE ESTUDO CASUÍSTICOS

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos, conforme sua entrada no Serviço de Buco Maxilo Facial da Prevent Senior. Sendo a primeira paciente foi alocada no Grupo I denominado Tratamento Padrão e placebo, a segunda paciente foi incluída no Grupo II denominado Tratamento Padrão + Laser de Baixa Intensidade

e a terceira paciente foi colocada no Grupo III denominado Tratamento Padrão + Campo Magnético Pulsado. Os pacientes seguintes serão incluídos nos grupos respeitando esta ordem, a seguir:

GRUPO I: TRATAMENTO PADRÃO PARA AS OSTEONECROSES DOS MAXILARES (TP) E PLACEBO.

Tratamento padrão (TP) para as osteonecroses dos maxilares, que consiste em: antibioticoterapia, desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho mucoperiostal de mucosa oral, com pontos simples e contínuos, aplicações de placebo do Laser com baixa potência ou Magneto (aparelhos desligados), nos tempos: Pós-operatório imediato, pós-operatório 12h, pós-operatório 72h e pós-operatório de 07 dias

GRUPO II: TRATAMENTO PADRÃO PARA AS OSTEONECROSES DOS MAXILARES E APLICAÇÃO DE LASER DE BAIXA INTENSIDADE (TP + LBI).

Tratamento padrão (TP) para as osteonecroses dos maxilares, que consiste em: antibioticoterapia, desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho mucoperiostal de mucosa oral, com pontos simples e contínuos, e aplicações do Laser com baixa potência, nos tempos: Pós-operatório imediato, pós-operatório 12h, pós-operatório 72h e pós-operatório de 07 dias. Aparelho MMO, Laser DUO, São Carlos, SP, Brasil



Figura 6: Aparelho Laser Duo MMO

Tabela 4: Dosimetria Laser

Parâmetros	Laser
Comprimento de onda (nm)	808
Potência (mW)	100
Densidade de Energia Fluência (J/cm ²)	10
Energia (J)	3
Tempo de exposição (seg)	30
Tempo de tratamento	POI, 12h, 72h e 7 dias

Local da aplicação	Pontual, sobre a área da lesão. 6 pontos.
área do feixe cm ²	0,3
Sistema de entrega	CW

GRUPO III: TRATAMENTO PADRÃO PARA AS OSTEONECROSES DOS MAXILARES, APLICAÇÃO DE CAMPO MAGNETICO PULSADO DE BAIXA INTENSIDADE (TP + MAG).

Tratamento padrão (TP) para as osteonecroses dos maxilares, que consiste em: antibióticoterapia, desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho mucoperiosteal de mucosa oral, com pontos simples e contínuos. Aplicações da magnetoterapia (MAG) no pós operatório imediato, com frequência de 9 Hz e intensidade de 500 Gauss (1/10.000 Tesla), durante 15 minutos, foram realizadas nos tempos: Pós operatório imediato, pós operatório 12h, pós operatório 72h e pós operatório de 07 dias. Aparelho Neospin, São paulo, Brasil, Anvisa: 81614199001.

Tabela 5: Parametros magnetoterapia

Parâmetros	MAGNETOTERAPIA
Frequência (Hz)	9
Intensidade (Gauss)	500
Tempo de exposição (min)	15
Tempo tratamento	POI, 12h, 72h e 7 dias
Local da aplicação	Por área, sobre toda a extensão da lesão. 6 pontos.
Área da base - cm ²	19,6



Figura 7: Aparelho Magnetoterapia Neospin

3.3 CASUÍSTICA

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, aleatório, placebo, controlado, em uma amostra de 10 pacientes. Durante o período de coleta de dados, de Dezembro 2018 a Setembro 2019, todos os pacientes com indicação cirúrgica para tratamento da osteonecrose dos maxilares no Serviço de Cirurgia Buco maxilo facial da Prevent Senior foram avaliados através de anamnese e exame físico, passando a compor a amostra somente aqueles que atendam os seguintes critérios a seguir:

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Consentir em participar do estudo através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente assinado pelo paciente (ANEXO)

Pacientes do gênero feminino, idade igual ou superior a 58 anos, ser usuária de Alendronato de sódio por via oral, com doses semanais de 70mg por no mínimo 2 anos de forma contínua para prevenção e/ou tratamento de osteopenia ou osteoporose.

Presença de osteonecrose dos maxilares, nos estágios 1 ou 2, segundo classificação da AAOMS.

Pacientes que tenham sido submetidos previamente a procedimentos cirúrgicos na cavidade oral, como extrações dentárias ou implantes, realizados no máximo há 6 meses antes da ocorrência da osteonecrose.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Presença de osteonecrose espontânea nos maxilares.

Fraturas patológicas por osteonecrose.

Uso do alendronato por menos de dois anos ou de forma descontinuada.

Necessidade da utilização de material de síntese (placa e parafusos) na cirurgia.

Indicação do uso de alendronato de sódio devido a neoplasias malignas, metástases ósseas, Doença de Paget ou outra indicação que não a osteoporose ou osteopenia.

Pacientes submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço nos últimos 5 anos.

Pacientes submetidos a sessões de câmara hiperbárica nos últimos 2 anos.

Pacientes com discrasias sanguíneas, portadores de insuficiência renal, hepática, cardio respiratória, portadores de imuno deficiências, neoplasias malignas, AIDS ou septicemia.

Pacientes com Diabetes Mellitus.

3.6 LOCAL DE PESQUISA

O estudo foi desenvolvido pela Pós Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho e realizado no Hospital Sancta Maggiore Mooca, que é uma unidade de alta complexidade, localizado na cidade de São Paulo, fazendo parte da rede própria de atendimento da operadora de saúde Prevent Senior.

3.7 COLETA DE DADOS

Esta foi realizada após consentimento do paciente e/ou familiar responsável, assim como após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Na primeira consulta foi realizada uma avaliação clínica pré-operatória, identificação de comorbidades, que possam vir a comprometer o ato anestésico-cirúrgico. Informar ao paciente sobre o procedimento a ser realizado e suas possíveis complicações inerentes ao procedimento cirúrgico. Essa consiste na anamnese, os tipos de tratamentos já realizados com ou sem acompanhamento médico. Na busca de comorbidades associadas, cirurgias já realizadas, previamente, em uso de medicamentos, como: anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais, insulina, anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal, uso de anticoagulante, antidepressivos, reposição tireoidiana, tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas (neste ultimo caso serão excluídos).

A avaliação dos aparelhos: cardiovascular e respiratório, que serão complementadas por exames afins e encaminhamento para interconsultas, quando necessário.

Fizeram parte dos exames pré-operatórios e pós operatórios: hemograma completo, coagulograma, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, PCR, VHS, CPK, DHL, PTH, fosfatase alcalina, vitamina D, cálcio iônico, fosforo e tomografia computadorizada de face.

Ademais, todos os pacientes são encaminhados para avaliação do risco cirúrgico com equipe de anestesiologia.

Foi Informado sempre ao paciente e ao acompanhante sobre o procedimento anestésico-cirúrgico, suas restrições e possíveis complicações.

O retorno ao cirurgião se deu, quando todos os exames pré-operatórios já tenham sido realizados e o risco cirúrgico liberado.

Caso apresentassem alterações identificadas pelos exames, os mesmos foram tratados e encaminhados para interconsultas. Não apresentando nenhuma alteração nos exames previamente, foram encaminhados ao Serviço de anestesiologia, cerca de uma semana antes do procedimento cirúrgico ser realizado.

Paciente encaminhado para o centro cirúrgico deambulando e sem uso de pré-anestésico, para que possa, em caso de dúvida, desistir da operação na própria sala de cirurgia.

O ato anestésico-cirúrgico foi realizado em tempo médio de duas horas. Ao término do ato anestésico-cirúrgico, o paciente foi encaminhado extubado para a recuperação pós-anestésica.

3.8 TRATAMENTO PADRÃO, PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Técnica, descrição e táticas cirúrgicas e Pós-Operatório Imediato:
Paciente em DDH, sob anestesia geral com intubação naso traqueal, realizada antisepsia de face e intra oral com clorexidina aquosa, colocação de campo estéril, infiltração intra oral com xylocaina com vaso constritor, Incisão intra oral mucoperiosteal com microdissector, divulsão e acesso ao osso necrótico. Osteotomia com brocas 702 e pera para remoção da osteonecrose, hemostasia, cobertura da loja cirúrgica com retalho de mucosa e sutura intra oral com vicryl 3.0 Material coletado encaminhado para anatomo patológico.

3.9 PÓS-OPERATÓRIO (PO)

A prescrição médica padrão do pós-operatório imediato consiste em:

Dieta líquida e fria por 24 horas

Soro Fisiológico 0,9%, 500ml, IV, 12/12h

Antibioticoterapia profilática – Cefazolina ou Ceftriaxone, 2g na indução anestésica, completando 24 horas de uso;

Dipirona Sódica – 1g, IV, 6/6h;

Nubaim® 10 mg, IV, de 6/6h se necessário.

Dexametasona 10mg, IV, 12/12h;

Omeprazol 40 mg, IV, dose diária;

Ondansetrona – 08 mg, IV, se necessário;

Fisioterapia motora e respiratória.

Compressas de gelo na face por 15 minutos a cada 02/02h

Controle de pressão, frequência respiratória, temperatura de 04/04h, saturação O2.

Dextro de 08/08h

3.10 AVALIAÇÕES

3.10.1 Avaliação do Processo Inflamatório e Infecioso.

O processo inflamatório foi avaliado por meio de análise bioquímica em: Hemograma, coagulograma, PCR, VHS, CPK e DHL, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, nos tempos: T0 pré operatório, T1 12 horas, T2 72 horas, T3 7 dias, T4 14 dias, T5 30 dias e T6 60 dias.

3.10.2 Avaliação da Reparação de Tecido Mole

A avaliação clínica da cicatrização da mucosa oral, se deu, conforme ficha clínica, em: sutura fechada, sutura parcialmente fechada, sutura aberta com deiscência ou com exposição óssea.

Foi utilizada máquina digital *Canon SX100 IS* para avaliar a evolução da cicatrização local.

3.10.3 Avaliação da Temperatura

Foi aferida a temperatura local através de termómetro digital infravermelho, Color check

3.10.4 Avaliação da Reparação de Tecido Ósseo

Na avaliação da reparação óssea foi realizada pela comparação da densidade óssea na região da osteonecrose e lado contra lateral, antes e depois do tratamento, por programa GE em exames de tomografia de face, além da comparação pré e pós operatória da fosfatase alcalina, calcemia sérica, fosfatemia sérica, vitamina D e PTH.

3.10.5 Avaliação da Analgesia na Dor Pós-Operatória

A dor foi avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA) (Guckenberger, 2012; Carvalho, 2012; Deer 2012) aplicada no pós-operatório.

Foi analisado o grau de dor que o paciente relata, sendo 0 para ausência de dor e 10 sensação de dor insuportável.

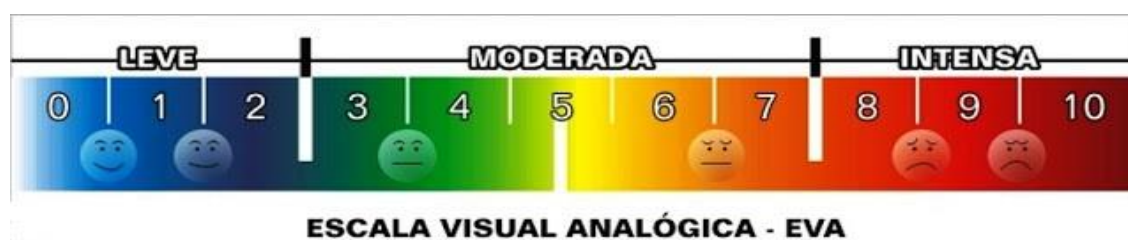


Figura 8: Escala visual analógica.

3.10.6 Análise Estatística

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste exato de Fisher¹.

As comparações de médias entre grupos foram realizadas empregando-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, devido ao tamanho da amostra.

¹Mais de 20% das caselas de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a 5 casos.

Para se analisar o comportamento das variáveis entre grupos ao longo do tempo, foram empregados modelos de Equações de Estimação Generalizadas (GEE)² com função de ligação identidade e distribuição marginal normal. A abordagem por GEE, que consiste numa generalização de modelos lineares generalizados, permite a incorporação da dependência entre as observações de um mesmo paciente resultante das medidas repetidas realizadas ao longo do tempo. Apesar desse modelo admitir distribuição marginal normal, o GEE permite o relaxamento da suposição de normalidade na distribuição das variáveis dependentes.

Para todos os testes estatísticos foram adotados um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Os modelos GEE foram estimados utilizando-se o STATA 12. Para as demais análises empregou-se o software estatístico SPSS 20.0.

² Zeger, S. L., & Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, 42, 121–130.

3.11 FLUXOGRAMA

LINHA DO TEMPO:

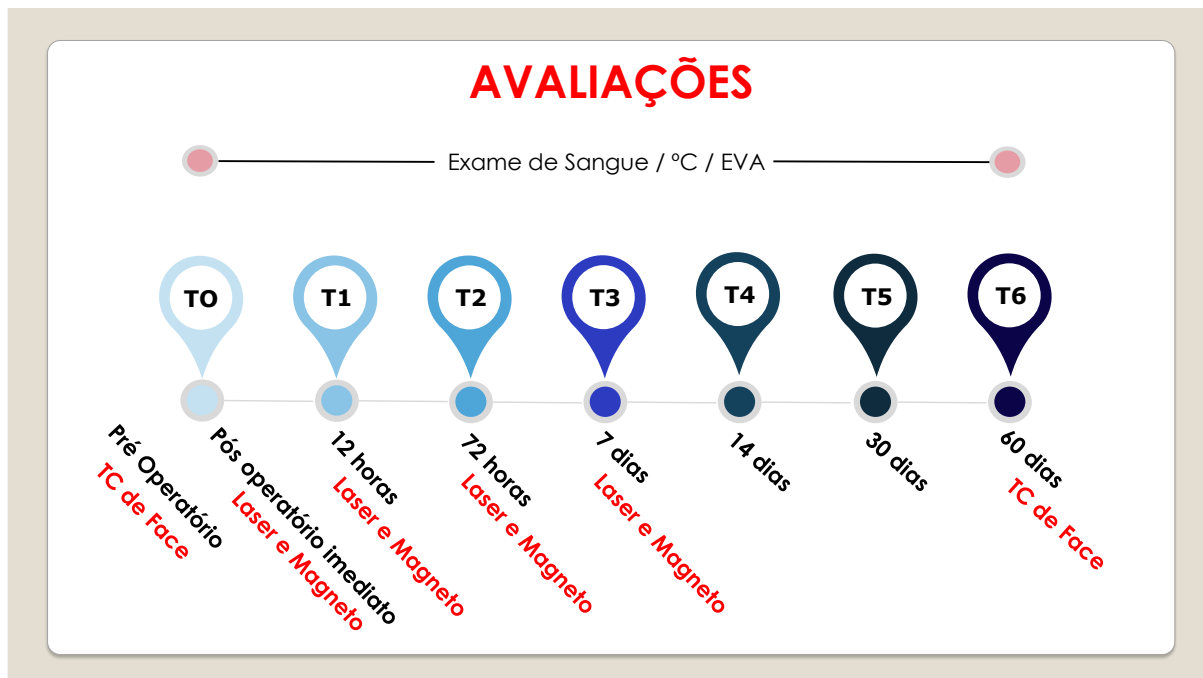


Figura 9: Linha do tempo

4. RESULTADOS

Conforme Tabela 1, não se verificaram diferenças de médias de idade ($p=0,245$) e tempo de uso de alendronato ($p=0,835$) entre grupos. Além disso, não se encontraram distribuições distintas de cor ($p=0,683$), uso de cálcio ($p=0,683$) e de vitamina D ($p=1,000$) por grupo.

Tabela 6 – Características dos pacientes

	Grupos			p
	Placebo (N=2)	Laser (N=3)	Magneto (N=3)	
Idade (anos), média ± DP	82,50 ± 7,78	69,67 ± 11,50	80,67 ± 5,77	0,245
Cor, N(%)				0,683 ^a
Branco	2 (100,0)	1 (33,3)	3 (100,0)	
Negro/Pardo	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Amarelo	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Uso de cálcio, N(%)	1 (50,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,683 ^a
Uso de vitamina D, N(%)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1,000 ^a
Tempo de uso de Alendronato (anos), média ± DP	5,00 ± 1,41	5,33 ± 0,58	6,67 ± 2,89	0,835

p - nível descritivo do teste de Kruskal-Wallis ou exato de Fisher^(a).

Segundo Tabela 7, na avaliação da reparação do tecido mole gengival, o Grupo Placebo apresentou deiscência após 7 dias em 100% dos casos, enquanto o Grupo Laser observou-se 33,3% sutura parcialmente fechada, com comunicação buco sinusal e o Grupo Magneto houve fechamento completo em 100% dos pacientes.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes por sutura, segundo grupo e momentos de avaliação

	Grupo						p
	Placebo		Laser		Magneto		
	N	%	N	%	N	%	
Pré	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	-
Fechada	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	
12h PO	2	100,0%	3	100,0%	2	100,0%	-
Fechada	2	100,0%	3	100,0%	2	100,0%	
72h PO	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	0,242
Fechada	1	50,0%	3	100,0%	3	100,0%	
Parcialmente fechada	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	
7 dias	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	0,146
Fechada	0	0,0%	3	100,0%	2	66,7%	
Parcialmente fechada	2	100,0%	0	0,0%	1	33,3%	
14 dias	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	0,489
Fechada	0	0,0%	2	66,7%	2	66,7%	
Parcialmente fechada	2	100,0%	1	33,3%	1	33,3%	
30 dias	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	0,674
Fechada	1	50,0%	2	66,7%	3	100,0%	

Parcialmente fechada	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	
Exposição óssea	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	
60 dias	2	100,0%	3	100,0%	3	100,0%	0,674
Fechada	1	50,0%	2	66,7%	3	100,0%	
Parcialmente fechada	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	
Exposição óssea	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	

p - nível descritivo do teste exato de Fisher.

Apesar da amostra pequena, os resultados apresentados revelaram-se coerentes entre si em relação a avaliação clínica. Os resultados clínicos apresentados abaixo, demonstram a evolução dos pacientes ao longo dos tempos estudados e estes foram embasados nos exames bioquímicos, imagiológicos e análise estatística a seguir.

1. Paciente I.S.F, 77anos, Grupo 1 - Placebo do LASER

Classificação BRONJ: Estágio 2.

Paciente com história de instalação de implantes dentários em região de mandíbula posterior direita, apresentando episódios de infecções repetitivas com drenagem espontânea de pus, fez uso de alendronato de sódio por 4 anos.

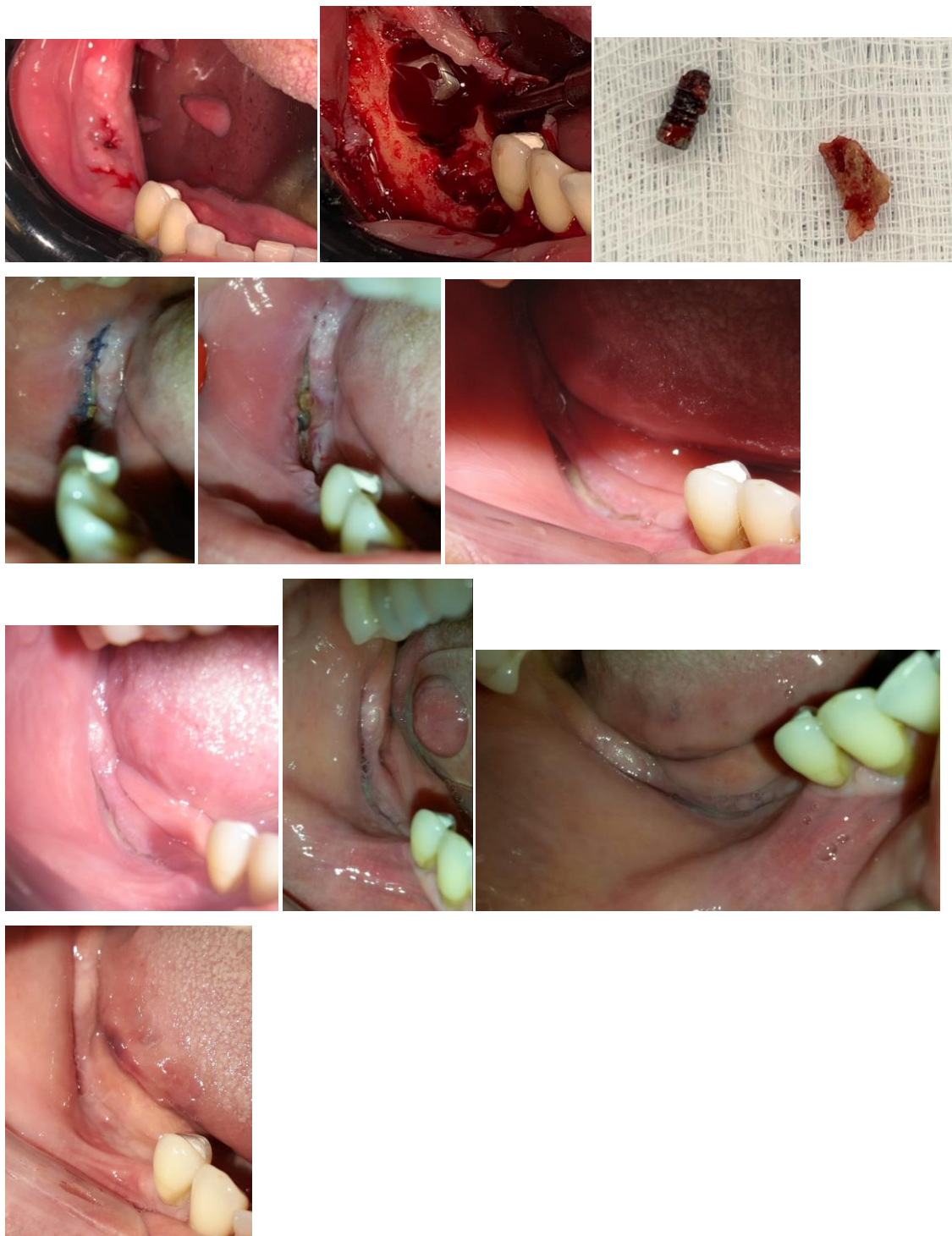
Realizada cirurgia para remoção de osteonecrose e implante dentário associado.

T3, 7 dias, evoluiu com regressão total de hematoma local, queixas de dor local espontânea e a palpação. EVA 8. Intra oral boa abertura de boca, sutura parcialmente fechada, com pequena deiscência e ausência de sangramento. Realizado a remoção de sutura.

T4, 14 dias, Intra oral reparação por segunda intenção, sutura parcialmente fechada, com pequena deiscência.

T5, 30 dias, reparação por segunda intenção, sutura fechada, relata boa mastigação.

T6, 60 dias, cicatrização completa com mucosa fechada.



Após 5 meses de pós operatório, paciente foi reoperada devido a queixas de dor intensa em rebordo de mandíbula direita, removido tecido fibroso cicatricial e feito limpeza cirúrgica em região. Não apresentou nova lesão de osteonecrose.

2. Paciente C. T. S, 88 anos, Grupo 1 - Placebo de Magneto

Classificação BRONJ: estágio 2.

Paciente relatava queixa de dor e saída de secreção purulenta em cavidade oral e presença de fistula extraoral na região submental. Paciente usuária de Alendronato há 6 anos. Ao exame intra oral presença de raízes residuais em região anterior de mandíbula com secreção purulenta. Extraoral apresentava aumento de volume, eritema em pele na região submental e fistula com drenagem ativa de secreção purulenta.

Ao exame de imagem: alteração do trabeculado ósseo medular no corpo da mandíbula esquerda, com imagens osteolíticas e escleróticas de permeio envolvendo os processos alveolares, notando-se áreas de solução de continuidade e espessamento da cortical, com reação periosteal. associa-se a densificação e espessamento dos planos miogordurosos adjacentes, sem delimitar coleções. deve-se considerar a possibilidade de processo inflamatório/infeccioso (osteomielite) na dependência da correlação clínico-laboratorial.

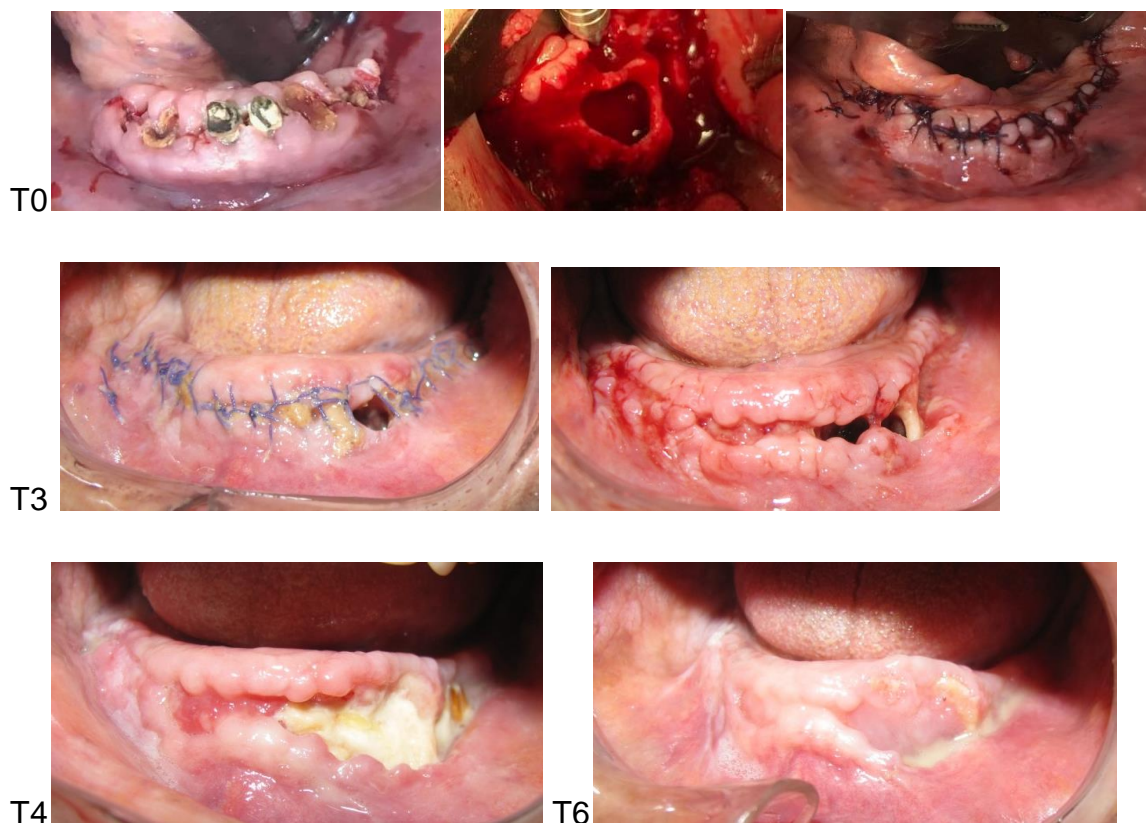
T0, realizado procedimento cirúrgico sob anestesia geral para extração de raízes dentárias, osteoplastia em região anterior de mandíbula, com fechamento primário de tecido muco gengival e drenagem extra oral de abscesso submandibular .

T3, 7 dias, apresentou regressão total de edema em região sínfise, intra oral sutura parcialmente fechada, com deiscência em região anterior esquerda, ausência de sangramento, realizado a remoção da sutura.

T4, 14 dias, intra oral sutura parcialmente fechada, ausência de sangramento. cicatrização por segunda intenção.

T5, 30 dias, paciente referiu "burraco" (sic) em gengiva de mandíbula. Intra oral apresentou depressão em região anterior esquerda de mandíbula, cicatrização por segunda intenção, com exposição óssea, ausência de sangramento ou dor.

T6, 60 dias, paciente seguiu com queixas de "burraco" (sic) em gengiva de mandíbula esquerda e saída de secreção. Intra oral denotava depressão em região anterior de mandíbula, cicatrização por segunda intenção, com exposição óssea e queixas de dor leve.



Após 3 meses de pós operatório, devido a queixas de dor local, exposição óssea e secreção, foi realizado em ambulatório sob anestesia local procedimento para remoção das espículas ósseas expostas, com broca e Laserterapia associada a Terapia fotodinâmica (PDT) para controle de infecção local. Paciente após 3 sessões apresentou melhora e fechamento da mucosa gengival por segunda intensão.

3. Paciente M.F.M.S. 58a . Grupo 2 LASER

Classificação BRONJ: estágio 2.

T0, realizado cirurgia sob anestesia geral para ressecção de osteonecrose por Alendronato em maxila esquerda devido a extração dentaria do elemento 15 há 6 meses.

T4, 14 dias, com boa abertura de boca, realizado remoção de sutura

T6, 60 dias, cicatrização total fechada, boa mastigação sem retrições, liberada para reabilitação com prótese.



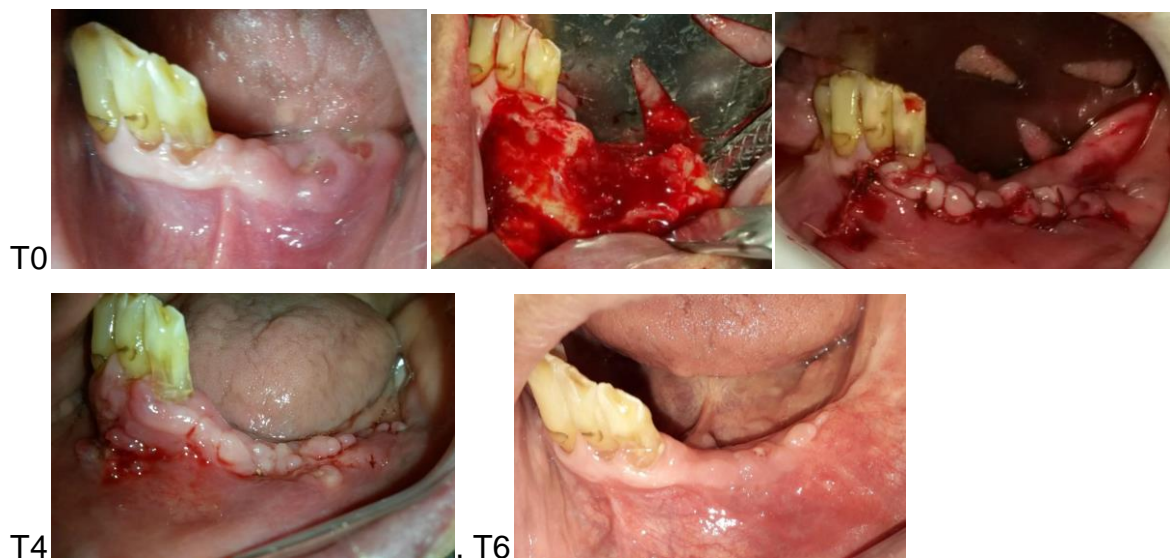
4. Paciente S.S. 81a. Grupo 2 LASER

Classificação BRONJ: estágio 1.

T0, realizada cirurgia sob anestesia geral para exérese de osteonecrose em região anterior esquerda de mandíbula, pós extração dentaria.

T4, 14 dias, intra oral sutura fechada, oclusiva, cicatrização por primeira intenção, regressão total de edema em mucosa, realizo remoção de sutura.

T6 60 dias: cicatrização completa, sem dor, sem queixas.



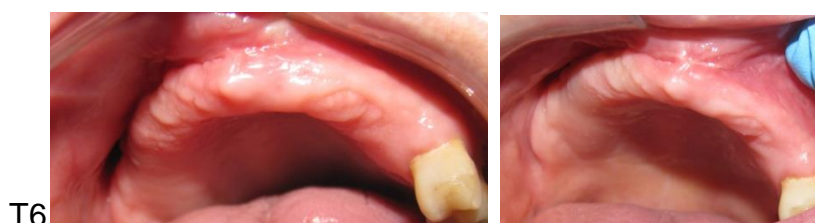
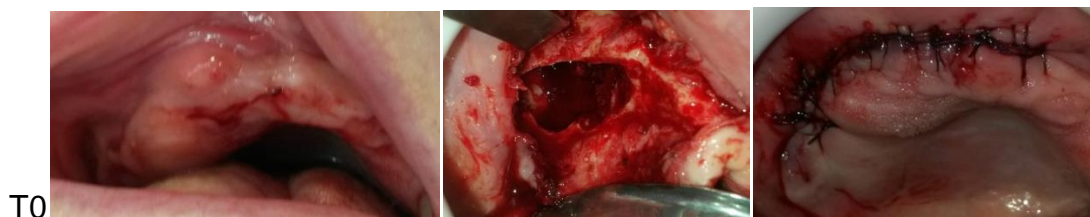
5. Paciente M. A. R. - 70 anos, Grupo 2- Laser

Classificação BRONJ: Estágio 2.

T0, paciente com aumento de volume e saída de secreção purulenta na região de maxila direita, usuária de Alendronato de sódio há aproximadamente 5 anos realizou exodontia nesta região em dez de 2018. Após as exodontias houve demora na cicatrização e há 15 dias apresentou um processo inflamatório/infeccioso. Apresentou edema e eritema em mucosa de rebordo alveolar e fundo de sulco de maxila direita com saída de secreção purulenta a palpação.

T4, 14 dias: Boa abertura de boca, sem queixas de dor, intra oral sutura oclusiva, parcialmente fechada, realizo remoção de sutura, pequena deiscência em região posterior de maxila.

T6, 60 dias: Intra oral boa cicatrização, fechada, com pequena deiscência em região posterior de maxila em fundo de sulco a direita com comunicação a cavidade sinusal. Relatou episódios de saída de líquido via nasal.



6. M. D. P, 84 anos, Grupo 3, Magnetoterapia.

Classificação BRONJ: Estágio 2.

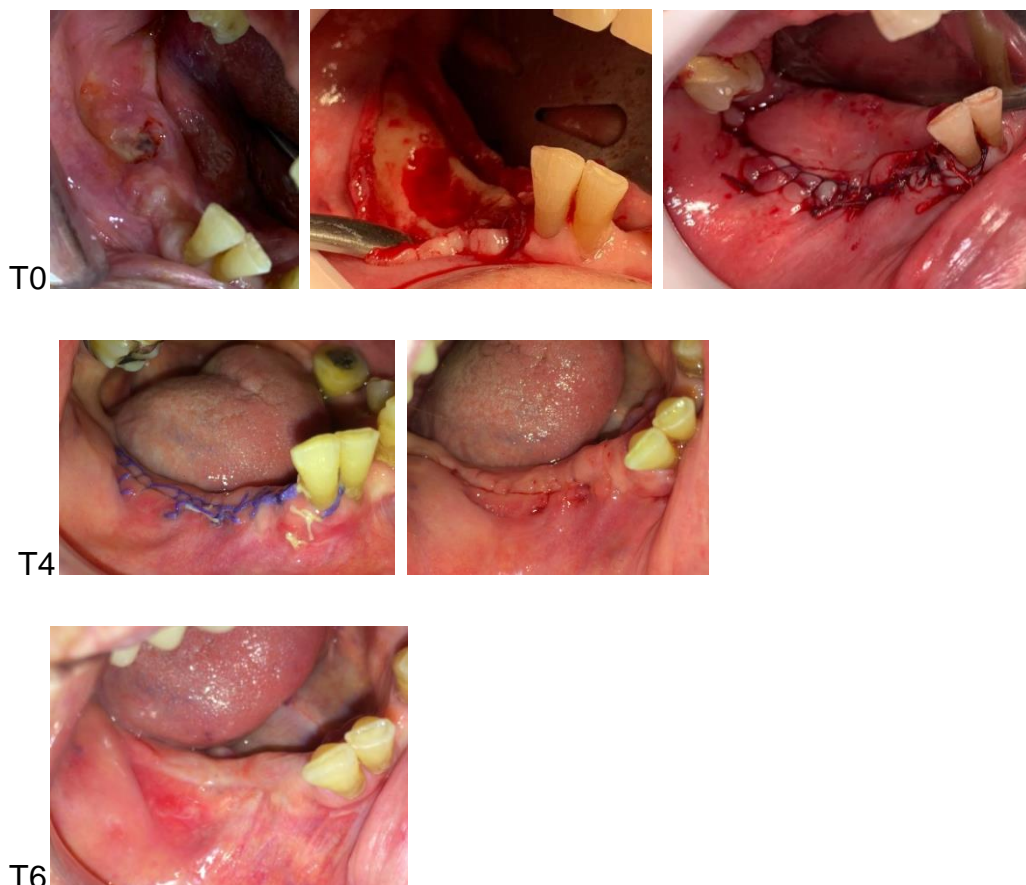
Paciente com história de extração dentária em mandíbula direita, Alendronato há 5 anos. TC face: esclerose difusa da mandíbula direita junto aos processos alveolares, inespecífico

T0, POI: Realizado procedimento cirúrgico sob anestesia geral para osteoplastia de mandíbula direita e exérese de osteonecrose.

T2, 72h: Demonstrou discreto edema e hematoma em face região mandibular direita.

T4, 14 dias: realizado remoção de sutura.

T6, 60 dias: cicatrização completa, coloração normal, sem sinais flogísticos.



7. Paciente M. H. G., 74 anos, Grupo 3 Magnetoterapia.

Classificação BRONJ: Estágio 2.

Paciente com historia de instalação de implantes dentários em mandíbula, apresentou dor, aumento de volume submandibular e fistula em região submental. Fez uso de Alendronato de sódio há 10 anos.

T0, POI: Procedimento cirurgico sob anestesia geral para oteoplastia e remoção de osteonecrose em mandibula

T4, 14 dias: Remoção de sutura

T6, 60 dias: cicatrização completa, sem sinais flogísticos.



8. Paciente N. L. P., 84 anos, Grupo 3 Magnetoterapia

Classificação BRONJ: estágio 2.

Paciente com aumento de volume significativo na região submandibular direita, com limitação de abertura bucal.

T4, 14 dias: Remoção de sutura.

T6, 60 dias: cicatrização completa, sem sinais flogísticos.





Metodologia Estatística, resultados:

Conforme Tabela 2, não se identificaram diferenças de médias entre grupos para todas as variáveis.

A seguir, ajustou-se um modelo de regressão GEE para dados longitudinais que avaliou o efeito da existência de três componentes: tempo, grupo e interação entre grupo e tempo. A existência de interação indicou que as médias das características avaliadas evoluíram de forma distinta ao longo do tempo, implicando que as diferenças das variações das médias entre dois momentos de avaliação por grupo foram distintas. Testes adicionais *post hoc* via contrastes não apresentados em Tabela foram empregados para detalhar mais os resultados tempo a tempo.

Tabela 8: Medidas-resumo das variáveis clínicas no momento inicial

	Grupos			p
	Placebo (N=2)	Laser (N=3)	Magneto (N=3)	
EVA (0-10), média ±DP	8,0 ± 2,8	7,3 ± 1,2	6,0 ± 2,6	0,731
HB (g/dL), média DP	11,70 ± 2,26	12,83 ± 1,12	13,47 ± 1,01	0,424
HT (%), média DP	34,05 ± 6,58	37,10 ± 3,82	39,07 ± 2,66	0,368
Leucócitos (/mm ³), média DP	11.045,00 ± 5.154,81	9.046,67 ± 4.921,18	10.413,33 ± 3.464,02	0,790
Sódio (mEq/L), média DP	140,50 ± 0,71	138,00 ± 3,46	140,67 ± 0,58	0,191
Potássio (mEq/L), média DP	4,85 ± 0,49	4,03 ± 0,38	3,80 ± 0,26	0,096
Uréia (mg/dL), média DP	46,50 ± 12,02	38,67 ± 8,62	39,00 ± 11,36	0,407
Creatinina (mg/dL), média DP	0,94 ± 0,08	0,84 ± 0,06	0,81 ± 0,11	0,405
Cálcio iônico (mmol/L), média DP	8,60 ± 0,28	8,95 ± 0,21	1,25 ± 0,04	0,079
Fósforo (mg/dL), média DP	4,20 ± 0,42	3,95 ± 0,35	3,73 ± 0,40	0,377
PCR (mg/L), média DP	23,60 ± 27,15	31,00 ± 39,17	6,70 ± 4,33	0,779
VHS (mm), média DP	65,00 ± 42,43	115,00	27,67 ± 17,21	0,252
CPK (U/L), média DP	130,50 ± 147,79	38,00	48,33 ± 14,98	0,953
DHL (U/L), média DP	183,00	176,00 ± 46,67	160,33 ± 21,83	0,807
PTH (pg/mL), média DP	56,45 ± 11,38	34,05 ± 2,33	41,97 ± 11,79	0,253
Fosfatase Alcalina (U/L), média DP	68,00	56,50 ± 12,02	76,00 ± 13,08	0,377
Vitamina D (pg/mL), média DP	50,25 ± 37,83	38,75 ± 4,45	63,87 ± 12,45	0,448
Plaquetas (/mm ³), média DP	360.500,00 ± 54.447,22	261.333,33 ± 43.143,17	249.333,33 ± 85.453,69	0,236
Glicose (mg/dL), média DP	84,00 ± 5,66	93,00 ± 4,24	101,33 ± 11,24	0,140
Temperatura Local (°C), média DP	36,50	36,53 ± 0,06	36,77 ± 0,25	0,368
Sutura fechada, N (%)	2 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	-
Densidade média, média ± DP				
coronal - lado operado	794,50 ± 217,08	882,33 ± 312,37	581,67 ± 137,55	0,260
axial - lado operado	381,50 ± 64,35	800,33 ± 302,01	492,00 ± 62,27	0,069
coronal - lado não operado	531,50 ± 258,09	424,00 ± 263,01	1.186,33 ± 197,47	0,077
axial - lado não operado	536,50 ± 159,10	507,33 ± 121,99	1.050,33 ± 268,96	0,077

N=1 para grupo placebo nas variáveis DHL, Fosfatase alcalina e Temperatura Local.

N=1 para grupo laser nas variáveis VHS e CPK.

p - nível descritivo do teste de Kruskal-Wallis.

(-) não apresentado - 100% em todo os grupos apresentaram suturas fechadas.

Tabela 9: Medidas-resumo das variáveis clínicas por grupo e momentos de avaliação

	Momentos de avaliação							p
	Pré	12h PO	72h PO	7 dias	14 dias	30 dias	60 dias	
EVA (0-10)								< 0,001
Placebo	8,0 ± 2,8	2,5 ± 0,7	2,5 ± 2,1	4,0 ± 5,7	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
Laser	7,3 ± 1,2	3,3 ± 2,9	2,0 ± 1,7	1,0 ± 1,0	1,3 ± 1,5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
Magneto	6,0 ± 2,6	4,5 ± 2,1	3,3 ± 0,6	3,0 ± 1,0	0,7 ± 0,6	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
HB (g/dL)								< 0,001
Placebo	11,70 ± 2,26	10,55 ± 1,63	10,15 ± 1,48	11,55 ± 1,34	11,40 ± 1,70	11,75 ± 2,05	11,70 ± 2,26	
Laser	12,83 ± 1,12	11,63 ± 1,07	12,73 ± 0,70	13,37 ± 1,62	12,13 ± 0,81	12,40 ± 0,72	13,20 ± 1,20	
Magneto	13,47 ± 1,01	11,90 ± 0,14	12,60 ± 1,78	13,23 ± 1,38	12,87 ± 1,44	13,50 ± 1,56	13,30 ± 1,05	
HT (%)								0,595
Placebo	34,05 ± 6,58	29,95 ± 4,74	29,25 ± 4,74	33,65 ± 4,03	32,45 ± 5,44	33,75 ± 5,59	33,95 ± 7,71	
Laser	37,10 ± 3,82	33,23 ± 3,84	36,47 ± 2,76	38,27 ± 4,42	34,53 ± 2,70	35,87 ± 1,64	37,87 ± 4,30	
Magneto	39,07 ± 2,66	33,20 ± 0,00	35,57 ± 5,77	38,07 ± 3,77	36,63 ± 4,38	38,50 ± 4,42	39,80 ± 3,66	
Leucócitos (/mm³)								0,285
Placebo	11.045,00 ± 5.154,81	16.615,00 ± 869,74	13.410,00 ± 5.614,43	1.3715,00 ± 940,45	10.755,00 ± 2.029,40	9.030,00 ± 2.531,44	9.960,00 ± 3.408,25	
Laser	9.046,67 ± 4.921,18	13.906,67 ± 8.470,52	11.286,67 ± 4.725,68	11.890,00 ± 6.733,79	8.896,67 ± 4.715,02	6.770,00 ± 2.892,96	6.583,33 ± 2.265,05	
Magneto	10.413,33 ± 3.464,02	13.170,00 ± 4.468,91	9.898,33 ± 2.187,52	8.783,33 ± 4.240,00	8.040,00 ± 1.117,45	6.963,33 ± 1.406,57	6.476,67 ± 2.097,84	
Sódio (mEq/L)								0,492
Placebo	140,50 ± 0,71	139,00 ± 0,00	137,50 ± 7,78	138,50 ± 3,54	138,00 ± 4,24	142,00 ± 0,00	138,50 ± 2,12	
Laser	138,00 ± 3,46	137,33 ± 1,53	139,33 ± 1,15	137,67 ± 2,08	140,67 ± 3,21	141,67 ± 1,53	140,00 ± 1,00	
Magneto	140,67 ± 0,58	139,5 ± 3,54	141,33 ± 2,08	139,33 ± 2,52	140,67 ± 1,53	141,33 ± 1,53	141,00 ± 1,00	
Potássio (mEq/L)								< 0,001
Placebo	4,85 ± 0,49	5,00 ± 0,14	5,05 ± 0,35	4,65 ± 0,49	4,75 ± 0,07	4,95 ± 0,21	4,75 ± 0,07	
Laser	4,03 ± 0,38	4,13 ± 0,21	4,40 ± 0,35	4,37 ± 0,21	4,17 ± 0,32	4,07 ± 0,50	3,90 ± 0,35	
Magneto	3,80 ± 0,26	4,00 ± 0,42	4,00 ± 0,46	4,63 ± 0,57	4,07 ± 0,81	4,50 ± 0,10	4,63 ± 0,49	
Uréia (mg/dL)								0,081
Placebo	46,50 ± 12,02	53,00 ± 21,21	37,50 ± 2,12	48,50 ± 6,36	50,00 ± 16,97	49,50 ± 4,95	46,50 ± 3,54	

Placebo	183,00	183,50 ± 37,48	221,00 ± 59,40	231,50 ± 57,28	239,00 ± 93,34	203,50 ± 60,10	243,00 ± 70,71	
Laser	176,00 ± 46,67	179,33 ± 28,31	201,33 ± 47,75	192,67 ± 30,44	191,67 ± 14,84	191,67 ± 5,51	176,00 ± 25,53	
Magneto	160,33 ± 21,83	150,00 ± 36,77	184,33 ± 51,07	187,67 ± 2,52	190,67 ± 15,31	187,33 ± 34,67	191,67 ± 55,14	
PTH (pg/mL)								
Placebo	56,45 ± 11,38	82,90 ± 11,74	61,60 ± 0,42	59,75 ± 23,83	61,85 ± 20,01	49,85 ± 1,06	55,65 ± 20,72	<0,001
Laser	34,05 ± 2,33	60,27 ± 25,45	40,77 ± 19,39	36,60 ± 20,07	29,00 ± 7,01	29,95 ± 7,00	34,23 ± 14,00	
Magneto	41,97 ± 11,79	57,35 ± 11,67	59,77 ± 31,93	80,77 ± 20,05	88,07 ± 30,62	59,07 ± 21,77	56,13 ± 11,40	
Fosfatase Alcalina (U/L)								
Placebo	68,00	64,5 ± 4,95	58,50 ± 0,71	71,00 ± 14,14	75,00	73,50 ± 0,71	81,00 ± 8,49	0,849
Laser	56,50 ± 12,02	57,67 ± 11,55	59,67 ± 10,6	68,00 ± 16,09	66,00 ± 5,00	70,00 ± 24,33	75,00 ± 15,13	
Magneto	76,00 ± 13,08	65,50 ± 17,68	65,00 ± 11,53	63,67 ± 6,66	66,67 ± 8,33	75,33 ± 16,92	82,33 ± 10,5	
Vitamina D (pg/mL)								
Placebo	50,25 ± 37,83	48,75 ± 31,47	72,90 ± 30,26	31,05 ± 16,76	47,25 ± 14,78	46,50 ± 14,42	42,20 ± 13,01	0,955
Laser	38,75 ± 4,45	36,20 ± 6,17	55,23 ± 8,02	16,40 ± 8,42	44,63 ± 0,78	39,73 ± 8,04	36,97 ± 13,46	
Magneto	63,87 ± 12,45	45,85 ± 11,10	52,83 ± 12,51	40,47 ± 13,67	69,73 ± 39,06	46,07 ± 10,13	66,50 ± 24,87	
Plaquetas (/mm³)								
Placebo	360.500,00 ± 54.447,22	378.000,00 ± 46.669,05	341.500,00 ± 13.435,03	351.000,00 ± 2.828,43	325.000,00 ± 52.325,90	383.000,00 ± 2.828,43	352.500,00 ± 26.162,95	<0,001
Laser	261.333,33 ± 43.143,17	243.000,00 ± 42.790,19	281.333,33 ± 69.694,57	253.666,67 ± 47.479,82	231.333,33 ± 36.665,15	213.333,33 ± 28.501,46	209.666,67 ± 38.475,1	
Magneto	249.333,33 ± 85.453,69	265.500,00 ± 103.944,70	227.666,67 ± 91.664,24	237.333,33 ± 56.853,61	211.333,33 ± 30.550,50	192.000,00 ± 34.219,88	181.000,00 ± 17.088,01	
Glicose (mg/dL)								
Placebo	84,00 ± 5,66	166,00 ± 29,70	121,50 ± 36,06	119,00	98,50 ± 2,12	93,00 ± 7,07	98,00	<0,001
Laser	93,00 ± 4,24	162,00	102,00	104,00	88,00	91,00 ± 16,97	88,00 ± 4,58	
Magneto	101,33 ± 11,24	193,00 ± 14,14	100,50 ± 26,16	90,0 ± 9,90	93,00 ± 10,44	92,00 ± 7,94	88,67 ± 13,50	
Temperatura Local (°C)								
Placebo	36,50	36,50 ± 0,00	36,30 ± 0,14	36,15 ± 0,78	36,15 ± 0,35	36,15 ± 0,64	37,35 ± 0,49	<0,001
Laser	36,53 ± 0,06	36,43 ± 0,25	36,03 ± 0,12	35,80 ± 0,26	35,73 ± 0,25	35,93 ± 0,42	36,20 ± 0,17	

Magneto	36,77 ± 0,25	36,35 ± 0,35	36,53 ± 0,72	36,40 ± 0,70	36,03 ± 0,29	35,90 ± 0,30	35,57 ± 0,06
---------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Média ± DP

p – nível descritivo para efeito de interação entre grupo e tempo, segundo modelo de EEG.

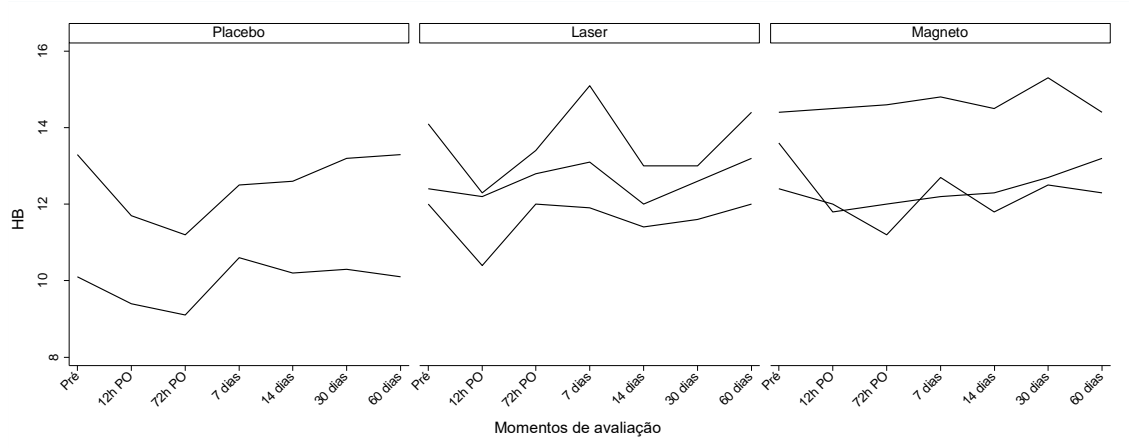


Gráfico 1 - HB por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 10,9 a 15,5 g/dL

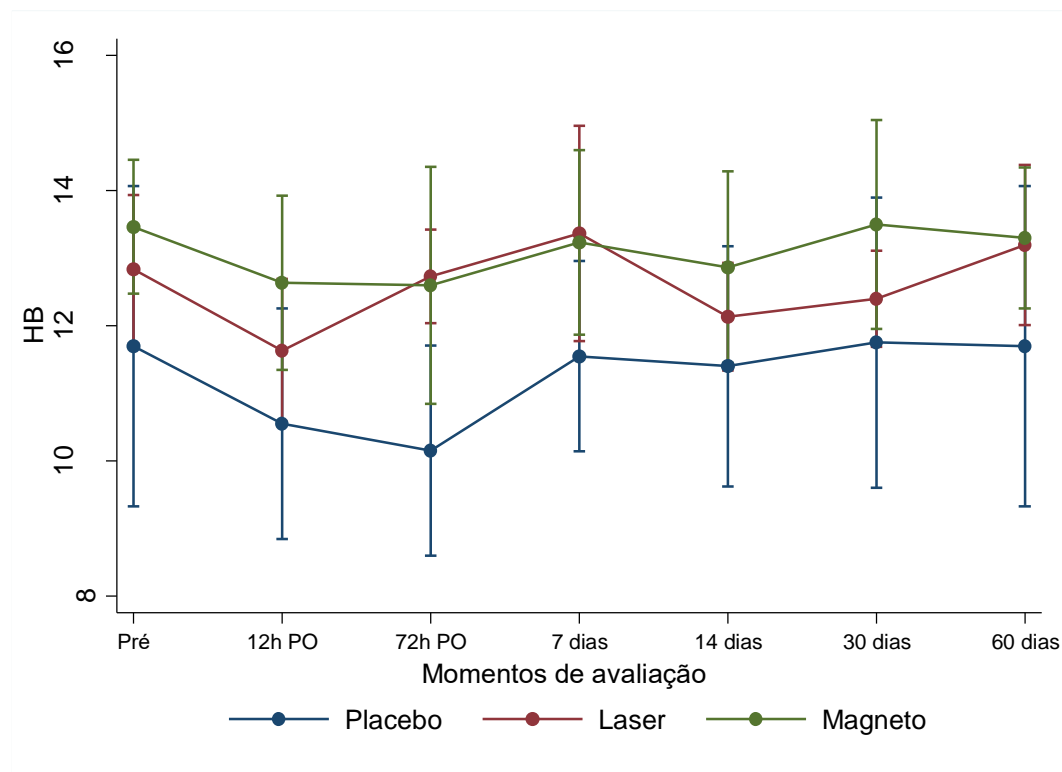


Gráfico 2 - Média de HB e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em HB observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Após 72 horas de PO, o grupo placebo apresentou redução em seus níveis médios ($p < 0,001$) ao contrário do grupo laser que manteve seus níveis médios ($p = 0,004$). Não se verificou evoluções distintas entre placebo e laser;

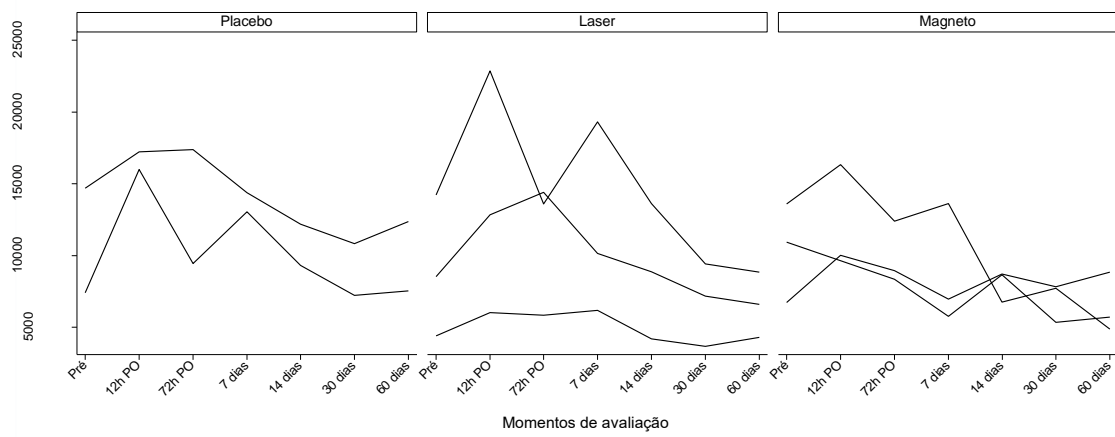


Gráfico 3 - Leucócitos por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 4400 a 11300 /mm³

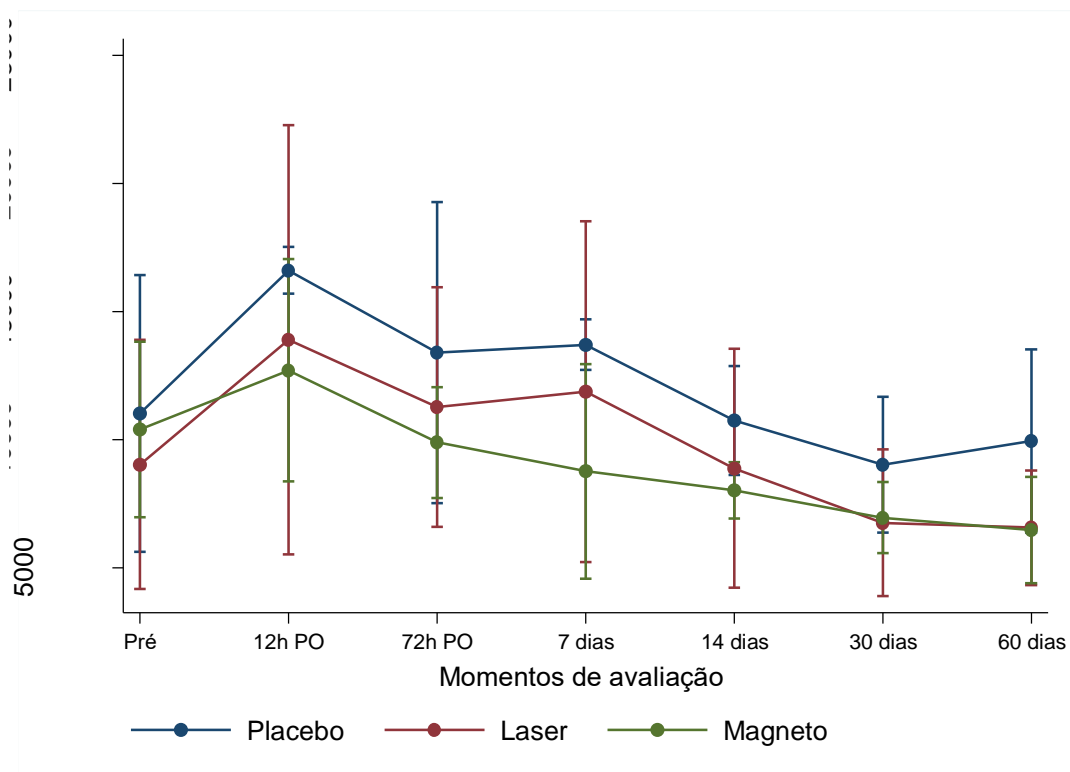


Gráfico 4 - Média de Leucócitos e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Leucócitos, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,285$);

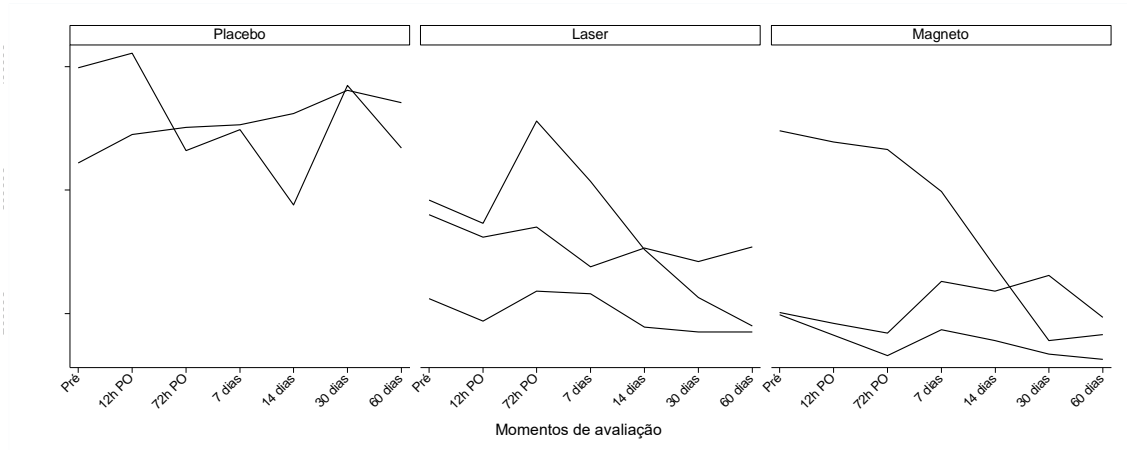


Gráfico 5 - Plaquetas por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 140.000 a 450.000 /mm³

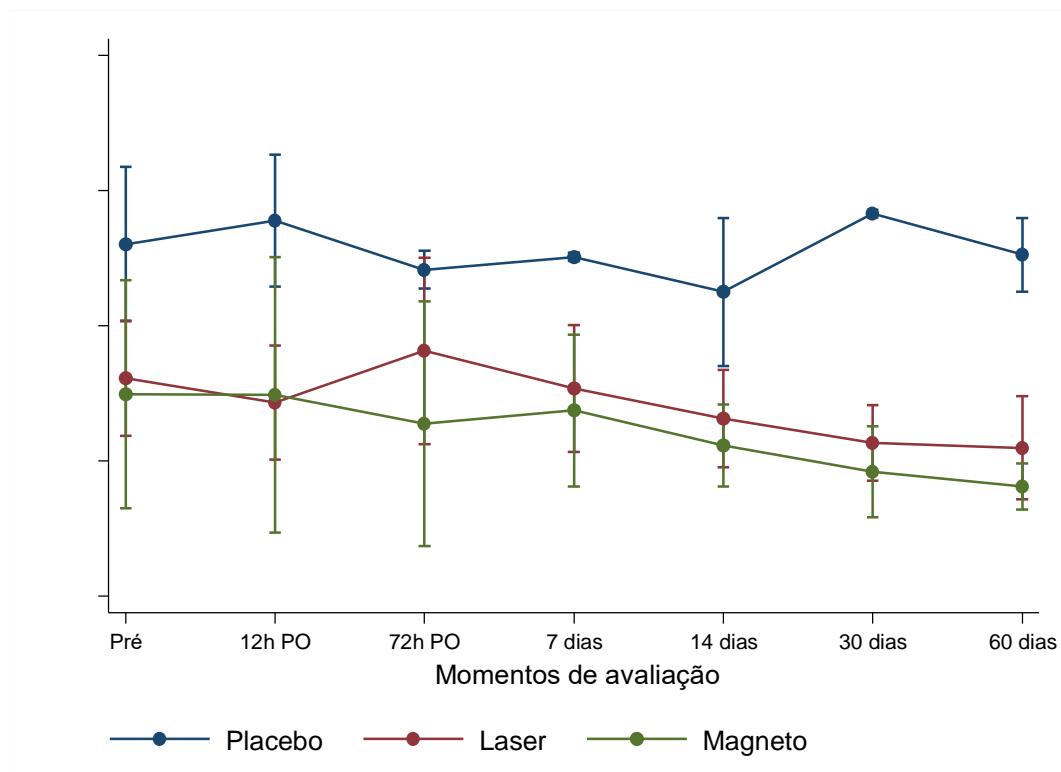


Gráfico 6 - Média de Plaquetas e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Plaquetas, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Somente o grupo laser apresentou uma redução média em relação ao momento inicial às 12h ($p < 0,001$) e 30 dias ($p = 0,022$);

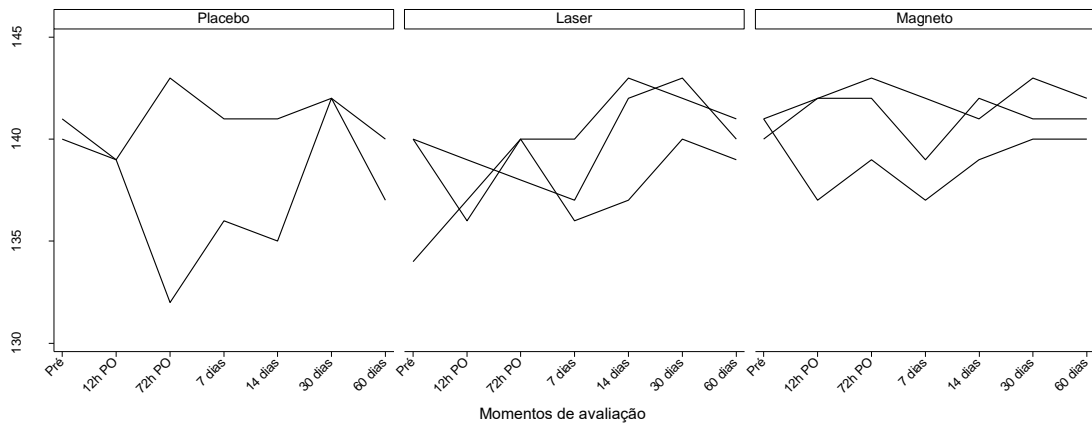


Gráfico 7 - Sódio por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 135 a 150 mEq/L

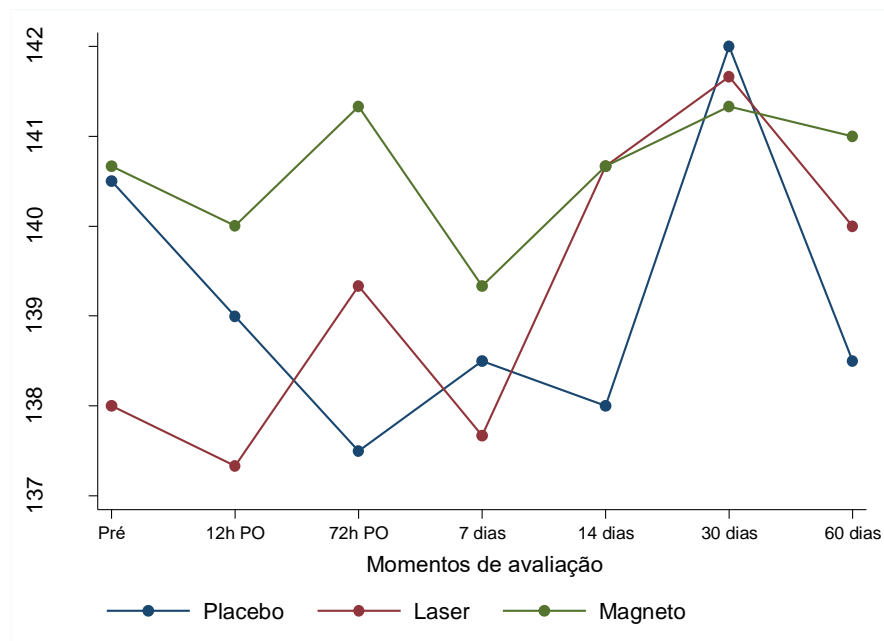


Gráfico 8 - Média de Sódio³ por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Sódio, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,492$);

³ Não foi possível gerar os intervalos de confiança de 95% devido à falta de precisão.

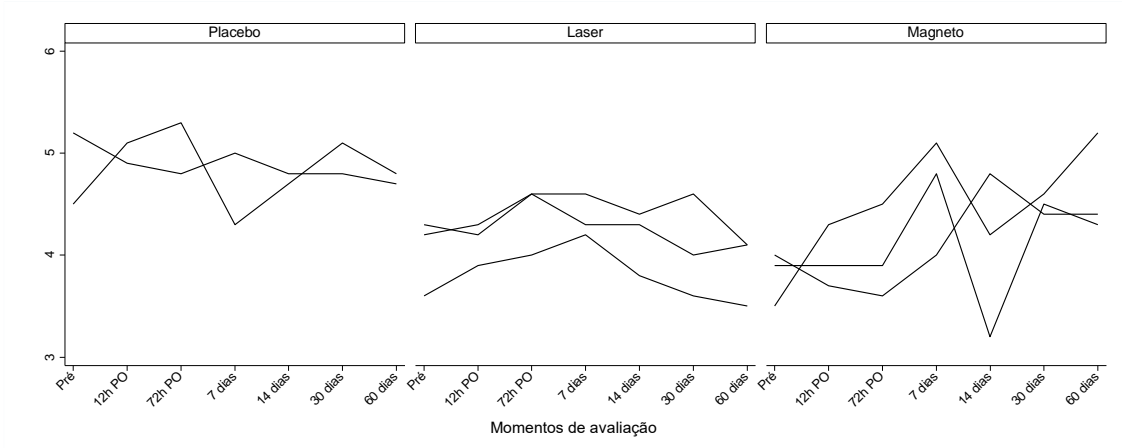


Gráfico 9 - Potássio por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 3,5 a 5,5 mEq/L

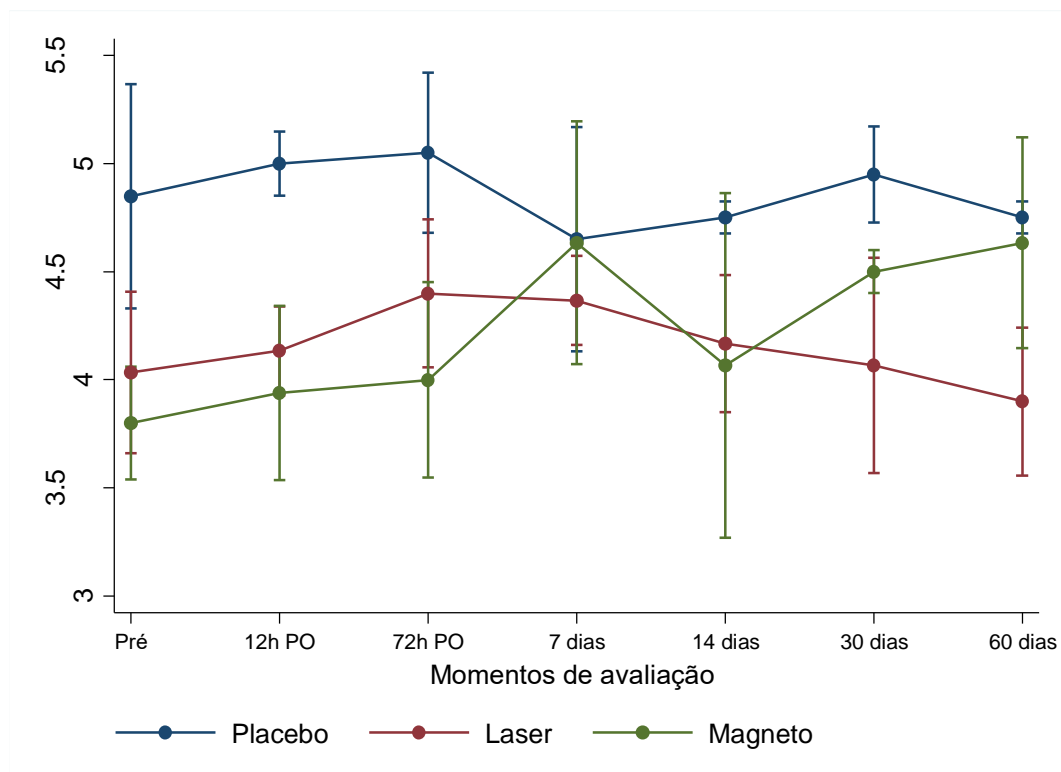


Gráfico 10 - Média de Potássio e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Potássio, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Após 7 dias de PO, verificaram-se aumentos médios nos grupos laser ($p = 0,001$) e magneto ($p = 0,011$) em relação ao momento inicial, ao contrário do grupo placebo que apresentou redução ($p < 0,001$);

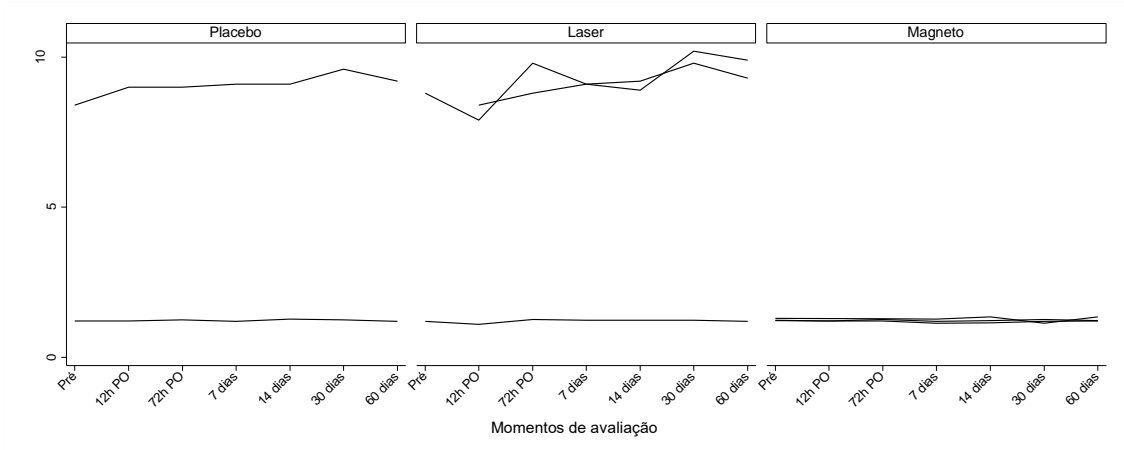


Gráfico 11 - Cálcio por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 1,10 a 1,35 mmol/L

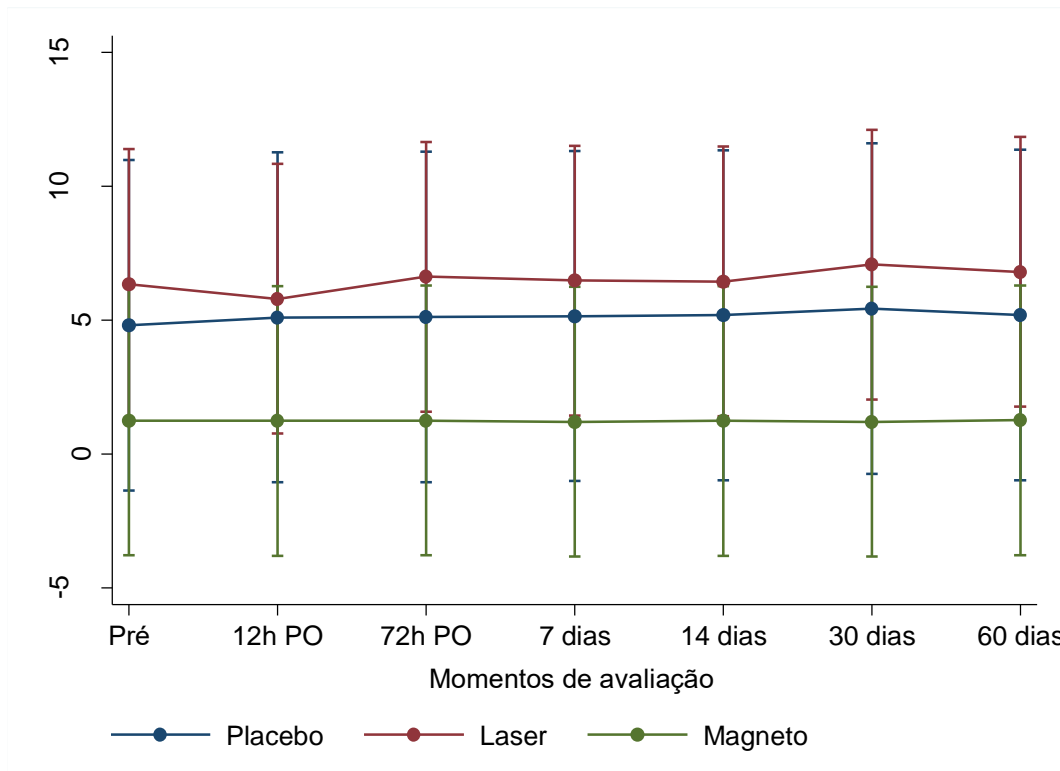


Gráfico 12 - Média de Cálcio e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

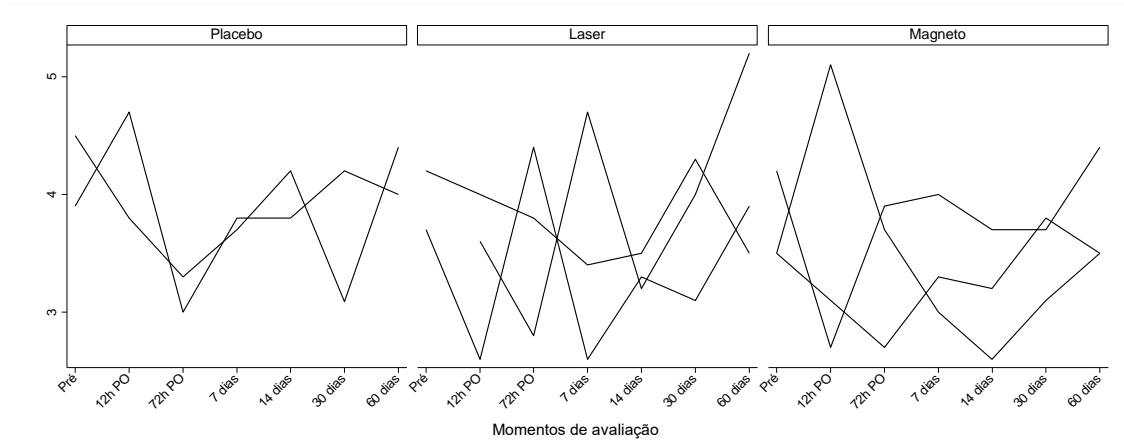


Gráfico 13 - Fósforo por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 2,5 a 4,8 mg/dL

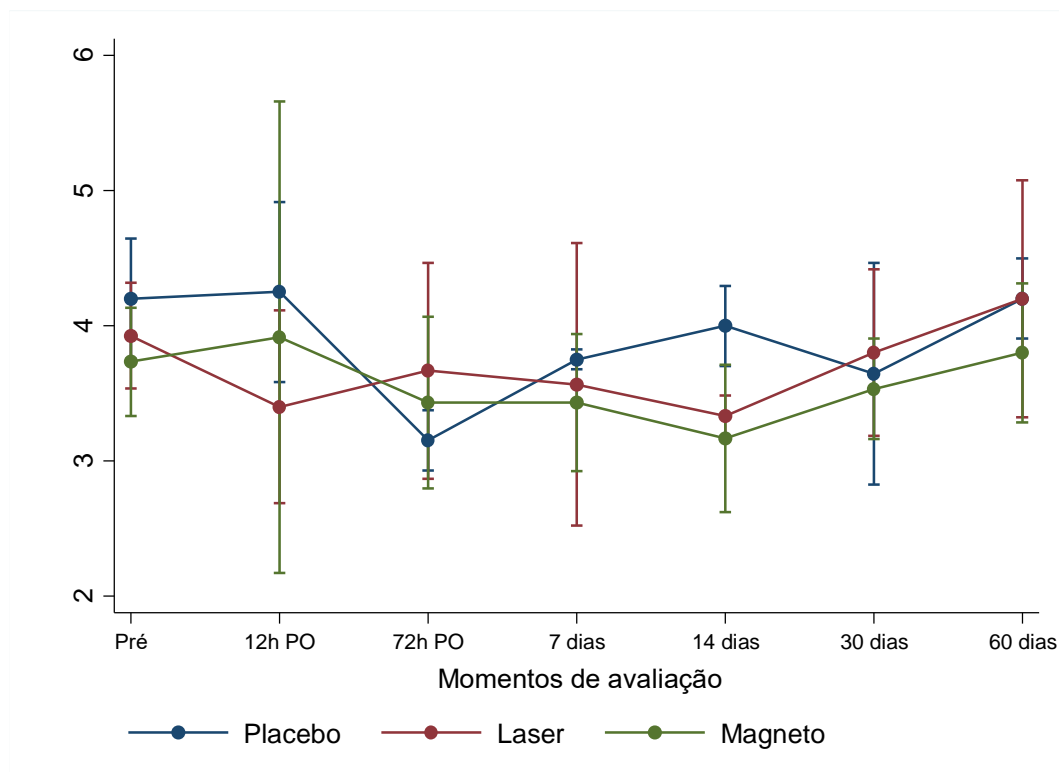


Gráfico 14 - Média de Fósforo e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Fósforo, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,034$). Após 72 horas de PO somente o grupo placebo apresentou, em média, redução em relação ao início ($p<0,001$). Além disso, aos 14 dias PO, todos os grupos apresentaram médias inferiores ao do início, entretanto os grupos laser ($p=0,021$) e magneto apresentaram reduções maiores ($p=0,033$);

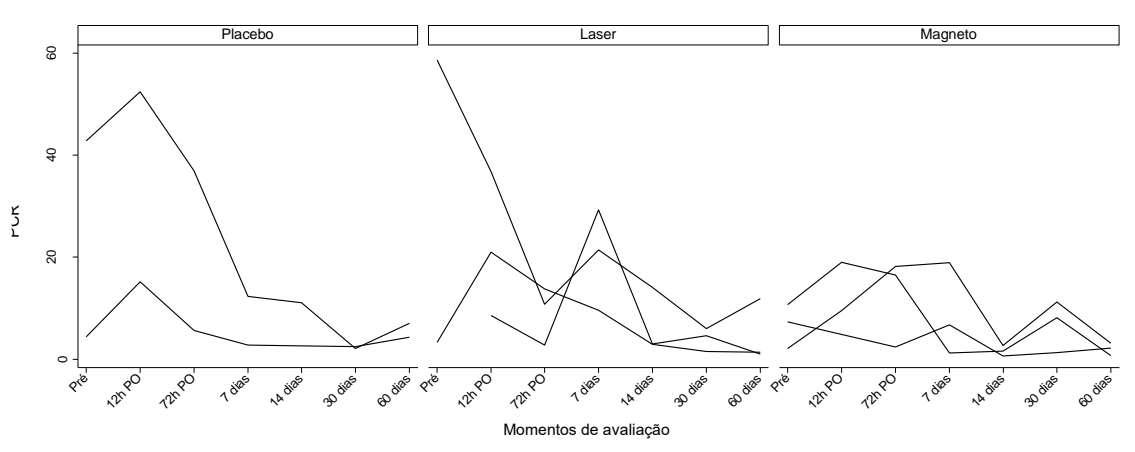


Gráfico 15 - PCR por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência inferior a 5 mg/L

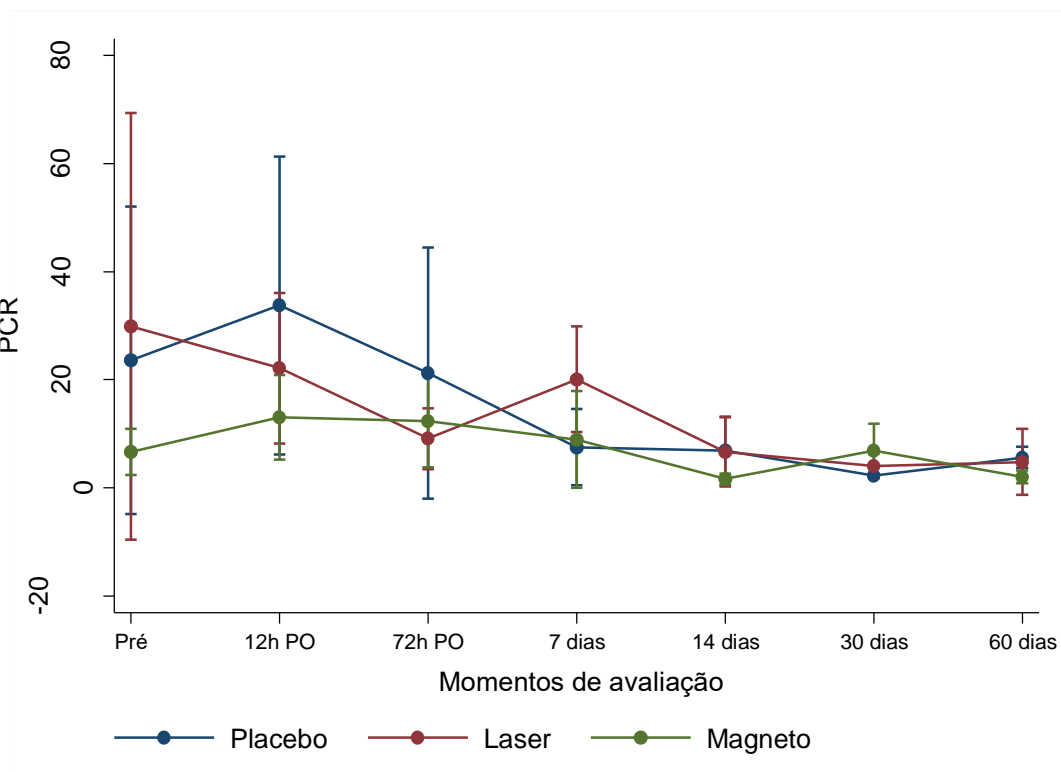


Gráfico 16 - Média de PCR e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em PCR, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,593$);

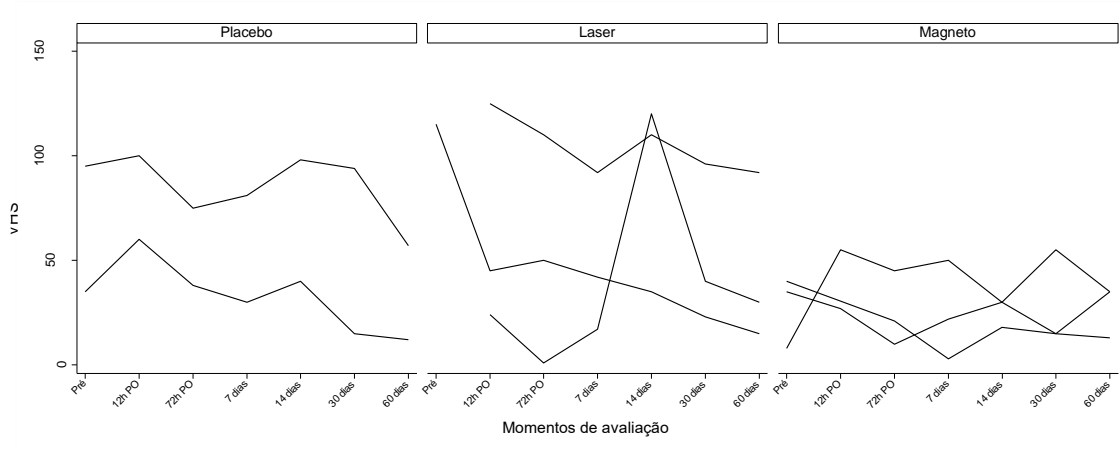


Gráfico 17 - VHS por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência até 20mm

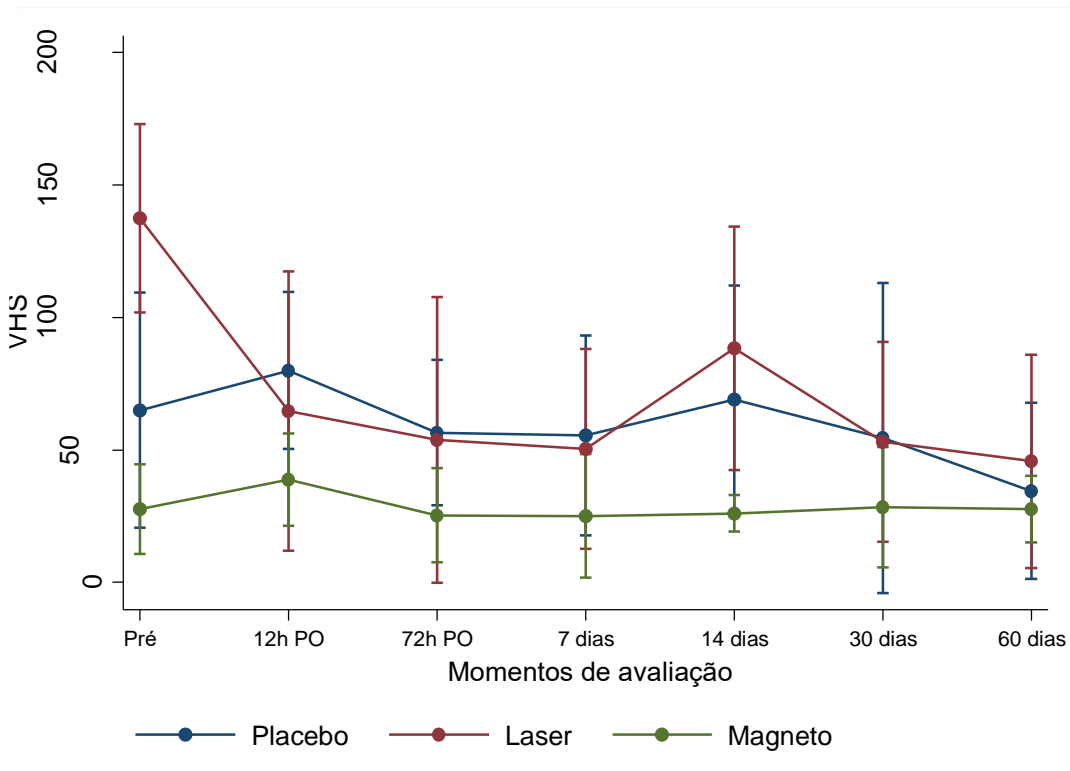


Gráfico 18 - Média de VHS e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em VHS, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). O grupo laser apresentou comportamento distinto dos demais grupos: a médias de todos os momentos PO foram inferiores ao do momento inicial;

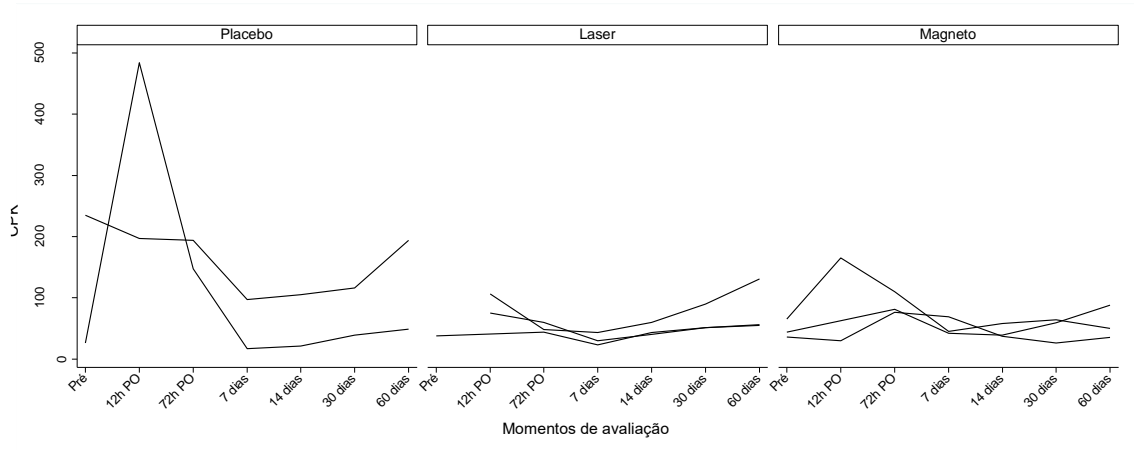


Gráfico 19 - CPK por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 24 a 170 U/L

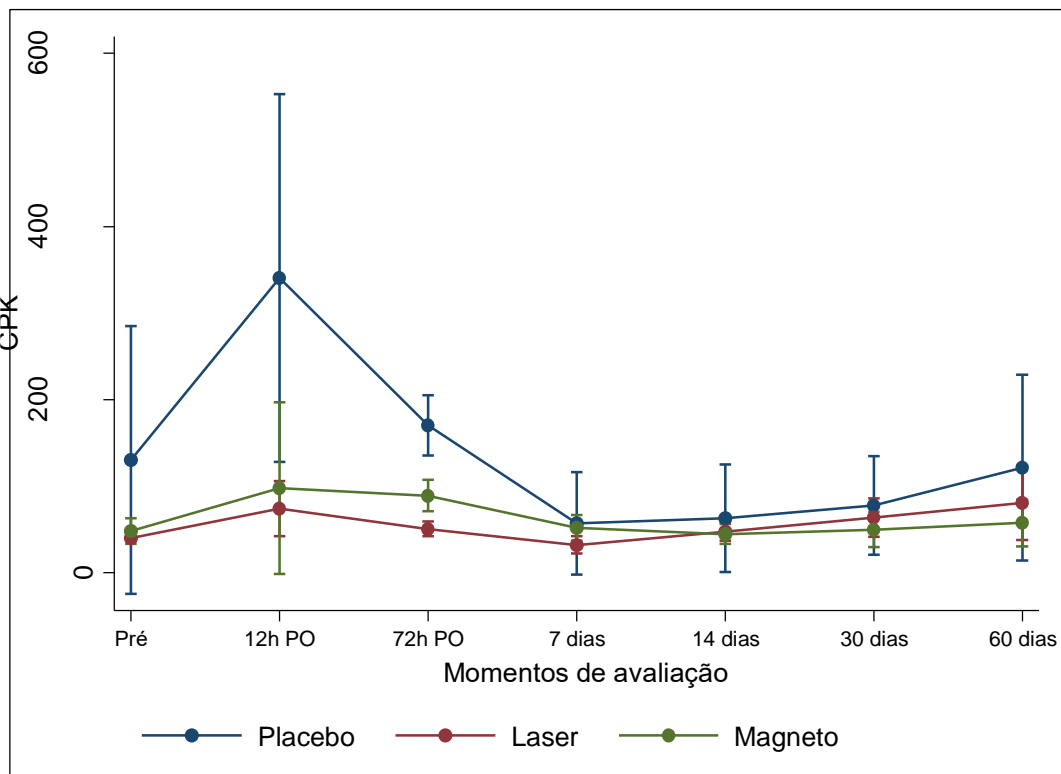


Gráfico 20 - Média de CPK e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em CPK, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Às 72h PO, o grupo magneto apresentou aumento médio em relação ao início maior ($p < 0,001$) que dos demais grupos;

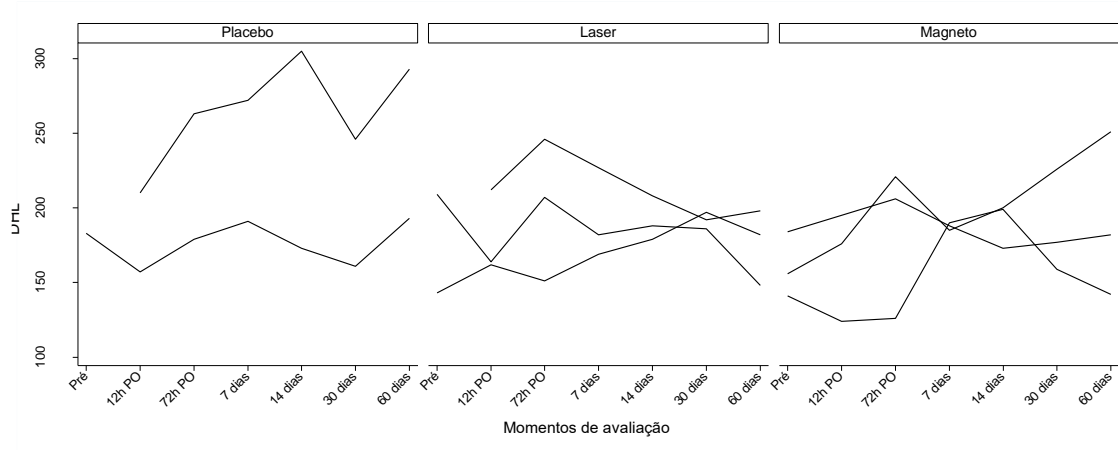
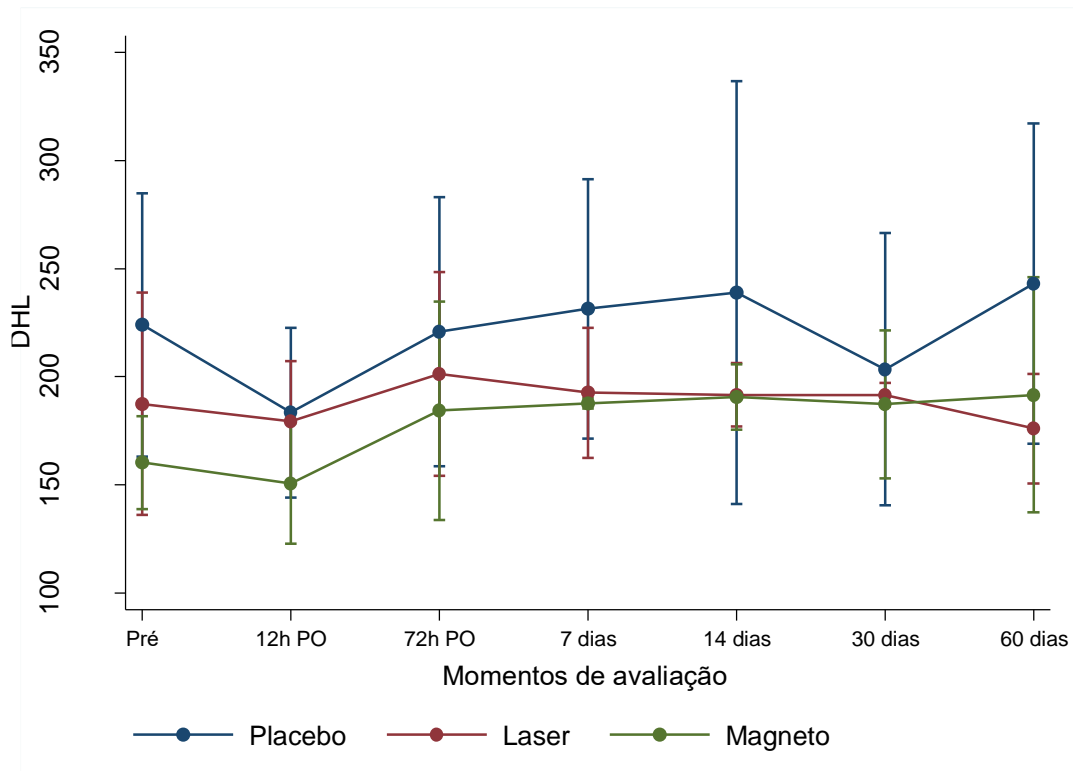


Gráfico 21 - DHL por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 140 a 300 U/L



Gráfico

22 - Média de DHL e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em DHL, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,020$). Aos 30 dias, somente o grupo magneto apresentou um aumento médio em relação ao momento inicial ($p=0,016$) superior aos dos demais grupos;

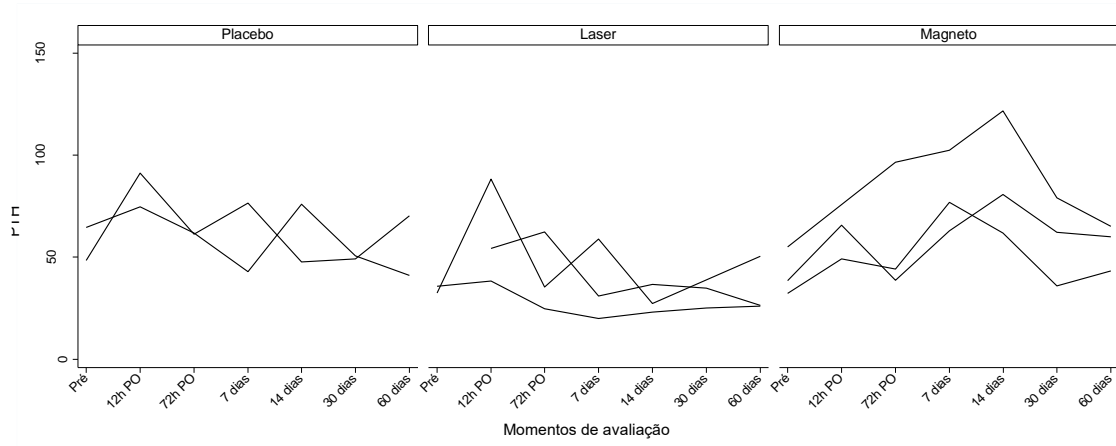


Gráfico 23 - PTH por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 15 a 65 pg/mL

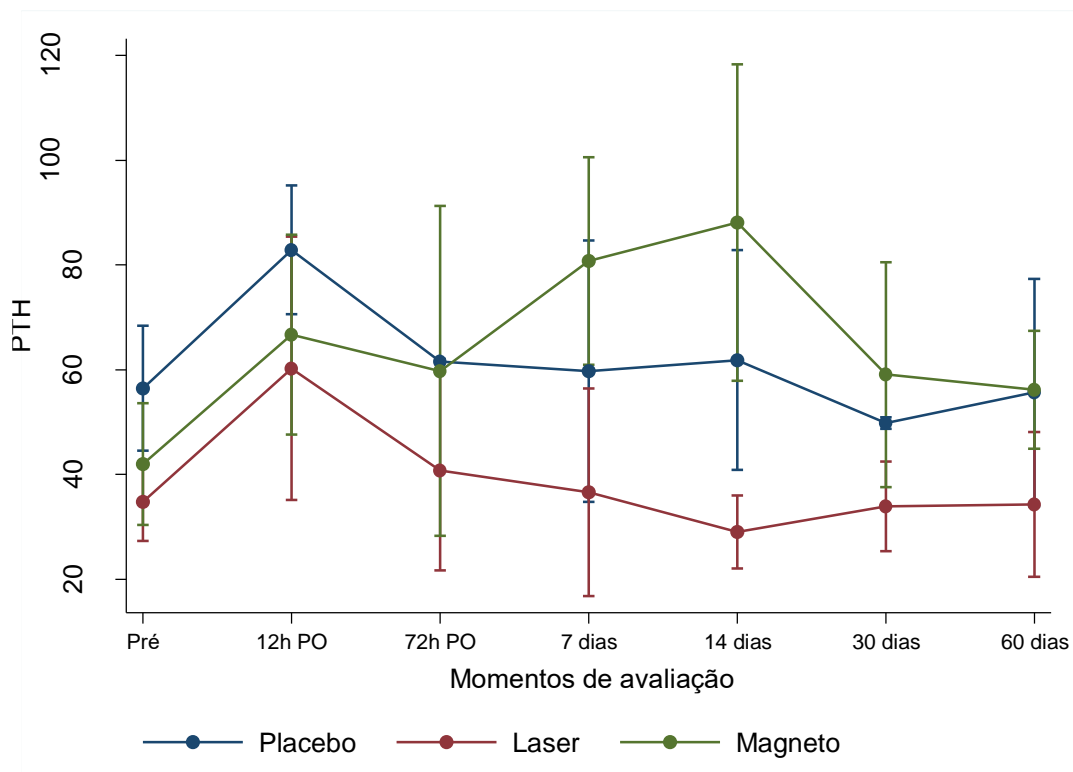


Gráfico 24 - Média de PTH e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em PTH, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Somente o grupo magneto apresentou um aumento médio em relação ao momento inicial aos 14 dias ($p < 0,001$) e 30 dias ($p = 0,003$);

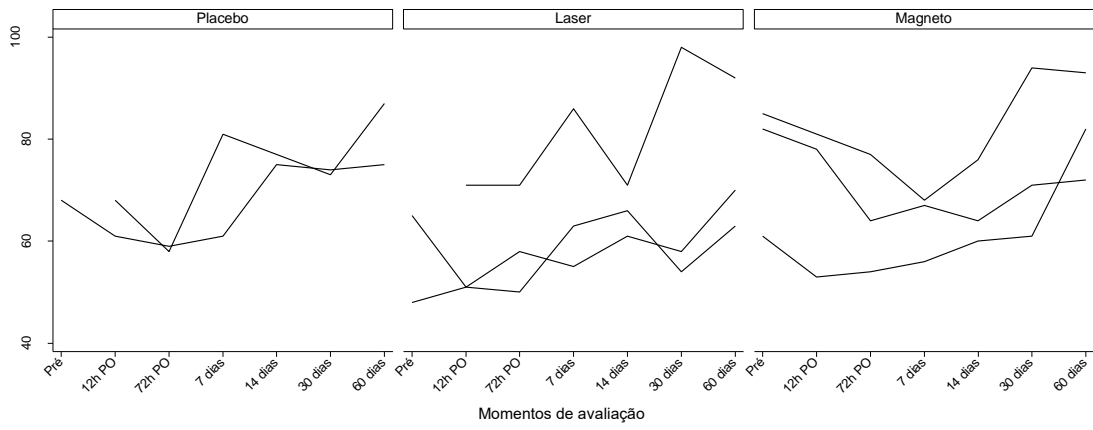


Gráfico 25 - Fosfatase alcalina por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 64 a 306 U/L

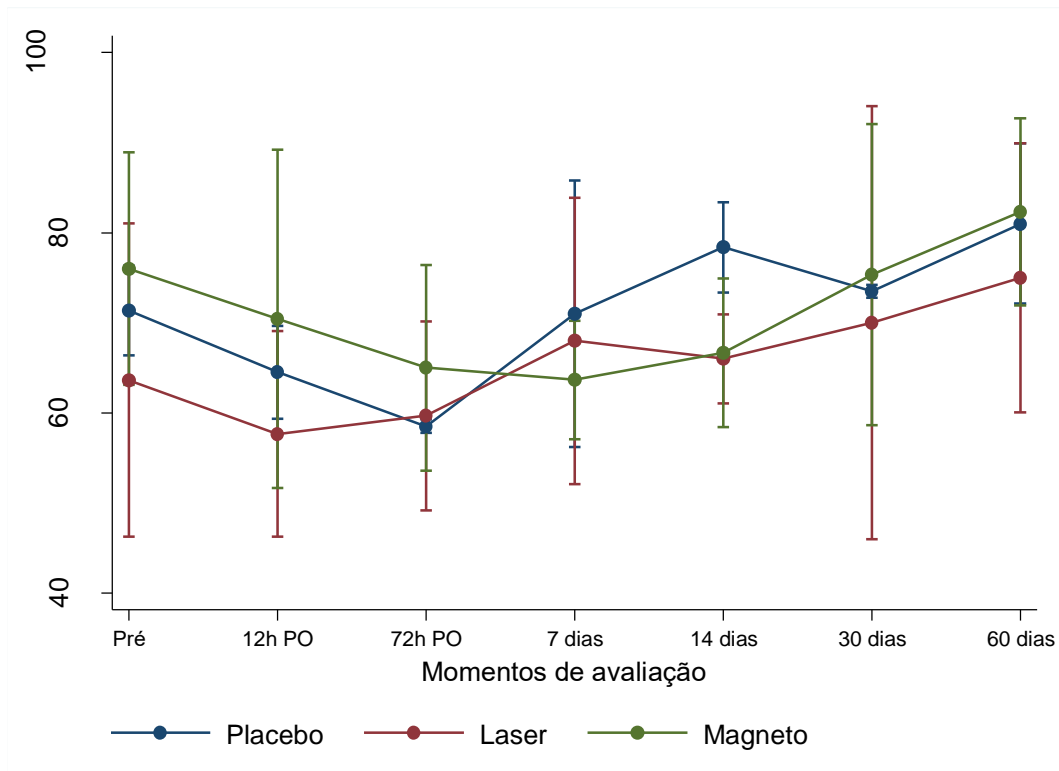


Gráfico 26 - Média de Fosfatase alcalina e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Fosfatase alcalina, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo (p=0,849);

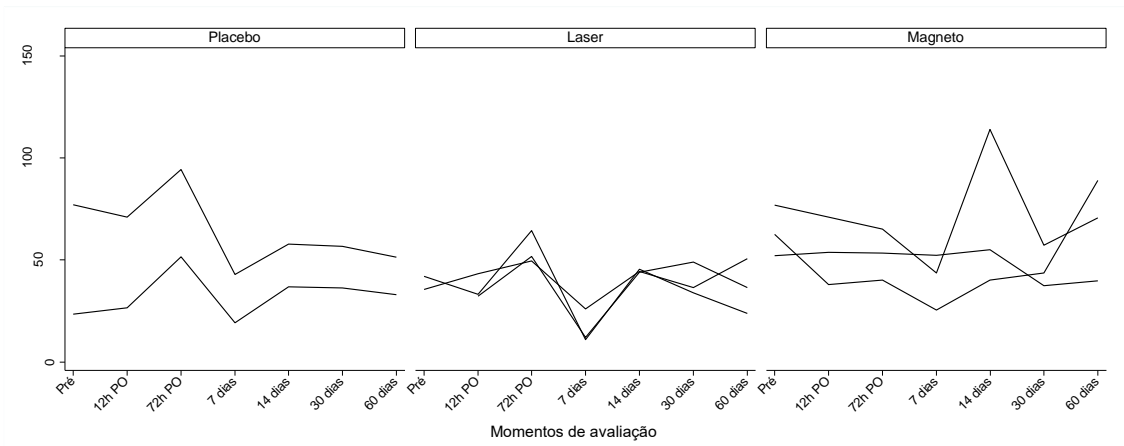


Gráfico 27 - Vitamina D por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 19,6 a 54,3 pg/mL

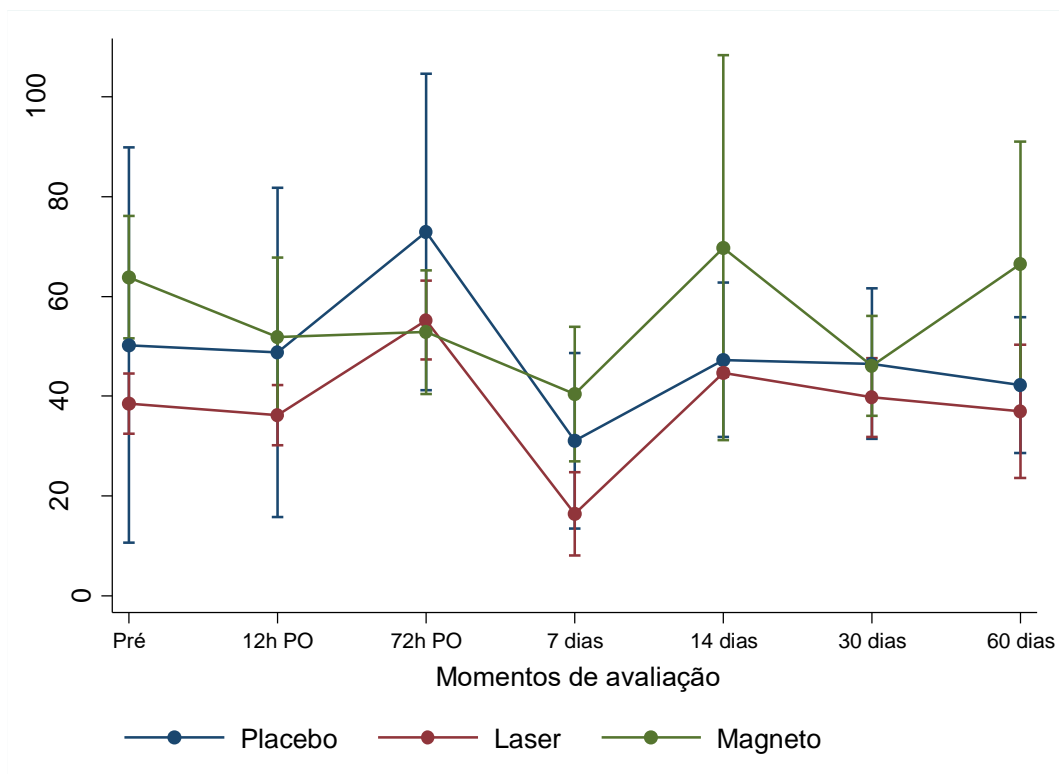


Gráfico 28 - Média de Vitamina D e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Vitamina D, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,955$);

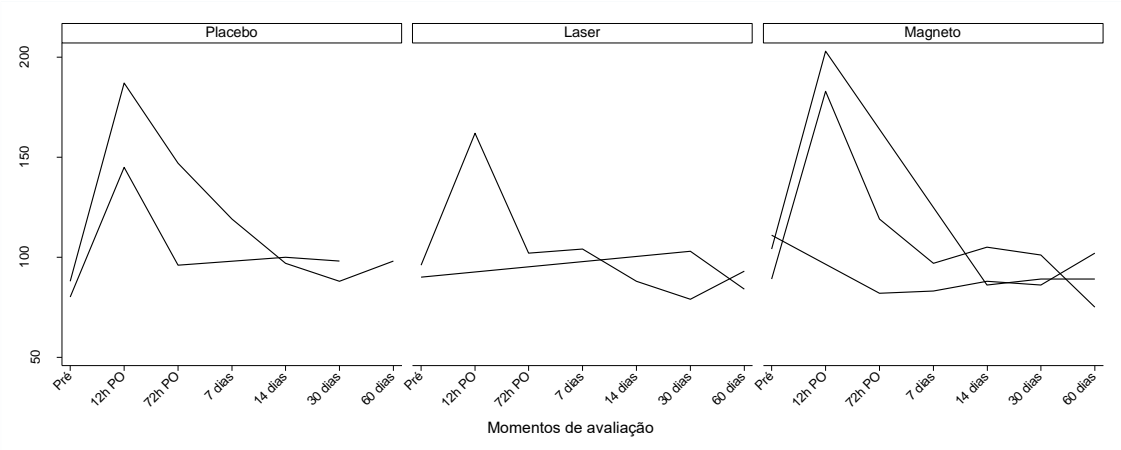


Gráfico 29 - Glicose por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 70 a 99 mg/dL

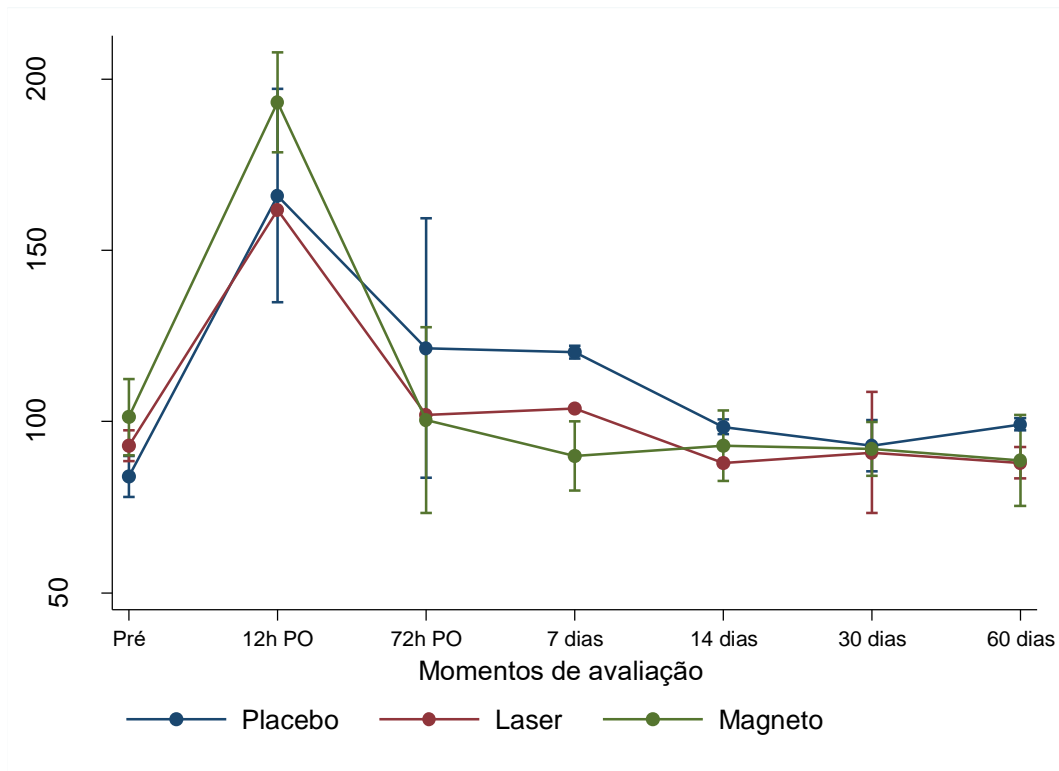


Gráfico 30 - Média de Glicose e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Glicose, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Os grupos laser e magneto apresentaram reduções médias em relação ao momento inicial aos 14 dias ($p < 0,001$ e $p = 0,014$, respectivamente) e 60 dias ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente);

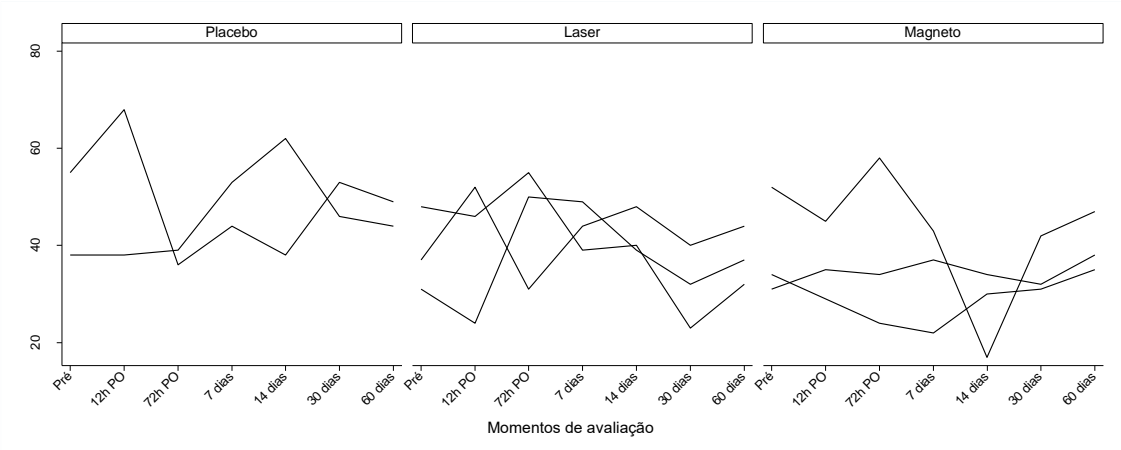


Gráfico 31 – Uréia por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 15 a 40 mg/dL

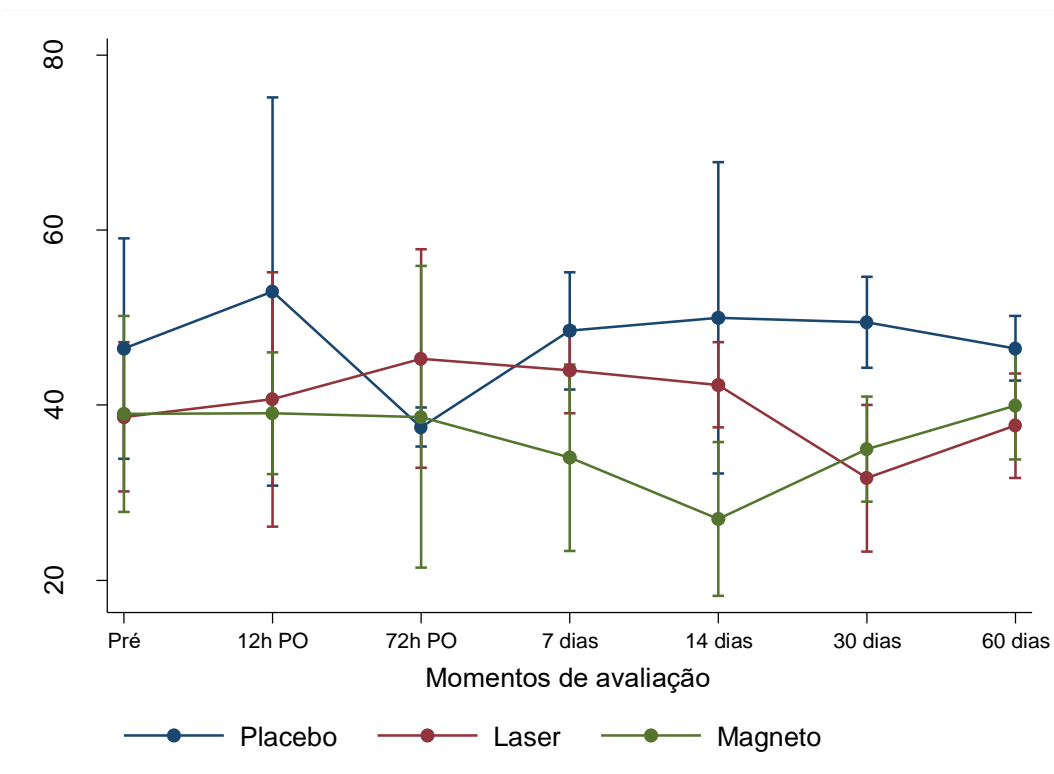


Gráfico 32 – Média de Uréia e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Uréia, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,081$);

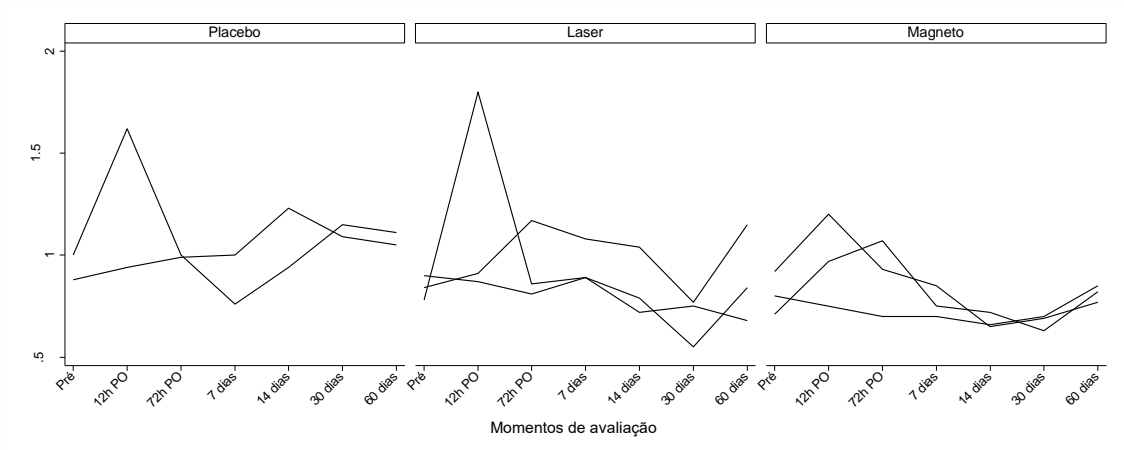


Gráfico 33- Creatinina por grupo, segundo momentos de avaliação

Valores de referência de 0,4 a 1,3 mg/dL

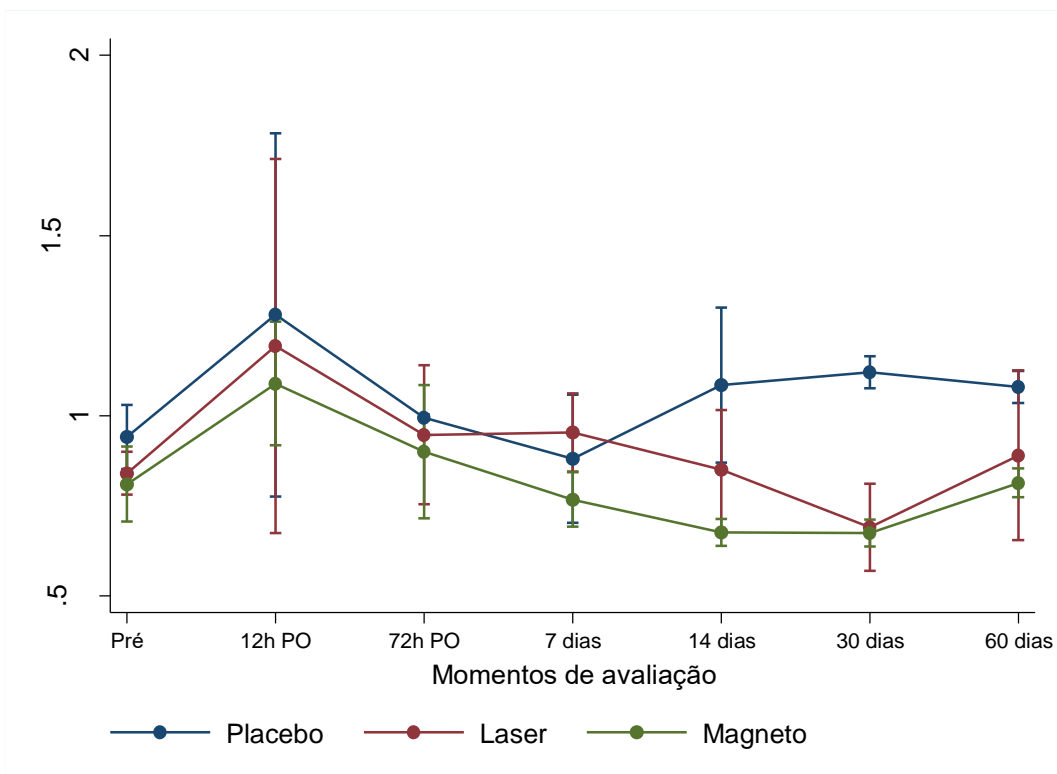


Gráfico 34 - Média de Creatinina e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Creatinina, não se observaram evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p=0,223$);

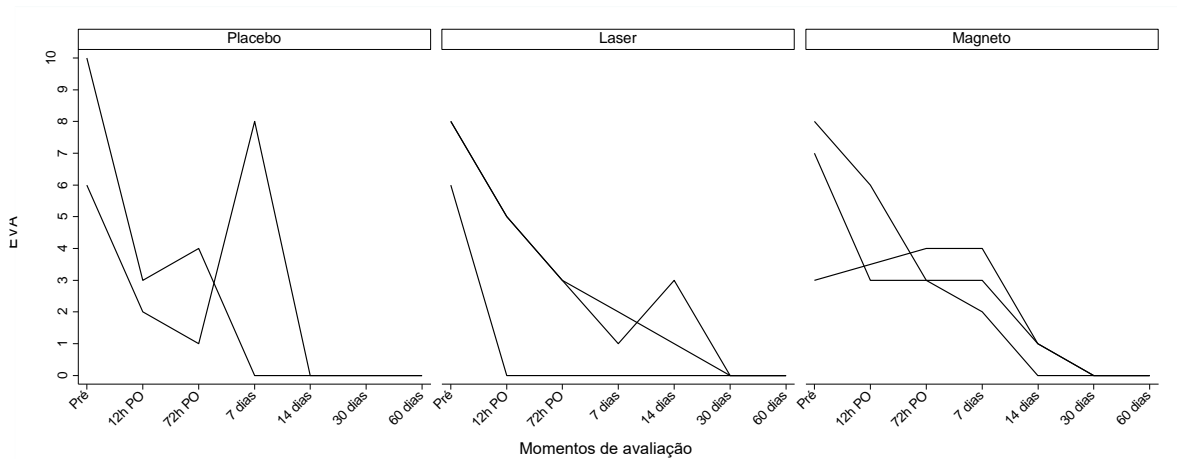


Gráfico 35 - EVA por grupo, segundo momentos de avaliação

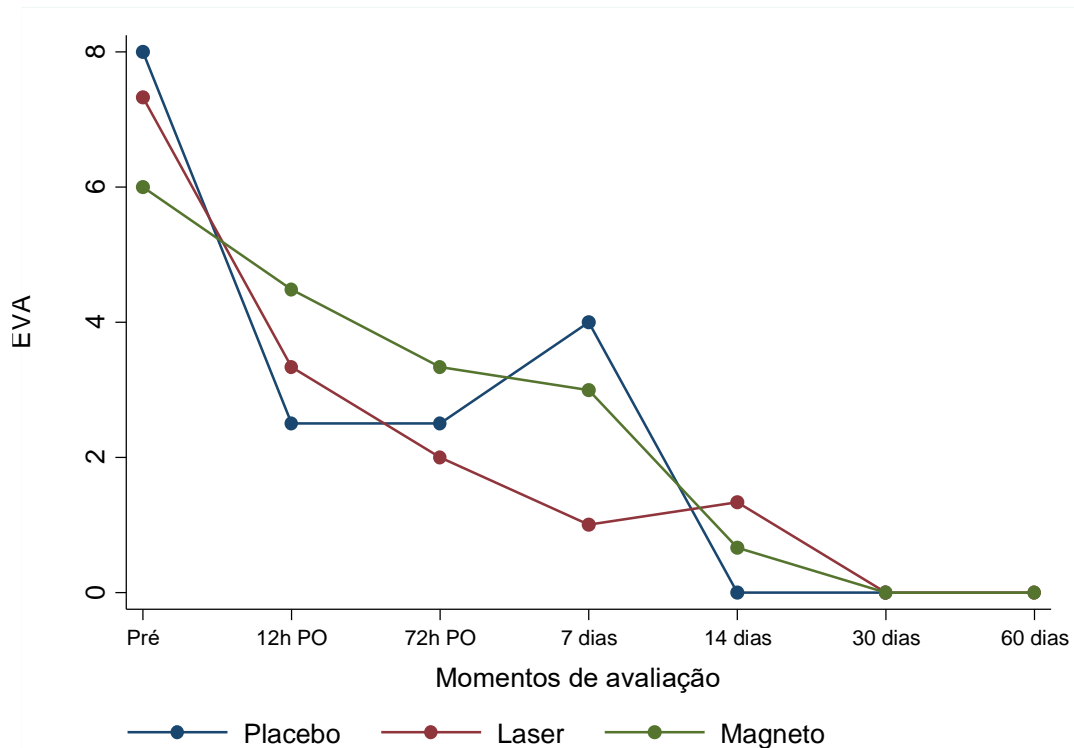


Gráfico 36 - Média de EVA⁴ por grupo, segundo momentos de avaliação

Em EVA observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Após 12 horas de PO, o grupo magneto apresentou redução de dor comparativamente ao instante pré ($p = 0,040$) inferior à redução do grupo placebo. Não se verificou evoluções distintas entre placebo e laser;

⁴ Não foi possível gerar os intervalos de confiança de 95% devido à falta de precisão.

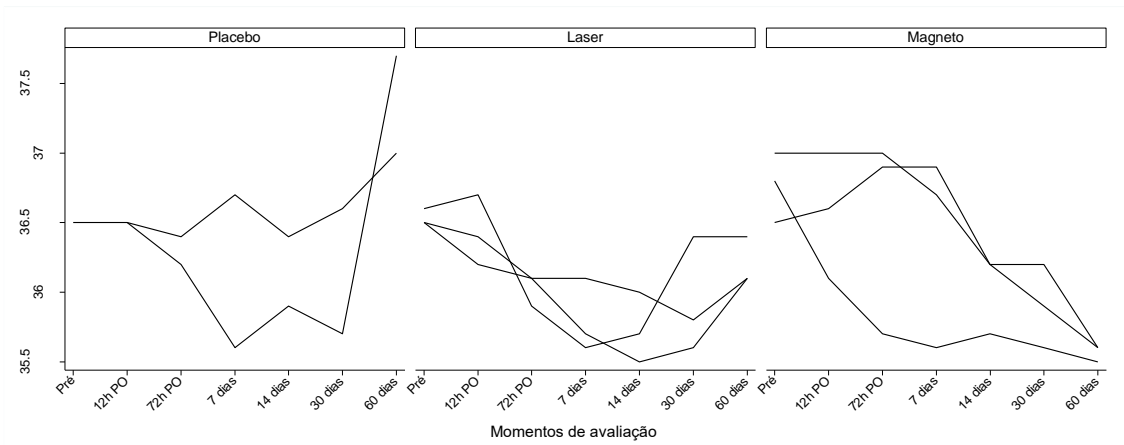


Gráfico 37 - Temperatura Local por grupo, segundo momentos de avaliação
Valores de referência até 37°C

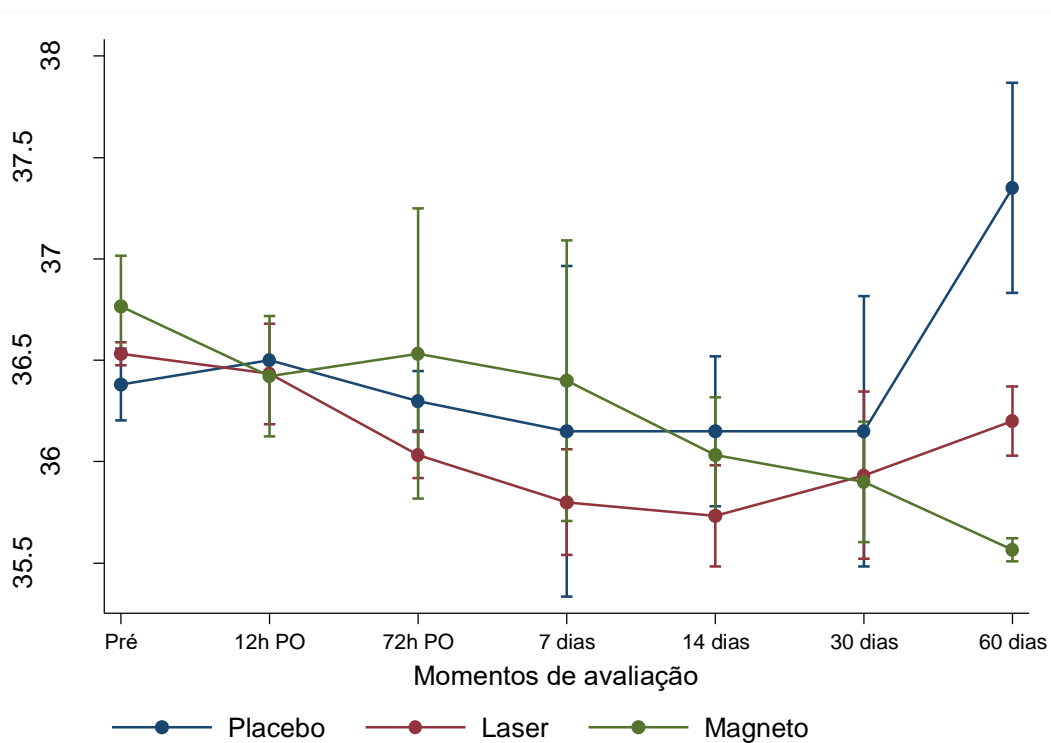


Gráfico 38 - Média de Temperatura Local e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Em Temperatura Local, observaram-se evoluções distintas das médias por grupo ao longo do tempo ($p < 0,001$). O grupo magneto apresentou reduções médias do momento inicial às 12h ($p = 0,048$), aos 14 dias ($p = 0,001$) e 60 dias ($p < 0,001$) superiores ao do grupo placebo;

Tabela 10 – Medidas-resumo da densidade óssea média por tipo e lado

	Momentos de avaliação			P
	Pré	60 dias	60 dias - Pré	
coronal - lado operado				0,404
Placebo	794,50 ± 217,08	716,00 ± 325,27	-78,50 ± 108,19	
Laser	882,33 ± 312,37	844,67 ± 292,28	-37,67 ± 89,54	
Magneto	581,67 ± 137,55	783,67 ± 299,68	202,00 ± 407,03	
axial - lado operado				0,355
Placebo	381,50 ± 64,35	520,00 ± 28,28	138,5 ± 92,63	
Laser	800,33 ± 302,01	805,33 ± 106,64	5,00 ± 240,64	
Magneto	492,00 ± 62,27	724,67 ± 263,61	232,67 ± 201,42	
coronal - lado não operado				0,116
Placebo	531,50 ± 258,09	356,00 ± 229,10	-175,50 ± 28,99	
Laser	424,00 ± 263,01	529,67 ± 86,03	105,67 ± 275,23	
Magneto	1.186,33 ± 197,47	1.100,67 ± 531,43	-85,67 ± 341,48	
axial - lado não operado				0,338
Placebo	536,50 ± 159,10	571,50 ± 246,78	35,00 ± 87,68	
Laser	507,33 ± 121,99	444,00 ± 178,06	-63,33 ± 141,96	
Magneto	1.050,33 ± 268,96	1.138,33 ± 427,8	88,00 ± 160,22	

Média ± DP

p – nível descritivo para efeito de interação entre grupo e tempo, segundo modelo de EEG.

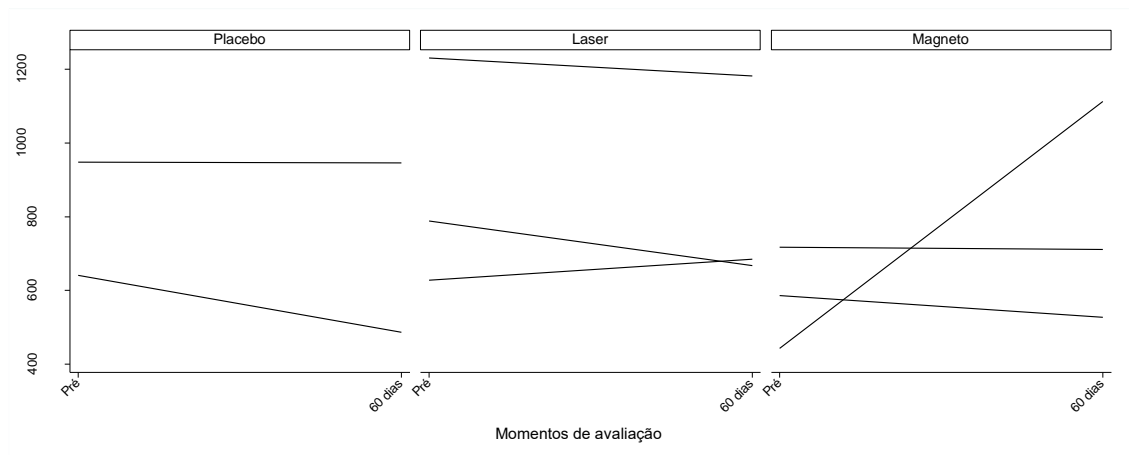


Gráfico 39 – Densidade óssea média coronal em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

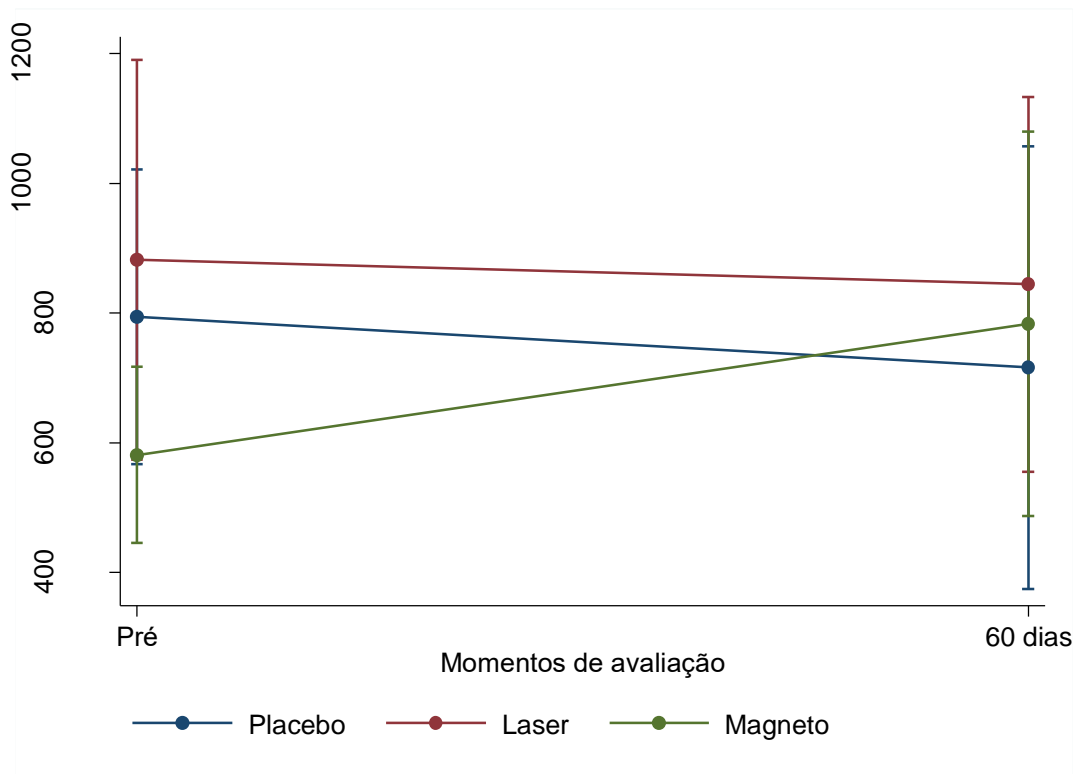


Gráfico 40 – Média da densidade óssea coronal em lado operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

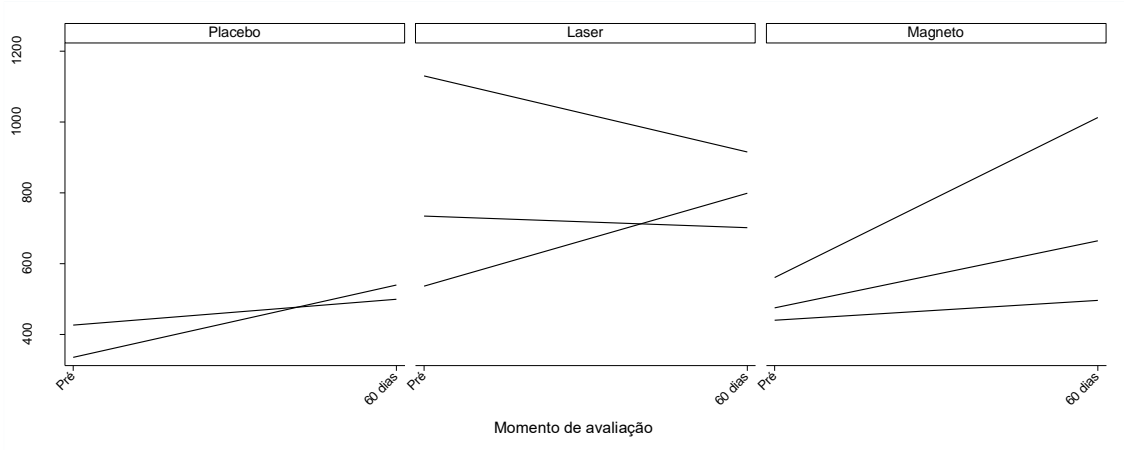


Gráfico 41 - Densidade óssea média axial em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

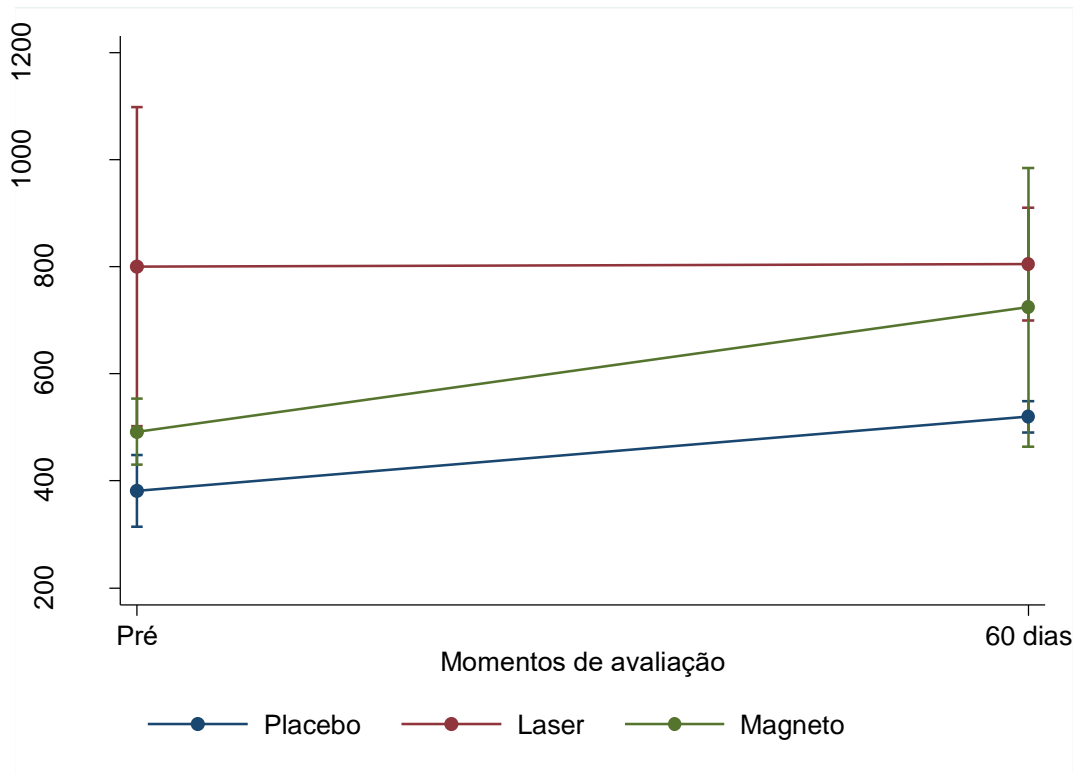


Gráfico 42 - Média da densidade óssea axial em lado operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

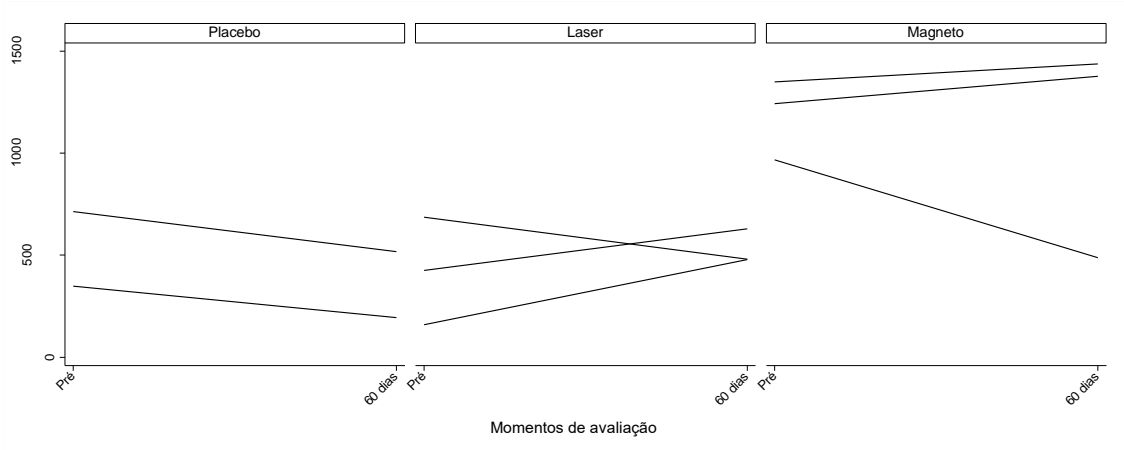


Gráfico 43 - Densidade óssea média coronal em lado não operado por grupo, segundo momentos de avaliação

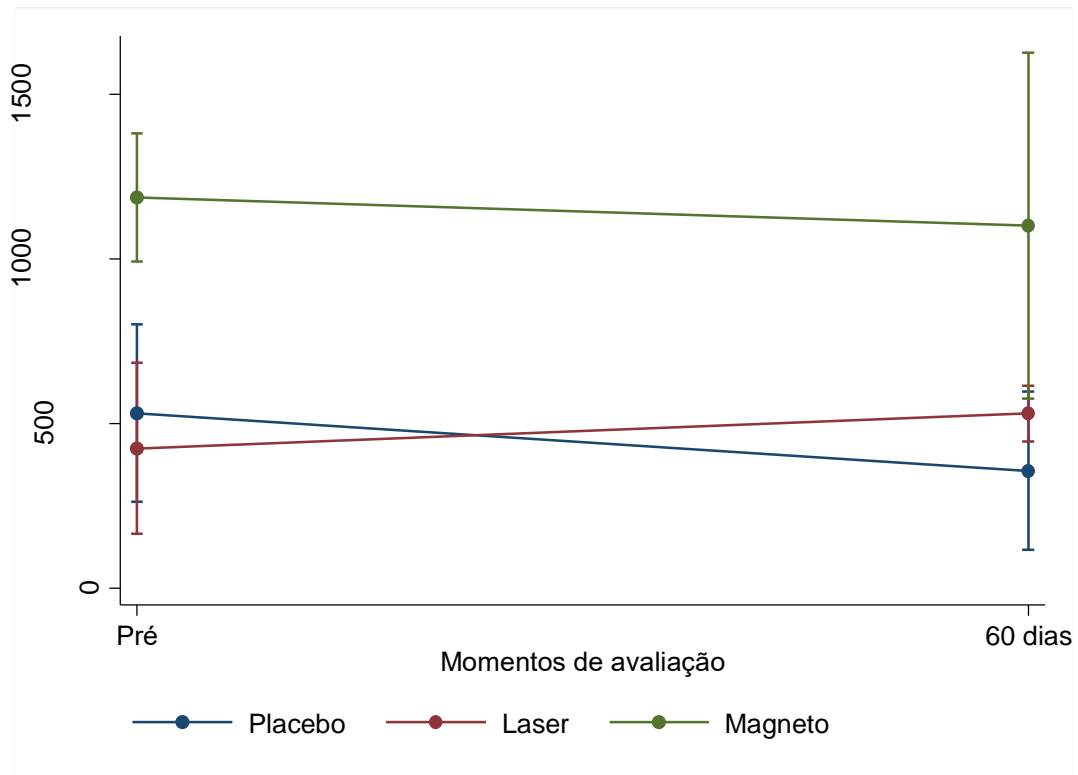


Gráfico 44 - Média da Densidade óssea coronal em lado não operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

Gráfico 45 - Densidade óssea média axial em lado operado por grupo, segundo momentos de avaliação

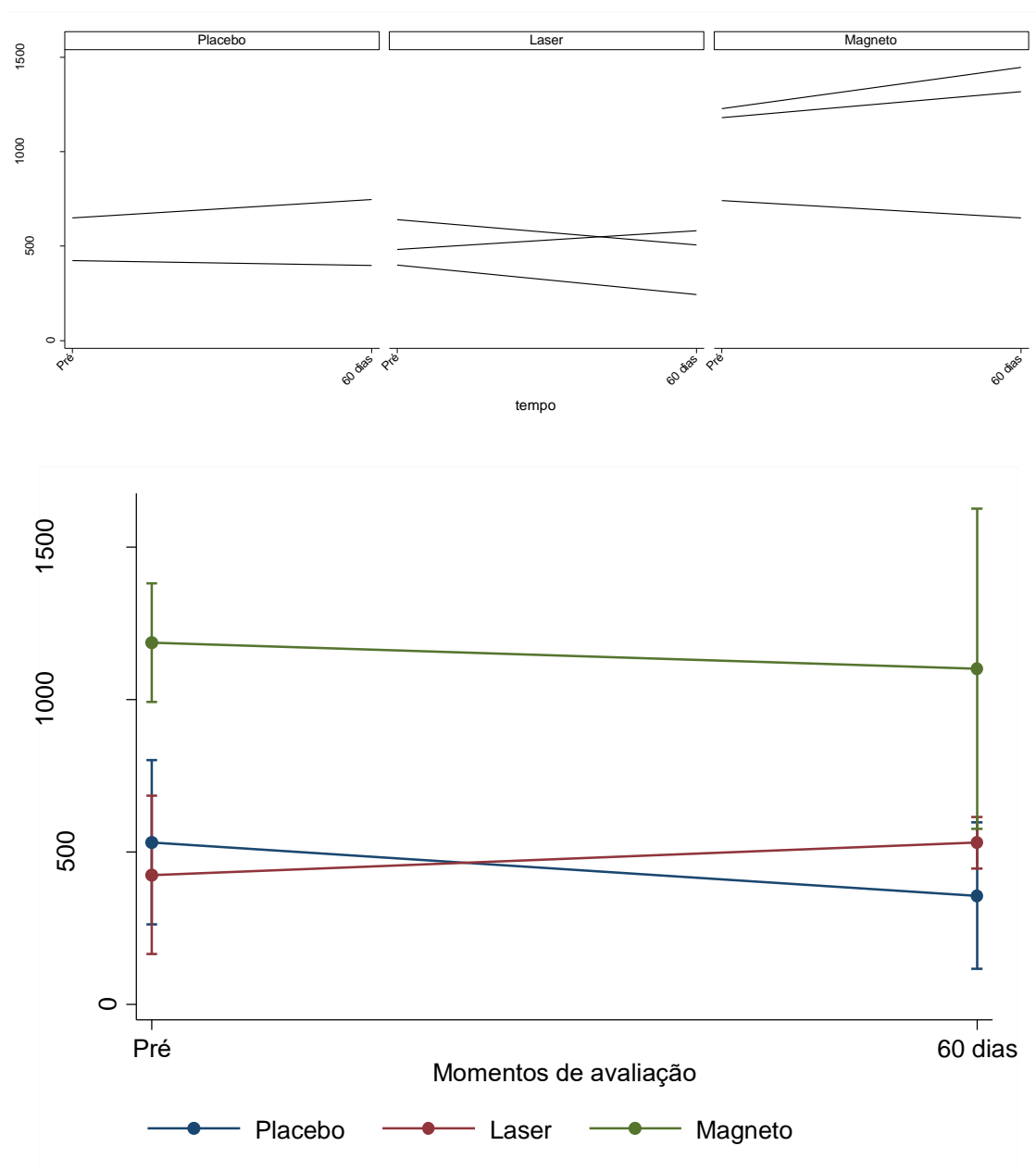


Gráfico 46 - Média da densidade óssea axial em lado não operado e respectivo intervalo de confiança de 95% por grupo, segundo momentos de avaliação

5. DISCUSSÃO

Segundo o Ministério da Saúde, a osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e destruição da microarquitetura do tecido ósseo com aumento da fragilidade óssea. Suas complicações clínicas incluem fraturas, dor crônica, depressão, deformidades, perda da independência e aumento da mortalidade. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bisfosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose⁵³.

Tais fármacos podem revelar diversos efeitos adversos, dentre eles a osteonecrose dos maxilares, que acomete 0,01% a 0,04% dos pacientes que fazem uso da droga por via oral, entretanto, apesar de rara as complicações quando ocorrem são severas e mutiladoras, prejudicando a qualidade de vida destes indivíduos^{2,3}.

De acordo com o *Guide line* da AAOMS, o tratamento clínico da Osteonecrose consiste em melhorar os sinais e sintomas, com anti-inflamatórios, antibiótico-terapia, analgésicos e irrigações com clorexidina, podendo durar meses, agravando as condições locais. Já o tratamento cirúrgico, para remoção do osso necrótico e curetagem do sequestro ósseo apresenta taxas de sucesso superiores ao tratamento conservador, porém com índice alto de recidiva, ocasionando infecções, ausência de tecido para fechamento primário e necessidade de novas ressecções com mutilação da face^{1,18,20,22}.

Assim conforme literatura, no presente estudo selecionamos pacientes acima de 60 anos, do gênero feminino, menopausadas, em uso de Alendronato de sódio por mais de dois anos para tratamento de osteoporose e avaliamos a ação da Fotobiomodulação e Magnetoterapia como auxiliares ao processo de reparação, coadjuvantes ao tratamento cirúrgico da BRONJ.

Na odontologia o tratamento com Laser de baixa intensidade já está consolidado, sendo realizado desde os anos 80, com bons resultados quando falamos em modulação da inflamação, reparação tecidual e analgesia. Na busca por tratamentos menos invasivos para as osteonecroses, Vescovi 2013 *et al.* desenvolveram uma nova metodologia preventiva utilizando Laser de baixa intensidade pós extrações dentárias em

217 pacientes tratados com BF e apenas em 5 pacientes observaram exposição óssea. Já a magnetoterapia foi aprovada pela FDA e estudos demonstraram benefícios do campo eletromagnético para o tratamento de edema, osteoartrite, feridas, modulação hemodinâmica, alívio da dor, inflamação, regeneração tissular e formação óssea. Sendo uma importante ferramenta da Fisioterapia ao redor do mundo, por tratar-se de um método não invasivo, seguro e de fácil manejo^{21,23}.

Este é um trabalho pioneiro, clínico cirúrgico, no qual foi empregado o tratamento convencional para BRONJ e adicionados aparelhos baseados em energia como coadjuvantes (LBI e MAG).

Inicialmente, a fase inflamatória tem como objetivo remover a causa da injúria, conter sua extensão e preparar o local para a reparação celular. O primeiro evento é a hemostasia, através da vasoconstrição, aumentando a viscosidade sanguínea local, permitindo a formação do coágulo, através da liberação de epinefrina pelas plaquetas e recrutando cálcio para converter a protrombina em trombina, para transformar o fibrinogênio em fibras de fibrina, formando um emaranhado de plaquetas, para formar o coágulo¹³.

Observado em nosso estudo pela melhora da viscosidade sanguínea nos grupos Laser e Magneto, com uma redução média do número de plaquetas em relação ao momento inicial, melhorando desta forma o aporte sanguíneo visceral e facilitando a resposta anti-inflamatória local.

Em revisão de literatura, Weber, JBB *et al.* encontraram estudos demonstrando resultados favoráveis com a terapia cirúrgica, combinado com o tratamento a laser⁵⁰. Como observamos no pós-operatório do Grupo LBI e MAG, com melhor cicatrização da mucosa e sem recidivas ou exposições ósseas.

De acordo com Li, F-L., *et al.* 2020, em revisão sistemática, observaram que houve uma mudança significativa no escore de dor após a LLLT e na avaliação da analgesia pela EVA observamos que nos primeiros 7 dias de PO, o grupo Laser apresentou redução significativa de dor comparativamente ao Grupo placebo e Magneto, fato que estabilizou após 14 dias.

Lorenzo-Pouso *et al* (2019) em revisão sistemática sugerem que atualmente não há marcadores disponíveis para avaliar o risco de BRONJ. No entanto, o trabalho

indica que uma mudança de paradigma de biomarcadores de remodelação óssea, angiogênese e endócrinos poderiam ser úteis em novas pesquisas ⁴⁹.

Neste estudo, com a finalidade de observar a atividade óssea após o procedimento cirúrgico, foram dosados o hormônio PTH, Fosfatase alcalina, Cálcio e Fosfato sérico e Vitamina D, sugerindo maior incremento no Grupo Magnetoterapia.

Segundo Vieira, J. G. H. (2007), durante a formação óssea, a produção da matriz colágena precede a mineralização. A fase da produção de matriz colágena coincide com a maior produção de fosfatase alcalina, além de ser mais eficaz para a formação óssea no início do que nos estágios posteriores, porque na primeira etapa da cicatrização óssea, componentes celulares são mais importantes e, portanto, mais suscetível à ação do laser. LLLT no tecido ósseo causa um aumento na quantidade do RNAm usado para sintetizar o colágeno tipo I, que estimula a formação e a reparação do tecido ósseo. Fato este, mais observado no grupo III Magnetoterapia em relação ao grupo Laser, após 30 e 60 dias. Sugerindo papel relevante na fisiologia de neoformação óssea^{51,52}

Foi empregado em nosso estudo o Laser infravermelho, 808nm, dentro da dose descrita na literatura como janela terapêutica anti-inflamatória e de reparação, atuando nas bombas de sódio e potássio e canais de cálcio aumentando assim a síntese proteica e de ATP, levando o tecido a homeostase celular, tissular e orgânica.

Os resultados, apresentados aqui, evidenciaram que o Grupo tratado com Magnetoterapia foi extremamente semelhante com o Grupo Laser, sinalizando assim uma nova possibilidade de tratamento preventivo para BRONJ. Suas principais ações são: desvio de partículas com carga elétrica em movimento, produção de correntes induzidas pelo efeito piezoelétrico em tecido ósseo e colágeno, a nível celular normaliza o potencial de membrana, aumenta a solubilidade de substâncias, estimulando o metabolismo celular, promovendo uma aceleração de todos os fenômenos reparadores com ação bio-regenerante, anti-inflamatória e anti-edematosa, sem demonstrar efeitos colaterais. Assim, no tecido vivo, encontramos principalmente campos alternados, bem como combinação de campos elétricos e campos magnéticos, com movimentos celulares, fluxos iônicos, fluidos nos sistemas circulatórios, cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, potenciais de ação nas membranas e,

assim, por diante. Ou seja, todos os sistemas de um organismo, do nível molecular ao nível do órgão, estão mais ou menos em movimento^{21,23,55}.

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima intracelular que está presente em praticamente todos os tecidos do corpo e participa do processo de transformar a glicose em energia das células de animais, plantas e até de bactérias. A LDH é liberada na corrente sanguínea quando as células são danificadas ou destruídas, aumentando os níveis de LDH na circulação, e podem ser detectadas em exame de sangue. A concentração mais elevada dessa enzima no meio extracelular é relacionada com a ruptura de membrana plasmática e consequente morte celular. Fato não observado em nosso estudo nos grupos LBI e MAC, com manutenção da LDH em níveis normais.

A Creatinofosfoquinase (CPK) é uma enzima encontrada no coração, no cérebro, nos músculos esqueléticos e em vários outros tecidos. A CPK catalisa a conversão da creatina e consome trifosfato de adenosina (ATP) para criar fosfocreatina (PCr) e difosfato de adenosina (ADP). Esta reação da enzima CK é reversível e, assim, o ATP pode ser gerado a partir de PCr e ADP. Nas células musculares esqueléticas e cardíacas, a maior parte da energia é usada para a contração muscular. Uma CPK aumentada, em geral indica que houve lesão muscular. Aumento observado apenas no Grupo placebo, no pós operatorio de 12h sinalizando o processo de **necrose tecidual**, enquanto os Grupos LBI e MAC mantiveram os níveis normais em todos os tempos.

6. CONCLUSÃO

- ✓ Conclui-se que a Terapia de Fotobiomodulação e a Magnetoterapia demonstraram segurança e eficácia no tratamento da BRONJ, por meio de redução dos sinais flogísticos, cicatrização mais rápida e redução da morbidade no pós-operatório. Sendo assim, demonstramos que apenas quatro aplicações do Laser de Baixa Intensidade e Magnetoterapia, foram suficientes para reduzir o processo inflamatório na ferida operatória, estimular o processo de reparação tecidual e com analgesia no pós-operatório.
- ✓ Na avaliação bioquímica do processo inflamatório, o Hemograma evidenciou maior oxigenação sanguínea pelo aumento da Hemoglobina, diminuição da viscosidade pela plaquetopenia e diminuição do PCR, nas primeiras 72h. Além de redução no leucograma nos Grupos Laser e Magneto em relação ao placebo. A redução dos níveis de Creatinofosfoquinase e de Desidrogenase láctica, no Grupo Laser e Magneto em relação ao Grupo Placebo, sinaliza, alteração no processo de reparação muscular, sugerindo uma aceleração do processo cicatricial.
- ✓ Em relação a cicatrização da mucosa intra oral o Grupo Magneto mostrou 100% de fechamento após 30 dias, enquanto o Grupo Laser apresentou 66,7% de fechamento e o Grupo Placebo evidenciou falhas na cicatrização em 50% dos casos, com áreas de exposição óssea.
- ✓ O uso da Fotobiomodulação e Magnetoterapia interferiram na diminuição da dor pós-operatória, quando, segundo avaliação pela escala visual analógica, reduziram a sensação de algia no 7º pós-operatório, em comparação ao grupo Placebo.
- ✓ Na comparação da reparação óssea através da análise da densidade tomográfica pela Hounsfield Unit (HU) nos tempos pré operatorio e após 60 dias do procedimento cirúrgico, o grupo Magnetoterapia obteve melhor resultado , com aumento de 40% na densidade óssea em comparação ao Grupo Laser.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Sugerimos que os pacientes submetidos ao tratamento com BFs devem ser informados sobre o risco potencial de BRONJ. Além disso, seria aconselhável que os prestadores responsáveis pela terapia com BFs encaminhassem os pacientes para check-ups dentários antes do início do tratamento, permitindo um acompanhamento do paciente por uma equipe multidisciplinar. Apesar do índice de morbidade desta patologia não ser elevada, a prevenção deveria ser mandatória, evitando-se, assim, processos mutilatórios e dolorosos. Não obstante, caso se faça necessário o procedimento cirúrgico pode-se propor o emprego dessas novas terapias coadjuvantes, como o LBI e MAG no tratamento da BRONJ.

Faz-se mister, aumentar nossa casuística e também envolver outras instituições no emprego destas novas terapias eficazes e seguras em BRONJ.

8. REFERÊNCIAS

1. R. Fliefel, M. Troitzsch, J. Kühnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto: Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015;
2. S Otto, Medication related osteonecrosis of the jaws 2016. ISBN 978-3-662-43732-2. DOI 0.1007/978-3-662-43733-9. Springer Heidelberg New York Dordrecht London
3. Vescovi, P., Meleti, M., Merigo, E., Manfredi, M., Fornaini, C., Guidotti, R., & Namour, S. (2013). Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 18(4), e680–e685. <http://doi.org/10.4317/medoral.18812>
4. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011; 48(4): 677-92.
5. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar 1; 291(3):680-6.
6. Nishida S, Tsubaki M, Hoshino M, Namimatsu A, Uji H, Yoshioka S, et al. Nitrogen-containing bisphosphonate, YM529/ONO-5920 (a novel minodronic acid), inhibits RANKL expression in a cultured bone marrow stromal cell line ST2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Mar 4; 328(1):91-7.
7. Maraka, S., & Kennel, K. A. (2015). Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ : British Medical Journal (Online)*, 351doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3783>
8. Mester E, Mester AF, Mester A (1985) The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 5:31–39
9. Karu TI (1988) Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers Life Sci* 2:53–74
10. Weber, J. B., Blessmann, Camilotti, R. S., & Ponte, M. E. (2016). Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): A systematic review. *Lasers in Medical Science*, 31(6), 1261-1272. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1929-4>
11. Latifyan, S., Genot, M.T. & Klustersky, J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy *Support Care Cancer* (2016) 24: 3687. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3139-9>
12. Garcez, Aginaldo Silva. Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na Odontologia. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.
13. Guyton, A. C., Hall, J. E.(2011). *Tratado de fisiologia médica*. Elsevier Brasil. 12 ed
14. Douglas CR. Fisiologia aplicada a odontologia 2º ed. São Paulo, Pancast, 1988

15. Mish CE, *Implantes Dentários Contemporâneos*. 1º ed. São Paulo, Livraria Santos, 2000.
16. Chavantes M.C. *Laser em Biomedicina*. 2009. Ed Atheneu
17. Nunez, SC; Rieiro, MS. *PDT- Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Odontologia*. 2 ed, Elsevier 2013.
18. Otto, Sven. *Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)-a guide to research*. Eds. Kenneth E. Fleisher, and Risto Kontio. Thieme, 2016, AO Foundation, ISBN: 978-3-905363-10-4, Davos, Switzerland.
19. Nixon JE. Avascular necrosis of bone: a review. *JR Soc Med*. 1983Aug; 76(8):681–692
20. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct; 72(10):1938–1956.
21. Yoshimura TM, Meneguzzo DT, Lopes-Martins RA. A pilot study – acute exposure to a low-intensity, low-frequency oscillating magnetic field: effects on carrageenan-induced paw edema in mice, *Revista Brasileira de Fisica Medica*.2011;5(1):53-6.
DOI: <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2011.v5.n1.p53-56>
22. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa)induced avascular necrosis Treatment strategies and outcomes of BRONJ 579 of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7
23. Meyer, P. F., Paiva, A., Cavalcanti, S., da Silva, E. M., da Silva, R. M. V., de Souza Costa, L., & Ronzio, O. A. (2011). Magnetoterapia: é possível este recurso fazer parte da rotina do fisioterapeuta brasileiro?. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(1).
24. Silva, R. M. V. D., Xavier, W. J. C., Dantas Neto, R. G., Azevedo, V. M. D., Nascimento, B. J. R. D., Oliveira, J. F. D., & Meyer, P. F. (2016). Efeitos da magnetoterapia no tratamento da dor na osteoartrose de joelho. *ConScientiae Saúde*, 15(2), 281-287.
25. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig*. 2014;18(2):391– 9. PubMed PMID: 23604698.
26. Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*. 1969;2(7625):845.
27. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest*. 1970;1(1):12–8
28. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies. Berlin/New York: Springer; 2007.
29. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric Oxygen Treatment and bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7):1321–7.

30. Agrillo A, Sassano P, Rinna C, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1068–70
31. Landesberg R, Woo V, Cermers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Feb; 1218:62–79.
32. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Jul; 7(4)
33. Marx RE, Sawstari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov; 63(11):1567–1575.
34. Sobotta, J. Atlas de Anatomia Humana, Guanabara Koogan, 23 Edição, 2013
35. Kasper, Dennis L. et al. Medicina interna de Harrison. 19. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
36. Bartl, R., Frisch, B., Tresckow, E., & Bartl, C. (2007). *Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies.* Springer Science & Business Media.
37. De Ponte Francesco Saverio, Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws: A Multidisciplinary Approach. 2011. Springer
38. Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2016). Medicina interna de Harrison. 19 ed.AMG/Artmed 2016.
39. Fernandes, KPS; Ferrari, RAM; França, CM ; Biofotônica Conceitos e Aplicações. Uninove 2017.
40. AAOMS AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION PAPER.Medication-RelatedOsteonecrosisoftheJaw – 2014 Update. Illinois,abr./2014.http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paper.pdf?pdf=MRONJ-Position-Paper
41. Kawakita, A., Yanamoto, S., Morishita, K., Naruse, T., Hayashida, S., Soutome, S., ... & Umeda, M. (2017). Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *Journal of oral and maxillofacial surgery, medicine, and pathology*, 29(6), 522-526.
42. Shin, W. J., & Kim, C. H. (2018). Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(4), 174-181.
43. da Silva, C. R., Rodriguez, A. C., Costa, D. M., Martins, M., Oliveira, V., & Neto, R. M. (2017). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: our experience in up to 120 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, 148-149.doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.513>
44. Weber, J. B. B., Camilotti, R. S., & Ponte, M. E. (2016). Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers in medical science*, 31(6), 1261-1272. DOI 10.1007/s10103-016-1929-4

45. De Marx RE: Oral & Intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment, ed 2, Hanouver Park, 2011, Quintessence.
46. Dal Pra, K. J., Lemos, C. A. A., Okamoto, R., Soubhia, A. M. P., & Pellizzer, E. P. (2017). Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(2), 151-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>, <http://www.sciencedirect.com>
47. Diniz-Freitas M, López-Cedrún JL, Fernández-Sanromán J, García-García A, Fernández-Feijoo J, Diz-Dios P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(5):e751–e758. Published 2012 Sep 1. doi:10.4317/medoral.180
48. Osteonecrosis of the jaw in sweden associated with the oral use of bisphosphonate. Ulmner M., Jarnbring F., Torring O. (2014) *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72 (1) , pp. 76-82
49. Lorenzo-Pouso, Alejandro I., et al. "Biomarkers to predict the onset of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review." *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 24.1 (2019): e26.
50. Weber, João Batista Blessmann, Renata Stifelman Camilotti, and Monique Estér Ponte. "Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review." *Lasers in medical science* 31.6 (2016): 1261-1272.
51. Li, F-L., et al. "Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2020).
52. Vieira, J. G. H. (2007). Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(2), 75-82.
53. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 224, DE 26 DE MARÇO DE 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>
54. Emes, Yusuf et al. Low-level laser therapy vs. pulsed electromagnetic field on neonatal rat calvarial osteoblast-like cells. *Lasers in medical science*, v. 28, n. 3, p. 901-909, 2013.
55. Funk, R. H., Monsees, T., & Özkucur, N. (2009). Electromagnetic effects—From cell biology to medicine. *Progress in histochemistry and cytochemistry*, 43(4), 177-264.

9. ANEXOS

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Pesquisador:

Título da Pesquisa:

Instituição Proponente:

Versão:

CAAE:

ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA

À TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA COMO COADJUVANTES AO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA PELO USO DO ALENDRONATO DE SÓDIO.

ANDRE CARVALHO RODRIGUEZ

ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

3

04065318.1.1001.5511

Área Temática:

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Número do Parecer: 3.191.008

DADOS DO PARECER

As informações contidas nos campos Apresentação do projeto, Objetivo da pesquisa, Avaliação dos riscos e

benefícios foram retiradas do documento

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1177342 de

06/03/2019

Os bisfosfonatos são fármacos inibidores da reabsorção óssea, tais medicamentos podem causar efeitos

adversos graves no organismo, como a osteonecrose dos maxilares, acometendo 0,01% a 0,04% dos

pacientes que fazem uso do medicamento por via oral e de 8% a 12%, daqueles administrados por via

endovenosa. Porém, há de se relatar que as complicações quando ocorrem são muito severas e

mutiladoras, prejudicando muito a qualidade de vida desses pacientes. Nestes casos o Laser de baixa

intensidade e magnetoterapia, com sua ação antiinflamatória, analgésica e reparadora pode ser um bom

aliado ao tratamento da osteonecrose dos maxilares.

Metodologia Proposta:

Realização de estudo prospectivo, randomizado, controlado, ou seja, depende diretamente de uma variável

experimental, que tenha ao menos duas condições para comparação entre grupos. O pesquisador é

responsável pelas amostras, caracterizado como um estudo

prospectivo piloto, no qual a comparação se dará através de grupos definidos por meio de ordem

Apresentação do Projeto:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

01.504-001

(11)3385-9010 **E-mail:** comitedeetica@uninove.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

VERGUEIRO nº 235/249

LIBERDADE

NUF: SP Município: SAO PAULO

Página 01 de 05

UNIVERSIDADE NOVE DE

JULHO - UNINOVE

Continuação do Parecer: 3.191.008

de entrada no serviço, para que se resultem em uma distribuição equiprovável. Este método de pesquisa

pode ser considerado transversal e experimental, uma vez que, o método científico de observação dos fatos

ou fenômenos naturais está sob condições estabelecidas pelo pesquisador. Será levado em consideração, o

tipo de lesão,

localização da área da necrose, correlacionando tempo e forma de utilização, para coletar dados relativos à

osteonecrose dos maxilares em pacientes operados na Prevent Senior no período citado. GRUPOS DE

ESTUDO CASUÍSTICOS Os pacientes serão divididos aleatoriamente em três grupos, conforme sua entrada

no serviço de Buco Maxilo Facial da Prevent Senior, sendo a primeira paciente alocada no grupo 1

denominado

Tratamento Padrão, a segunda paciente será incluída no grupo 2 denominado Tratamento Padrão + Laser

de Baixa Intensidade e a terceira paciente será colocada no grupo 3 denominado

Tratamento Padrão + Campo Magnético Pulsado. Os pacientes seguintes serão incluídos nos

grupos respeitando esta ordem. GRUPO 1: TRATAMENTO PADRÃO PARA AS OSTEONECROSES DOS

MAXILARES

(TP) Tratamento padrão (TP) para as osteonecroses dos maxilares, que consiste em: antibióticoterapia,

desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho

mucoperiosteal de mucosa oral, com pontos simples e contínuos, aplicações do placebo do Laser com baixa

potência, nos tempos: Pós operatório imediato, pós operatório 12h, pós operatório 48h e pós operatório de

07 dias GRUPO 2:

TRATAMENTO PADRÃO PARA AS OSTEONECROSES DOS MAXILARES E APLICAÇÃO DE LASER DE

BAIXA INTENSIDADE (TP + LBI). Tratamento padrão (TP) para as osteonecroses dos maxilares, que

consiste em: antibióticoterapia, desbridamento cirúrgico, remoção do osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho mucoperiostal de mucosa oral, com pontos simples e contínuos, e aplicações do Laser com baixa potência, nos tempos: Pós operatório imediato, pós operatório

12h, pós operatório 48h e pós operatório de 07 dias. GRUPO 3: TRATAMENTO PADRÃO PARA AS

OSTEONECROSES DOS MAXILARES, APLICAÇÃO DE CAMPO

MAGNETICO PULSADO DE BAIXA INTENSIDADE (TP + CMP). Tratamento padrão (TP) para as

osteonecroses dos maxilares, que consiste em: antibióticoterapia, desbridamento cirúrgico, remoção do

osso necrótico com broca e fechamento primário com retalho mucoperiostal de mucosa oral, com pontos

simples e contínuos, aplicações do Laser com baixa potência, nos tempos: Pós operatório imediato, pós

operatório 12h, pós operatório 48h e pós operatório de 07 dias e aplicações da magnetoterapia no pós

operatório imediato, com frequência de 9 Hz e baixa intensidade

01.504-001

(11)3385-9010 **E-mail:** comitedeetica@uninove.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

VERGUEIRO nº 235/249

LIBERDADE

UF: SP Município: SAO PAULO

Página 02 de 05

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE

Continuação do Parecer: 3.191.008

de 500 Gauss (1/10.000 Tesla)

Objetivo Primário:

Avaliar a reparação óssea através de comparação da análise bioquímica pré e pós operatória pela fosfatase

alcalina, calcemia sérica, fosfatemia sérica e PTH, bem como pela mensuração da densidade óssea em

tomográfica computadorizada na região da osteonecrose pré operatoria e após 60 dias.

Objetivo Secundário:

Analisar o processo inflamatório e infeccioso por meio de análise bioquímica através de: Hemograma

completo, PCR, VHS, CPK e DHL pré e pós cirurgia e aferir a temperatura local através de termómetro

digital. Observar a cicatrização da mucosa oral, conforme exame clínico visual e fotografia em: sutura

fechada, sutura parcialmente fechada ou sutura aberta com deiscência e exposição óssea. Determinar a dor

pós operatória, através da Escala Visual Analógica (EVA).

Objetivo da Pesquisa:

Riscos:

É possível que ocorra pequeno hematoma na hora da punção da veia e coleta de sangue. Entretanto, a participante estará dentro da Unidade Hospitalar onde a equipe médica e de enfermagem poderá atendê-lo de imediato. Existe também o risco inerente ao procedimento cirúrgico e anestesia geral, mas serão realizados exames pré operatórios para avaliação médica do risco cirúrgico, como exames de sangue, eletrocardiograma e Rx tórax. Além disso o Hospital Sancta Maggiore, aonde será realizado o estudo possui uma Unidade de Terapia Intensiva de última geração e médicos intensivistas preparados para suporte a qualquer intercorrência.

Benefícios:

Melhor cicatrização, melhor reparação óssea e melhor analgesia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa é adequada sob o ponto de vista ético

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores realizaram todas as adequações solicitadas por este CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

01.504-001

(11)3385-9010 **E-mail:** comitedeetica@uninove.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

VERGUEIRO nº 235/249

LIBERDADE

UF: SP Município: SAO PAULO

Página 03 de 05

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE

Continuação do Parecer: 3.191.008

No TCLE deve ser substituído o termo "paciente" por "participante da pesquisa"

Atualizar o cronograma pois a pesquisa poderá ser realizada apenas após a aprovação dos CEPs.

• Tendo em vista a legislação vigente devem ser encaminhados para o CEP-UNINOVE relatórios parciais

anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final utilizando-se a opção "Enviar notificação"

disponível na área em que encontra o seu projeto de pesquisa aprovado no campo "lista de apreciações do

projeto" mais especificamente na coluna "ações". Qualquer alteração no projeto original aprovado pode ser

apresentada com "emenda" desde que não contenha modificação essencial nos objetivos e na metodologia

do projeto original. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação e os documentos alterados

devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Recomendações:

Projeto aprovado. Os pesquisadores realizaram as adequações solicitadas por este CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados. O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS. Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada. Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1.2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Considerações Finais a critério do CEP:

01.504-001

(11)3385-9010 **E-mail:** comitedeetica@uninove.br

Endereço:

Bairro: CEP:

Telefone:

VERGUEIRO nº 235/249

LIBERDADE

UF: SP Município: SAO PAULO

Página 04 de 05

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE

Continuação do Parecer: 3.191.008

SAO PAULO, 11 de Março de 2019

CHRISTIANE PAVANI

(Coordenador(a))

Assinado por:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento Arquivo Postagem Autor Situação

Informações Básicas

do Projeto
PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P
ROJETO_1177342.pdf
06/03/2019
20:02:17
Aceito
Folha de Rosto folhaDeRosto.pdf 06/03/2019
20:00:02
ANDRE CARVALHO
RODRIGUEZ
Aceito
TCLE / Termos de
Assentimento /
Justificativa de
Ausência
Tcle.docx 28/02/2019
08:18:31
ANDRE CARVALHO
RODRIGUEZ
Aceito
Projeto Detalhado /
Brochura
Investigador
Projeto.docx 05/11/2018
17:46:35
ANDRE CARVALHO
RODRIGUEZ
Aceito
Situação do Parecer:
Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP:
Não
01.504-001
(11)3385-9010 **E-mail:** comitedeetica@uninove.br
Endereço:
Bairro: CEP:
Telefone:
VERGUEIRO nº 235/249
LIBERDADE
UF: SP Município: SAO PAULO
Página 05 de 05

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do voluntário: _____

Rg: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone para contato: _____

E-mail: _____

1. Título do Trabalho Experimental:

ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA COMO COADJUVANTE AO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA PELO USO DO ALENDRONATO DE

SÓDIO. **Pesquisador responsável:** André Carvalho Rodríguez; CROSP 67.266, cel: 985159206 e Dra. Maria Cristina Chavantes, tel: 33859241

2. Objetivo:

Nosso objetivo é avaliar o efeito da aplicação de uma fonte de luz Laser (tratamento com Laser associado ao tratamento cirúrgico da osteonecrose nos maxilares, induzida pelo uso de Alendronato de Sódio).

Avaliar a resposta no processo inflamatório pós operatório, a melhora da cicatrização na mucosa oral, na reparação óssea e a dor pós operatória.

3. Justificativa:

O Laser de baixa intensidade vem sendo cada vez mais estudado quanto seus efeitos na inflamação, cicatrização, regeneração óssea e dor.

Além disso trata-se de um método minimamente invasivo, que não causa dor.

4. Procedimentos da Fase Experimental:

Tratamento da necrose dos ossos da boca devido ao uso de medicação para osteopenia ou osteoporose.

Os pacientes que concordarem em participar do estudo, vão realizar o tratamento cirurgico normalmente.

Vamos fazer um questionário sobre sua condição de saúde para saber seu histórico e se Sra tem alguma doença.

Vamos olhar o prontuário para saber resultados de exames realizados de rotina. Se a Sra. concordar em participar do estudo, os seguintes procedimentos serão feitos:

1. Tratamento cirurgico convencional da osteonecrose, sob anestesia geral, para remoção do osso morto, com raspagem local.

2. Aplicação de luz de baixa intensidade (LASER) dentro da boca no local da lesão. Este exame dura em geral 2 minutos, será usado um aparelho específico com uma luz vermelha e trata-se de um procedimento não invasivo, que não causa nenhuma dor ou queimadura.

3. Aplicação do campo magnético no rosto, Este exame não causa nenhuma dor e dura em geral 1 minuto, será usado um aparelho específico e trata-se de um procedimento não invasivo.

4. Coleta de 20 ml de sangue antes e depois da cirurgia para análise laboratorial, há necessidade de puncionar uma veia. A quantidade de sangue equivale a duas colheres (sopa). Este sangue servirá para dosar diversas substâncias para ver se o Sr. (a) está inflamada. Uma alíquota de soro será guardada em freezer – 80oC para análise de possíveis novos exames que venham contribuir para o entendimento de inflamação e doença óssea. A participante autoriza a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano em nova pesquisa.

5. Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida a nova aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

6. Será realizada tomografia computadorizada antes e depois da cirurgia, para avaliar sua lesão óssea. Este exame não causa nenhuma dor e dura em geral 5 minutos, onde a Sra entra em um aparelho que emite raios x.

Todos estes procedimentos serão repetidos após a cirurgia, com: 12h, 48h, 7 dias, 15 dias e 1 mês. Com exceção da tomografia, que vai ser repetida somente após 2 meses.

5. Desconforto ou Riscos Esperados:

É possível que ocorra pequeno hematoma na hora da punção da veia e coleta de sangue. Entretanto, o Sr. (a) estará dentro da Unidade Hospitalar onde a equipe médica e de enfermagem poderá atendê-lo de imediato.

A Sra será submetida a radiação X para realizar as tomografias.

Existe também um risco inerente ao procedimento cirúrgico e a anestesia geral.

Não existe nenhum risco para todos os outros exames.

6. Métodos Alternativos Existentes:

O senhor (a) pode não aceitar participar do estudo e fazer somente sua cirurgia como de rotina, não utilizando o Laser e magnetoterapia.

7. Retirada do Consentimento:

A qualquer momento o senhor (a) poderá retirar seu consentimento, decidindo não participar da pesquisa a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo para seu tratamento.

8. Garantia do Sigilo:

Os pesquisadores se comprometem a manter sigilo sobre os dados de pesquisa, não divulgar seus dados pessoais em nenhuma hipótese.

9. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:

Não existe nenhum patrocínio para esta pesquisa e nenhum pagamento será feito pela sua participação no estudo, ela será voluntária.

10. Local da Pesquisa:

A pesquisa será realizada e desenvolvida na Universidade Nove de Julho/UNINOVE – Unidade Vergueiro, à Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade, São Paulo - SP, fone: 2633-9000.

São Instituições co-participantes : Hospital Sancta Maggiore Mooca, da Prevent Senior, situado à Rua da Figueira, 831, Mooca, São Paulo- SP, fone: 4085-9810 e Instituto Prevent Senior, à Rua Casa do Ator, 1060 – 4º andar - Vila Olímpia, São Paulo - SP, fone 4085-9118.

11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9010

comitedeetica@uninove.br

Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00

12. Nome Completo e telefones do Pesquisador para Contato: André Carvalho Rodríguez. CROSP 67.266. Celular TIM (011) 98515-9206, fixo: 3313-3033. email: andrerodriguezbf@gmail.com

13. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

14. Benefícios:

Não há nenhum benefício direto e imediato ao Sr(a).

15. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

16. Consentimento Pós-Informação:

Se concordar em participar receberá todas as informações sobre qualquer dúvida relacionada com a pesquisa e tem a liberdade de retirar seu consentimento ou deixar de participar a qualquer momento; não tendo nenhum prejuízo ou problema, de qualquer natureza, por se ausentar desta pesquisa. Terá a segurança de não ser identificado (a).

Quaisquer dúvidas acerca da pesquisa podem ser sanadas, diretamente, com o coordenador do estudo.

Considerando os dados acima, **CONFIRMO** estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos desta pesquisa e em caso de divulgação por escrito **AUTORIZO** a publicação.

estou ciente dos direitos abaixo relacionados:

- A garantia de receber informações a qualquer dúvida relacionada com a pesquisa;
- A liberdade de retirar o consentimento e deixar de participar a qualquer momento;
- A segurança de que não será identificado, mantendo-se o caráter confidencial das informações;
- O conhecimento de que não receberá qualquer incentivo financeiro pela participação na pesquisa, ou seja, a participação será voluntária;

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

São Paulo, de de 20_____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

17. Eu, _____

(Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

ANDRÉ CARVALHO RODRIGUEZ

RG 18157075-0

ESTUDO CLÍNICO PILOTO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPIA DE
FOTOBIMODULAÇÃO E MAGNETOTERAPIA EM OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR ALÉNDRONATO DE SÓDIO