



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS
CIÊNCIAS DA SAÚDE

RODRIGO ANTICO BENETTI

TERAPIA FOTODINÂMICA E FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO
DA OSTEONECROSE – REVISÃO SISTEMÁTICA

São Paulo

2023



RODRIGO ANTICO BENETTI

**TERAPIA FOTODINÂMICA E FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO
DA OSTEONECROSE – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora Profa Dra.Rebeca Boltes Cecatto

São Paulo

2023

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Rebeca Boltes Cecatto.
Benetti, Rodrigo Antico.

Terapia fotodinâmica e fotobiomodulação no tratamento da
osteonecrose – revisão sistemática. / Rodrigo Antico Benetti. 2023.
88 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho
- UNINOVE, São Paulo, 2023.

1. Osteonecrose. 2. Fotobiomodulação. 3. Terapia fotodinâmica. 4.
Osteorradionecrose. 5. Osteonecrose relacionada a medicamentos.
I. Cecatto, Rebeca Boltes. II. Título.

CDU 615.831

São Paulo, 07 de dezembro de 2023.

TERMO DE APROVAÇÃO

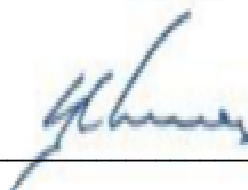
Aluno (a): Rodrigo Antico Benetti

Título da Dissertação: “Terapia fotodinâmica e fotobiomodulação no tratamento da osteonecrose – revisão sistemática”.

Presidente: PROF^a. DR^a. REBECA BOLTES CECATTO



Membro: PROF. DR. RODRIGO LABAT MARCOS



Membro: PROF. DR. RICARDO SCHMITUTZ JAHN



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Marina, minha esposa Luiza, meus pais Telma e Adervano e minha irmã Fernanda, que sempre me incentivaram e deram a estrutura necessária para essa realização.

AGRADECIMENTOS

Meu maior agradecimento à minha orientadora Profa Dra Rebeca Boltes Cecatto, sem a qual, este trabalho não teria se concretizado.

Agradeço aos membros da banca examinadora, que contribuíram para o aperfeiçoamento deste trabalho, em especial ao Prof Dr Ricardo Schmitutz Jahn que me acompanha e estimula desde minha primeira especialização em odontologia.

Estendo meus agradecimentos aos professores e funcionários da Universidade Nove de Julho que, ao longo desse período, ampliaram meus conhecimentos e auxiliaram na realização deste trabalho.

RESUMO

A osteonecrose é uma condição resultante da morte de um segmento ósseo causada pela perda de vascularização, podendo haver a ocorrência de exposição do osso necrosado, independente da causa e com etiopatogenia indeterminada. Muitas etiologias podem estar associadas a osteonecrose e seu tratamento é de difícil manejo. A qualidade de vida dos pacientes fica severamente comprometida, uma vez que pode haver sintomatologia dolorosa severa, dificuldades de cicatrização local e diminuição de funcionalidade. Ainda não existe consenso para um protocolo definitivo no tratamento da osteonecrose. Em geral, o tratamento pode ser conservador (antibióticos e antissépticos de longa duração) ou cirúrgico (desde o desbridamento até a ressecção segmentar e a reconstrução com retalho livre), a depender do estágio, etiologia e localização em que se encontra a doença. Associados a esses tratamentos aparecem as terapias adjuvantes, que podem auxiliar no processo de cicatrização e na dor. Tanto a Fotobiomodulação quanto a Terapia Fotodinâmica veem sendo estudadas para o tratamento de morte tecidual, reparação, analgesia e cicatrização óssea. Nesse sentido, esta revisão sistemática no modelo PRISMA tem por objetivo examinar os estudos sobre o uso dessas terapias adjuvantes na osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos e/ou radiação ionizante para avaliar se existem benefícios clínicos na dor, qualidade de vida e nos indicadores de cicatrização. Após o rastreamento das Bases de Dados do PUBMED, EMBASE, Livivo e LILACS, foram incluídos para a análise dos resultados 39 estudos, sendo 10 estudos comparativos, 02 revisões sistemáticas e 27 relatos de casos, avaliando a Fototerapia na osteonecrose após uso de medicação antireabsortiva e osteoradionecrose. A metodologia dos trabalhos incluídos foi de qualidade baixa e alto risco de viés mesmo nos estudos comparativos. Além disso, devido a heterogeneidade dos estudos, desenho e parâmetros terapêuticos não foi possível avaliar os resultados quantitativamente nem determinar quais são os parâmetros mais adequados. Apesar disso, os resultados comparativos encontrados no tratamento da MRONJ com a FBM associada ao tratamento clínico convencional, cirúrgico convencional ou cirúrgico a Laser são promissores e indicam que esta técnica deve ser estudada em estudos RCT com grandes amostras e avaliação de desfechos relacionados a evolução do câncer, bem como incorporada em protocolos clínicos assistenciais como terapia adjuvante no tratamento da MRONJ do doente com osteoporose.

Palavras-Chave: Osteonecrose, Fotobiomodulação, Terapia Fotodinâmica, Osteoradionecrose; osteonecrose relacionada a medicamentos; Osteonecrose da arcada ósseo dentária associada à bisfosfonatos.

ABSTRACT

Osteonecrosis is a condition resulting from the death of a bone segment caused by loss of vascularization, with the possibility of exposure of the necrotic bone, regardless of the cause and with an undetermined etiopathogenesis. Many etiologies can be associated with osteonecrosis and its treatment is difficult to manage. Patients' quality of life is severely compromised, as there may be severe painful symptoms, difficulties with local healing and decreased functionality. There is still no consensus on a definitive protocol for the treatment of osteonecrosis. In general, treatment can be conservative (long-lasting antibiotics and antiseptics) or surgical (from debridement to segmental resection and reconstruction), depending on the stage, etiology and location of the disease. Associated with these treatments are adjuvant therapies, which can help the healing process and treat pain. Both Photobiomodulation and Photodynamic Therapy are being studied for the treatment of tissue repair, analgesia and bone healing. In this sense, this PRISMA Systematic Review aims to examine studies on the use of these adjuvant therapies in osteonecrosis related to the use of medications and/or ionizing radiation to assess whether there are clinical benefits in pain, quality of life and healing factors. After screening the PUBMED, EMBASE, Livivo and LILACS databases, 39 studies were selected for analysis of the results, including 10 comparative studies, 02 systematic reviews and 27 case reports, evaluating phototherapy in osteonecrosis after medication and osteoradionecrosis. The methodology of the included studies was of low quality and high risk of bias even in comparative studies. Furthermore, due to the heterogeneity of studies, design and therapeutic parameters, it was not possible to evaluate the results quantitatively or determine which parameters were most appropriate. Despite this, the comparative results found in the treatment of MRONJ with FBM associated with conventional clinical, conventional surgical or laser surgical treatment are promising and indicate that this technique should be studied in RCTs with large samples and evaluation of outcomes related to the evolution of the cancer disease, as well as incorporated into clinical care protocols as adjuvant therapy in the treatment of MRONJ in patients with osteoporosis.

Keywords: Osteonecrosis; Medication Related Osteonecrosis of Jaw (MRONJ); Photobiomodulation; Photodynamic Therapy; Systematic Review; Osteoporosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica.....	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características detalhadas do desenho dos estudos clínicos com mais de 01 paciente incluído	42
Tabela 2 - Características detalhadas dos estudos clínicos com mais de 01 paciente incluído	47
Tabela 3 - Parâmetros de fotobiomodulação (PBM) dos estudos clínicos com mais de um paciente	60
Tabela 4 - Parâmetros da Terapia Fotodinâmica dos estudos clínicos com mais de um paciente.....	64
Tabela 5 - Análise da qualidade dos estudos usando ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de revisão sistemática.....	66
Tabela 6 - Análise da qualidade dos estudos usando ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos quase experimentais não randomizados	67
Tabela 7 - Análise da qualidade dos estudos usando Critical Appraisal Tools for Case Series do Joanna Briggs Institute (JBI)	68

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Estratégia de Busca	84
ANEXO 2 – PRISMA FLOW	85
ANEXO 3 – PRISMA Checklist.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – Antiinflamatórios não esteróides

ATP – Adenosina Trifosfato

bLf – Lactoferrina Bovina

BRONJ - Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

FBM - Fotobiomodulação

FS – Fotossensibilizadores

GGOH – Geranilgeraniol

HBO – Oxigenoterapia

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LLLT – Terapia a laser de baixa intensidade

LPRF – Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas

MRONJ – Osteonecrose MAndibular associada a Medicação

MSC – Células Tronco Mesequimais

OAMB – Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos

ON - Osteonecrose

ORN – Osteorradionecrose

PENTO – Pentoxifilina e Tocoferol

PRP – Plasma rico em plaquetas

RCT - Randomized Clinical Trial

rhBMP-2 – Proteína Morfogenética óssea Humana Recombinante -

2 ROS – Oxigênio Tóxico Reativo

RT - Radioterapia

TFD – Terapia Fotodinâmica

TPTD – Teriparatida

Esta Tese gerou a seguinte publicação submetida na Revista Bone (Online ISSN: 1873-2763 Print ISSN: 8756-3282., IF: 4.1).

Bone

Photobiomodulation and Photodynamic Therapy in the treatment of osteonecrosis - A Systematic Review.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Review article
Keywords:	Osteonecrosis; Medication Related Osteonecrosis of Jaw (MRONJ); Photobiomodulation; Photodynamic Therapy; Systematic Review; Osteoporosis.
Corresponding Author:	Rebeca Boltes Cecatto, PhD, M.D. Ninth of July University Sao Paulo, SP BRAZIL
First Author:	Rodrigo Antico Benetti, DDS
Order of Authors:	Rodrigo Antico Benetti, DDS Gabriela Biihrer Belei, M.D. Rafael Pecoraro-Andrade, M.D. Priscila Benitz Rios de Oliveira, Medical Student Tânia Barbosa Santos, Medical Student Rodrigo Labat Marcos, Ph.D Adriana Lino-dos Santos-Franco, Ph.D Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, Ph.D Rebeca Boltes Cecatto, PhD, M.D.
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Objective: osteonecrosis is a condition resulting from the death of a bone segment caused by the lack of adequate blood supply. There is a wide range of adjuvant treatments that have been studied with conflict results. Photobiomodulation and Photodynamic Therapy are new and common used therapies. The aim of this study is to evaluate the results of photobiomodulation and photodynamic therapy studies in humans addressing the treatment of osteonecrosis related to the use of medications and/or ionizing radiation. Methods: this is a PRISMA Systematic Review searching studies evaluating the use of photobiomodulation and/or photodynamic therapy for the treatment of patients with osteoradionecrosis or osteonecrosis related to the use of medications. Results: after searching PUBMED, EMBASE, LILACS and Livivo Database 02 systematic reviews, 04 prospective comparative studies and 23 retrospective case reports are selected to qualitative extraction of results and they show positive outcomes after photobiomodulation identified in pain management and the healing of osteonecrosis related to antiresorptive drugs in jaw. The results found about photodynamic therapy are still scarce. No adverse effects were reported for any of the therapies studied. Patients undergoing surgical treatment associated to photobiomodulation showed better results than patients undergoing medical treatment alone or medical treatment in association with photobiomodulation. Discussion and conclusion: although these studies were not randomized, they suggest that the combination of photobiomodulation with conventional surgical, ablative laser, and/or traditional clinical treatments can enhance the healing of injuries and reduce pain in these patients. Clinical Relevance: although the level of evidence of the selected studies is low, taking into account the cost-benefit and the high impact on patients' quality of life, for patients with osteoporosis, this review suggests that photobiomodulation can be applied to care protocols as an adjuvant therapy. This effect appears to be especially useful in patients who are not eligible for surgical treatment. Regarding oncology patients, the same benefits were found, but there is a lack of randomized controlled trials and evaluation of outcomes related to the evolution of cancer, such as survival, tumor recurrence, and metastases, therefore, new studies with improved methodology are recommended.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	OSSO NORMAL E O REMODELAMENTO	14
2.	CONTEXTUALIZAÇÃO	16
2.1	DEFINIÇÕES	16
2.2	FISIOPATOLOGIA DA OSTEONECROSE NÃO TRAUMÁTICA.....	19
2.3	SINAIS E SINTOMAS GERAIS DA OSTEONECROSE.....	19
2.4	DIAGNÓSTICO.....	20
2.5	PARTICULARIDADES DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS	21
2.6	PARTICULARIDADES DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE RADIAÇÃO IONIZANTE	23
2.7	TRATAMENTO DA OSTEONECROSE	24
2.8	AS TERAPIAS ADJUVANTES.....	25
2.9	FOTOBIMODULAÇÃO	26
2.10	TERAPIA FOTODINÂMICA.....	27
3	OBJETIVOS	30
3.1	OBJETIVO GERAL	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	METODOLOGIA.....	31
5	RESULTADOS.....	35
6	TABELAS	42
7	DISCUSSÃO	69
8	CONCLUSÃO.....	73
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	75
10	ANEXOS	84

TERAPIA FOTODINÂMICA E FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE – REVISÃO SISTEMÁTICA

1.INTRODUÇÃO

1.1 OSSO NORMAL E O REMODELAMENTO

O osso é um tecido conjuntivo mineralizado, ricamente innervado e vascularizado, dinâmico e que sofre constante processo de remodelamento. É constituído por células oriundas da medula óssea, os osteócitos, osteoblastos e osteoclastos (CLARKE, 2008) (Figura: 1). Além disso, estudos sugerem haver influência do osso em outros órgãos e, vice-versa, mostrando assim, a complexidade e o dinamismo do tecido ósseo (GARCÍA-CASTELLANO; DÍAZ-HERRERA; MORCUENDE, 2000; GUNTUR; ROSEN, 2012; ZHANG et al., 2018).

Dentre as células ósseas do esqueleto adulto, aproximadamente 95%, são osteócitos, presentes dentro da matriz óssea mineralizada e que advém de um tipo celular diferenciado da linhagem osteoblástica. Estudos recentes mostram que estas células parecem ter um papel relevante no metabolismo do fosfato, funcionando como uma célula endócrina que controla a reabsorção de fosfato no rim, a secreção de insulina no pâncreas e a função do músculo esquelético, deixando de desempenhar sua função exclusivamente para o tecido ósseo. Além disso, os osteócitos são receptores bastante sensíveis à estimulação mecânica coordenando a neoformação óssea com o objetivo de ajustar a massa óssea, tamanho e forma, atendendo as demandas mecânicas (RUCCI, 2008).

O remodelamento ósseo é necessário para o reparo de fraturas e adaptação do esqueleto ao uso mecânico, além da homeostase do cálcio. Normalmente ele é atribuído à atividade dos osteoblastos (neoformação) e osteoclastos (reabsorção), no entanto, atualmente os osteócitos parecem ter um papel importante na regulação desse remodelamento ósseo atuando na regulação da osteogênese no nível celular e molecular por se tratar de um tipo de célula mecanossensível capaz de detectar variações de tensão e distribuir os sinais que darão origem as respostas adaptativas (HADJIDAKIS; ANDROULAKIS, 2006).

Os osteoclastos são as primeiras células a participarem do remodelamento ósseo, capazes de remover o osso. Originam-se de células-tronco hematopoiéticas e são extremamente importantes para a remodelação e regeneração óssea, desenvolvimento ósseo e manutenção do esqueleto na idade adulta. No entanto, o excesso dessas células ou a desregulação entre elas pode evoluir para doenças esqueléticas, como a osteoporose, onde a reabsorção excede drasticamente a formação óssea (HADJIDAKIS; ANDROULAKIS, 2006).

O processo de remodelamento ósseo é apresentado em 4 fases por alguns autores. A primeira a fase de ativação, quando os osteoclastos são recrutados para a região em questão. A segunda fase é considerada a fase de reabsorção, onde os osteoclastos reabsorvem o osso danificado. A terceira fase é chamada de fase reversa, onde os osteoclastos danificados morrem e os osteoblastos são recrutados e, por fim, a quarta fase é chamada de fase de formação, onde os osteoblastos irão produzir a matriz osteóide que sofrerá a mineralização (KIM et al., 2020). Na etapa final do processo de remodelamento ósseo observamos a presença dos osteoblastos que preenchem a área de reabsorção com nova matriz óssea e fazem o controle da mineralização. São as células mesenquimais, formadoras de osso, produtoras de proteínas extracelulares como osteocalcina, fosfatase alcalina e colágeno, que constitui mais de 90% da proteína da matriz óssea, além de produzirem diversos hormônios com efeitos endócrinos no metabolismo (RUCCI, 2008). A homeostase do processo de remodelamento ósseo depende da regulação de um rigoroso sistema de inervação do esqueleto, neurotransmissores e hormônios reguladores das funções esqueléticas e o seu comprometimento pode desencadear doenças esqueléticas. Dessa forma, é fundamental que os ossos mantenham um remodelamento ósseo fisiológico normal, podendo este ser gerado pelos efeitos de forças mecânicas em atividades cotidianas ou através do processo de regeneração após um trauma (NIEDŹWIEDZKI; FILIPOWSKA, 2015).

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 DEFINIÇÕES

Osteonecrose (ON) é uma condição resultante da morte de um segmento ósseo causada pela falta de suprimento sanguíneo adequado no local, podendo haver morte celular, fratura e a ocorrência de exposição do osso necrosado, independente da causa. Pode ser adquirida após o uso de medicação sistêmica, exposição à radiação, trauma físico, toxicidade química, infecções (inclusive pelo SARS-CoV 2), e neoplasias entre outras etiologias. A causa mais comum de osteonecrose é o trauma, e a causa mais comum de osteonecrose não traumática é o uso de corticosteroides (PAVELKA, 2000).

Por vezes diversos fatores diferentes coexistem para a fisiopatologia e ocorrência da osteonecrose e a localização da ON é muito dependente de sua etiologia (PAVELKA, 2000). É clássica, a ocorrência da ON mandibular por uso prolongado de medicação antirreabsortiva (RUGGIERO et al., 2022) e casos de ON de quadril e joelhos após o uso de corticosteroides (HINES et al., 2021; KONARSKI et al., 2023). Na região do quadril também pode-se encontrar as ONs idiopáticas, e os casos relacionados ao etilismo, em geral na população jovem com prevalência entre a terceira e quinta década de vida e maior acometimento no sexo masculino (KONARSKI et al., 2023). A articulação do joelho e tornozelos também são amplamente acometidas na osteonecrose pós traumática (PEARL; MONT; SCUDERI, 2022).

Osteonecrose traumática

A causa mais comum de osteonecrose traumática é aquele que ocorre após as fraturas do fêmur proximal. A incidência de osteonecrose após luxação do quadril está relacionada principalmente à gravidade da lesão inicial, mas pode ser maior se a luxação não for imediatamente reduzida. Fratura ou luxação podem causar osteonecrose ao romper ou comprimir os vasos sanguíneos próximos (MOYA-ANGELER, 2015).

Osteonecrose não traumática

A osteonecrose não traumática afeta mais homens do que mulheres, é bilateral em > 60% dos casos e ocorre principalmente em pacientes entre 30 e 50 anos de idade (CRUESS, 1986). Os fatores mais comuns que causam ou contribuem para a osteonecrose não traumática são:

- Uso de corticosteroides (particularmente com uso prolongado e/ou doses mais altas) ou a Síndrome de Cushing;
- Consumo excessivo de álcool;
- Quimioterapia;
- Distúrbios de coagulação (por exemplo, síndrome antifosfolípide, trombofilia hereditária, distúrbios hipofibrinolíticos);
- Dislipidemia;
- Doença de Gaucher;
- Hemoglobinopatias (por exemplo, doença falciforme);
- Infecção pelo HIV;
- Doenças hepáticas:
- Transplante de órgão;
- Pancreatite;
- Uso de Radiação Ionizante;
- Tabagismo;
- Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes do tecido conjuntivo;
- Tumores;
- Distúrbios sistêmicos diversos (por exemplo, doença renal crônica, distúrbios metabólicos hereditários raros).

A contribuição do uso de corticosteróides para o risco de osteonecrose aumenta quando a dose de prednisona ou de um corticosteróide equivalente é > 20 mg/dia durante várias semanas ou meses, resultando numa dose cumulativa geralmente > 2.000 mg, embora relatos de casos tenham descrito osteonecrose subsequente a muito menos exposição a droga. Notavelmente, a osteonecrose associada aos corticosteróides é frequentemente multifocal e pode afetar tanto as

articulações que suportam peso como as que não suportam peso, como os ombros (MOTTA et al., 2022).

O risco de osteonecrose também aumenta quando > 3 doses/dia (> 500 mL de etanol/semana) são consumidas durante vários anos (HINES et al., 2021).

Alguns fatores genéticos aumentam a suscetibilidade à osteonecrose não traumática. Anormalidades sutis de coagulação devido a deficiências de proteína C, proteína S, antitrombina III ou de anticorpos anticardiolipina podem ser detectadas em uma alta porcentagem de pacientes com osteonecrose (BADESCU et al., 2022).

A ocorrência da osteonecrose aumenta significativamente em pacientes em uso de Radioterapia (RT). Há ainda os casos decorrentes da utilização continuada de alguns medicamentos da classe dos bisfosfonatos e antiangiogênicos. Quando a ON está associada ao uso de medicações ou a RT, a patologia sistêmica que levou a administração da medicação se mostra menos importante na etiopatogenia da ON quando comparada a fatores como tipo, dose e tempo de utilização dos medicamentos e/ou da radiação. Além disso, condições presentes como diabetes, insuficiência renal, anemia e coagulopatias, elevam o risco para o desenvolvimento de ON em pacientes usuários dos bisfosfonatos ou radiação ionizante. A ON associada a RT (ORN) surgirá no local irradiado, e a ON associada a medicação antireabsortiva apresenta uma predileção pela região mandibular. Por ter sido associado ao uso de Bisfosfonatos e pela predileção pela região mandibular foi denominada de Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonato (OAMB) e que é conhecida pela sigla em inglês BRONJ (ALLEN, 2015; RUGGIERO, 2015). Posteriormente passou-se a chamar MRONJ uma vez que outras medicações além dos bifosfonatos, foram também identificadas como causadoras da osteonecrose mandibular. Embora a ON associada ao uso de medicamentos e a ORN apresentem semelhanças na aparência, são lesões bastante diferentes, ambas podendo apresentar exposição do osso necrótico, mas com características clínicas e radiológicas distintas, assim como a evolução clínica e o tratamento.

2.2. FISIOPATOLOGIA DA OSTEONECROSE NÃO TRAUMÁTICA

A osteonecrose envolve a morte de elementos celulares da medula óssea. Os mecanismos de osteonecrose não traumática podem incluir embolização por coágulos sanguíneos ou gotículas lipídicas, trombose intravascular e compressão extravascular (SHAH et al., 2015). Após o insulto vascular, os processos de reparo tentam remover osso e medula necróticos e substituí-los por tecido viável. Entretanto, em aproximadamente 80% dos pacientes portadores de ON observa-se que, especialmente se o infarto for grande e estiver na área de sustentação de peso, o colapso da área infartada supera as tentativas de reparo e remodelação e a área infartada entra em colapso perfazendo a destruição do tecido orgânico local. Como a osteonecrose geralmente afeta as extremidades (epífise e metáfise, menos vascularizadas) dos ossos longos, a superfície da cartilagem articular subjacente torna-se achatada e irregular, com áreas de colapso que podem eventualmente levar à osteoartrite intra-articular e ao aumento da dor e da incapacidade (SHAH et al., 2015).

2.3. SINAIS E SINTOMAS GERAIS DA OSTEONECROSE

As áreas afetadas pela osteonecrose podem permanecer assintomáticas durante semanas a meses após o insulto vascular. Geralmente a dor desenvolve-se gradualmente, embora possa ser aguda. Com o colapso progressivo da articulação, a dor aumenta e é exacerbada pelo movimento e pela sustentação de peso e é aliviada pelo repouso. Como muitos dos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose atuam sistemicamente (p. ex., uso de corticosteroides, ingestão excessiva de álcool, doença falciforme), a osteonecrose pode ser uni ou multifocal. Na osteonecrose avançada, os pacientes apresentam dor e diminuição dos movimentos, embora a amplitude de movimento passiva seja menos afetada do que a amplitude de movimento ativa. Podem ocorrer derrames sinoviais sintomáticos, e o líquido não é inflamatório. Com o passar do tempo, se áreas em que o osso acometido se encontra perto da pele, pode ocorrer a expansão da lesão para os tecidos

superficiais com ocorrência de úlceras cutâneas abertas, exposição do osso, do tecido necrótico e da musculatura profunda (ASSOULINE-DAYAN et al., 2002).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ON é essencialmente clínico, necessitando de uma história complexa e criterioso exame físico, podendo ser confirmado com o auxílio de exames de imagem, incluindo Ressonância Nuclear Magnética em qualquer estágio e Radiografias simples para os estágios mais avançados. Além desses, os exames de imagem utilizados são: radiografias panorâmicas, cintilografia óssea, tomografia computadorizada ou tomografia computadorizada de feixe cônico. Exames de imagem são de extrema importância para auxiliar no diagnóstico diferencial entre ON e lesões neoplásicas como as metástases ósseas, auxiliando no monitoramento da progressão da mesma (GOODMAN, 2020; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021; MALIZOS et al., 2007; PAVELKA, 2000; RUGGIERO, 2015). Os estágios iniciais da doença podem ser assintomáticos, durando semanas e, até mesmo meses e somente após o início do processo inflamatório e/ou infeccioso, tendem a surgir as manifestações clínicas. Torna-se bastante importante o estabelecimento de um diagnóstico diferencial entre a ON e outras patologias para que as medidas adequadas sejam tomadas. Dentre as doenças que podem estar envolvidas no diagnóstico diferencial podemos citar a osteomielite, a alveolite, as fraturas subcondrais, tumores, dentre outras. Posteriormente, os principais sintomas são a dor profunda no osso, alterações de mobilidade local ou de amplitude de movimentos articulares, aumento de volume da mucosa adjacente, eritema, ulceração, exposição óssea, fístula, fratura e osteomielite (LAFFORGUE, 2006).

Deve-se suspeitar de osteonecrose em pacientes com (ASSOULINE-DAYAN et al., 2002; LAFFORGUE, 2006):

- Fraturas (por exemplo, fraturas da cabeça femoral subcapital deslocadas) ou luxações articulares (por exemplo, luxações do quadril) em que a dor persistir ou piorar mesmo após a instituição do tratamento adequado;

- Presença de dor espontânea persistente em pacientes portadores de fatores de risco para osteonecrose;
- Lesões necróticas espontâneas superficializadas em áreas comumente conhecidas como sítios prováveis de osteonecrose ou áreas em que o tecido ósseo se encontra adjacente.

Quando a suspeita clínica é alta, mas as radiografias são normais ou não diagnósticas, uma ressonância magnética, que é muito mais sensível e mais específica, deve ser realizada no início do diagnóstico para evitar danos contínuos às articulações que suportam peso, o que limitaria o sucesso do diagnóstico. As cintilografias ósseas são menos sensíveis e menos específicas que a ressonância magnética e geralmente não são realizadas, a menos que a ressonância magnética e a tomografia computadorizada sejam contraindicadas ou indisponíveis (MALLYA; TETRADIS, 2018).

Os estudos laboratoriais geralmente são normais e de pouco valor na detecção de osteonecrose. Entretanto, eles podem ajudar a detectar um distúrbio subjacente (p. ex., defeitos de coagulação, hemoglobinopatias, anormalidades lipídicas).

2.5 PARTICULARIDADES DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS

A ON atraumática não idiopática, associada ao uso de medicamentos é causada em geral pelo uso de drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas e corticoesteróides (PAVELKA, 2000).

Em relação a ON por uso de corticosteroides, a cabeça femoral é o local mais afetado, sendo conhecida também como necrose asséptica e necrose isquêmica da cabeça do fêmur. A sua patogênese não é clara, mas eventualmente as mudanças que ocorrem resultam em prejuízo na irrigação da cabeça do fêmur e diminuição da atividade osteogênica. Os eventos nos estágios iniciais podem incluir danos vasculares, mecanismos de estresse físico, aumento da pressão intraóssea, disfunção

dos adipócitos, defeitos na apoptose e na disfunção da coagulação. Mas, a via comum final é a incapacidade de fornecer nutrientes às áreas marginais do osso, levando à morte do tecido. A idade média destes pacientes é menor do que os doentes portadores de dor em quadril por osteoartrite. Em geral por se tratarem de doentes jovens, com alta demanda funcional e com quadros graves de perda funcional e de marcha, a via final do tratamento da ON inclui as substituições cirúrgicas totais do quadril pois os resultados das medidas clínicas não cirúrgicas são geralmente insatisfatórios (KONARSKI et al., 2023; MOTTA et al., 2022).

Uma das principais reações adversas do uso prolongado dos bisfosfonatos é o desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonato (OAMB) caracterizada pela exposição óssea necrótica que não cicatriza em um período de até 8 semanas, em pacientes que utilizaram o bisfosfonato e não foram submetidos à radioterapia. Ela pode surgir com 1 semana e até 4 anos após o uso da medicação (ALLEN, 2015; KALITA et al., 2023; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021; KUMAR; SINHA, 2014; KUROSHIMA et al., 2022; LONČAR BRZAK et al., 2023; MIGLIORATI, 2022; RUGGIERO, 2015; RUGGIERO et al., 2022).

Os antiangiogênicos são fármacos que promovem a formação de novos vasos sanguíneos através de anticorpos específicos que se associam aos receptores do fator de crescimento endotelial vascular. A ON associada ao uso de medicamentos antiangiogênicos como Pazopanibe, ocorre pelo bloqueio da angiogênese durante o processo de reparo ósseo, levando à diminuição do fluxo sanguíneo e necrose óssea, o que favorece a contaminação bacteriana do osso exposto.

Os bisfosfonatos e o denosumabe são fármacos antirreabsortivos que interrompem a função do osteoclasto, reduzindo a remodelação óssea. Enquanto os bisfosfonatos se concentram nos ossos por anos, mesmo após sua suspensão, o denosumabe matem-se por um período de 6 meses. Ambos são os fármacos bastante utilizados para o tratamento da osteoporose originada no envelhecimento ou após o câncer. A administração endovenosa de bisfosfonatos confere maior risco para o desenvolvimento da osteonecrose, assim como a duração do tratamento por longos períodos (AHDJ et al., 2023; ALLEN, 2015; KUMAR; SINHA, 2014). Ruggiero et. al (2014a) mostra que o risco em pacientes com câncer tratados com bisfosfonato e denosumabe varia de 0 a 18% e 0 a 6,9%, respectivamente. Em pacientes com osteoporose, os riscos foram estimados em $\leq 0,04\%$ e $\leq 0,5\%$ para bisfosfonatos

sistêmico e oral, respectivamente (BANDEIRA; OLIVEIRA; BILEZIKIAN, 2022; BOSTON et al., 2023; ROSALES et al., 2023).

Sabe-se que na ON por medicações antiresabsortivas ou antiangiogênicas o tempo de aparecimento da lesão pode variar de acordo com o tipo, a dose e a duração da medicação, sendo que, quanto maior a duração da terapia e maior a idade do paciente, maior será a chance de desenvolvimento da ON.

2.6 PARTICULARIDADES DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE RADIAÇÃO IONIZANTE

A terapia através do uso de radiação é denominada radioterapia, e se trata de um procedimento feito por radiação ionizante onde o local irradiado se torna eletricamente instável. A radiação age sobre o DNA nuclear, causando a perda reprodutiva ou a morte celular. As células com grande capacidade de duplicação são mais radiossensíveis (LI et al., 2022). A irradiação local do osso é a causa da Osteorradioneecrose (ORN) e a sua prevalência, que varia de 2 a 22%, ainda é alta apesar dos avanços nas técnicas de radioterapia atuais para o tratamento oncológico. A ORN é resultante da exposição do osso a RT e seu diagnóstico é feito na ocorrência de necrose tecidual local por mais de três meses em uma área anteriormente irradiada com radiação ionizante acima de 50Gy, não estando associada à recorrência tumoral local (SOMAY et al., 2023).

Alguns sinais e sintomas são bem característicos da ORN como dor constante, infecção, febre, sequestros ósseos, fístula cutânea e limitação na movimentação articular. Podendo, inclusive, haver fratura patológica em estágios bem avançados (SCHROTER et al., 2023). Além do exame clínico, para o diagnóstico da ORN podemos encontrar sinais radiográficos de áreas apresentando radiolucidez mal definidas, diversos níveis de osteólise, sequestros ósseos e até mesmo fraturas patológicas (LI et al., 2023).

2.7 TRATAMENTO DA OSTEONECROSE

Os principais tratamentos da ON envolvem as medidas sintomáticas (por exemplo, repouso, fisioterapia, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]), a descompressão cirúrgica ou outros procedimentos para estimular a regeneração tecidual e a cirurgia de ressecção do tecido necrótico (ALROWIS et al., 2022; GOODMAN, 2020; HINES et al., 2021; RUGGIERO et al., 2022; SCHROTER et al., 2023). O tratamento tem como finalidade eliminar a dor, controlar a infecção dos tecidos moles e duros e minimizar a progressão ou a ocorrência de necrose óssea.

Lesões pequenas e assintomáticas, especialmente aquelas que não estão em áreas de sustentação de peso, podem cicatrizar espontaneamente e podem não necessitar de tratamento prolongado. No entanto, lesões sintomáticas ou de tamanho médio ou maiores são frequentemente tratadas (por exemplo, com um procedimento simples como a descompressão central) para aumentar a chance de cicatrização sem colapso articular/trabecular/cortical. Com ou sem outro tratamento, os fatores contribuintes devem ser atenuados (por exemplo, limitação do uso de corticosteroides) para promover a cura. Lesões maiores, sintomáticas e assintomáticas, apresentam mau prognóstico se não tratadas, principalmente quando em locais de sustentação de peso ou contiguidade articular. Portanto, é desejável o tratamento precoce para retardar ou prevenir a progressão e minimizar o impacto funcional. Apesar disso, nenhum tratamento completamente eficaz está disponível.

A terapia medicamentosa e modalidades físicas (por exemplo, com estimulação eletromagnéticos) têm se mostrado promissoras em estudos limitados, mas atualmente não são de uso geral (GOODMAN, 2020).

Os tratamentos cirúrgicos para a osteonecrose são mais eficazes quando realizados antes do colapso ósseo-articular. Eles têm sido usados com mais frequência no tratamento da osteonecrose do quadril, onde o prognóstico sem tratamento é pior do que o da osteonecrose em outras regiões. A descompressão central é o procedimento realizado com mais frequência. Um ou mais pequenos traços ou perfurações são feitos na área osteonecrótica com uma broca na tentativa de diminuir a pressão intraóssea e estimular o reparo. A descompressão central é tecnicamente simples e a taxa de complicações é muito baixa se o procedimento for

feito corretamente. A injeção de células autólogas concentradas colhidas da crista ilíaca na via de descompressão central durante a cirurgia pode melhorar o resultado clínico e os sinais radiológicos da osteonecrose da cabeça femoral. Outros procedimentos estabelecidos incluem várias osteotomias proximais e enxertos ósseos, vascularizados e não vascularizados. NO entanto em muitos casos a via final de tratamento inclui a substituição total articular com a realização da artroplastia cirúrgica. Esses procedimentos são tecnicamente exigentes e exigem cuidados pós operatórios específicos. Para os pacientes com comprometimento de mandíbula e usuários de bisfosfonatos, o protocolo terapêutico preconiza consulta ao cirurgião dentista visando a manutenção e controle da saúde bucal dos mesmos (RUGGIERO et al., 2014b).

2.8 AS TERAPIAS ADJUVANTES

O tratamento para a ON é difícil e tem como padrão tratamentos médicos conservadores (antibióticos e antissépticos de longa duração) e cirúrgicos (desde o desbridamento até a ressecção segmentar e a reconstrução com retalho livre). Associados a esses tratamentos aparecem as terapias adjuvantes, que podem auxiliar no processo de cicatrização da lesão. Existe uma ampla gama de tratamentos adjuvantes que apresentam bons resultados no estímulo à cicatrização, no entanto, apresentam diferentes indicações e potenciais efeitos terapêuticos que ainda não foram comparados e estratificados. Como exemplos dessas terapias, estudos mostram que a ablação óssea a laser apresenta sucesso em torno de 60-95% para cicatrização completa, enquanto que ensaios controlados de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) apresentam entre 60-100% de sucesso para o mesmo resultado, graças aos benefícios que a L-PRF oferece por apresentar grandes concentrações de importantes fatores de crescimento envolvidos na reparação dos tecidos (GOVAERTS et al., 2020).

Podemos encontrar estudos referentes a terapia de oxigenação hiperbárica (HBO) que aumenta a disponibilidade de oxigênio reativo no corpo e auxilia na sinalização para o aumento na renovação óssea. A ozonioterapia pode ser utilizada para estimular o sistema antioxidante e aumentar a concentração de glóbulos vermelhos. A Teriparatida (TPTD) pode reativar a formação óssea por estimulação

de osteoblastos e osteoclastos enquanto a Lactoferrina Bovina (bLf) contém um efeito anti-inflamatório. Já a proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2) tem efeitos osteocondutores e aumenta a remodelação óssea. O Geranilgeraniol (GGOH) pode reverter a toxicidade dos bifosfonatos, enquanto as células-tronco mesenquimais (MSC) possuem o potencial de se diferenciar em diferentes linhagens celulares. Podemos citar ainda, a pentoxifilina e o tocoferol (PENTO) que inibem a inflamação e protegem as membranas celulares, podendo assim melhorar a cicatrização das lesões. A combinação de terapias também tem sido estudada, como por exemplo, na associação do desbridamento cirúrgico com a utilização das membranas L-RPF que, por se tratar de um enxerto autólogo, não apresenta contraindicações, além de ser um método de fácil utilização (JAMALPOUR et al., 2022; ROLLASON et al., 2016)

Há estudos experimentais também avaliando a fotobiomodulação (FBM) no estímulo a proliferação celular, a formação óssea e a indução de proteínas reguladoras do ciclo celular, além de ações antiinflamatórias e analgésicas. Nesse contexto, a FBM pode ser um tratamento considerado conservador adjuvante para a ON, auxiliando no processo reparador, estimulando a proliferação osteoblástica, a angiogênese diminuindo o tempo de reparo e a dor (DE OLIVEIRA et al., 2022; FARZAN; KHALEGHI; PIRAYESH, 2022). Adicionalmente, a terapia fotodinâmica (TFD) também surge como opção de tratamento conservador, atuando como agente antimicrobiano, promovendo antisepsia e favorecendo reparo tecidual (BENOV, 2015; GHORBANI, 2018; HAMBLIN; HASAN, 2004; KHORSANDI et al., 2022).

2.9 FOTOBIMODULAÇÃO

Desde o final de 1960 a FBM com o Laser de baixa potência vem sendo utilizada para diferentes fins terapêuticos. Trata-se de uma forma de tratamento que utiliza fontes de luz não ionizantes em um espectro visível e infravermelho (DOMPE et al., 2020; LIPKO, 2022; MESTER; MESTER, 2017). A FBM com laser de baixa potência apresenta mecanismos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos. A luz emitida é absorvida por moléculas fotorreceptoras (cromóforos) ocasionando

alterações no sistema biológico devido ao incremento na produção de ATP (Adenosina Trifosfato), assim, as células sofrem bioestimulação, promovendo efeitos terapêuticos como morfo-diferenciação e proliferação celular, neoformação tecidual, aumento da microcirculação local a partir da angiogênese, potencial anti-inflamatório e analgésico, acelerando os processos de cicatrização tecidual sem grande aumento de temperatura nos tecidos e levando as células a uma condição de homeostase (CHENG et al., 2021; HAMBLIN, 2018; KASHIWAGI et al., 2023; LIEBERT et al., 2023).

A atuação da FBM acontece diretamente na analgesia e modulação de mediadores inflamatórios e promove a migração epitelial e a proliferação celular, além de modificações endoteliais, neoangiogênese e diminuição de infiltrado inflamatório. Estes efeitos influenciam a deposição do colágeno, e a retração e contração das lesões da pele (DOMPE et al., 2020).

O uso da FBM vem sendo amplamente difundido como terapia complementar em diversas áreas da saúde no tratamento de casos de dor orofacial, artrite, fibromialgia, paralisia facial, dores neuropáticas, entre outros (DOMPE et al., 2020)

Estudos apontam que existem resultados importantes com a utilização da FBM em comprimento de onda de 660 nm, doses de energia total entre 3 e 4J, e potência entre 20 e 40 mW para aceleração do processo cicatricial (DE ALENCAR FONSECA SANTOS et al., 2018; DJ; LEFEVRE; ARONSON, 2004; SCHNEIDER; HAILEY, 1999). Embora existam estudos que comprovem a eficácia em diversas dosagens nestes parâmetros, ainda se questiona a dose ideal para se alcançar os efeitos desejados no processo cicatricial ósseo, a depender do fototipo do paciente, tipo de laser, comprimento de onda, densidade de energia e potência do aparelho.

A FBM também parece oferecer resultados satisfatórios no reparo ósseo, embora o número de estudos ainda seja pequeno acerca do assunto (CHENG et al., 2020; DE OLIVEIRA et al., 2022; FARZAN; KHALEGHI; PIRAYESH, 2022; NETO et al., 2020).

2.10 TERAPIA FOTODINÂMICA

O tratamento através da utilização da luz junto com substâncias orgânicas oriundas de plantas já era conhecido no antigo Egito, utilizando a associação de um agente fotossensibilizante juntamente com uma luz de baixa intensidade, visando uma necrose das células ou a morte de bactérias, vírus e fungos. A TFD é um método baseado em luz que apresenta características como seletividade espaço-temporal, não invasividade, resistência mínima aos medicamentos, reduzidos efeitos colaterais e é capaz de produzir espécies reativas tóxicas de oxigênio (ROS), oxigênio singlete O_2 e radicais livres que causam a morte celular. Para que a ação aconteça, é imprescindível que haja interação entre a fonte de luz e o agente fotossensibilizante. (KESSEL, 2019; LEE et al., 2020).

Os Fotossensibilizantes (FS), geralmente exógenos, compreendem diversas classes de substâncias, como por exemplo, porfirinas, clorinas, cianinas, xantenos, fenotiazinas, sendo o azul de metileno o mais estudado para aplicação clínica em Terapia Fotodinâmica (KOLARIKOVA et al., 2023). Dessa forma, a TFD tem como base três componentes: luz, fármaco fotossensível e oxigênio. Sua seletividade promove a morte celular apenas na região onde o par, luz e composto, está presente, sendo que o fármaco pode ser direcionado para o tecido específico (Figura 1).

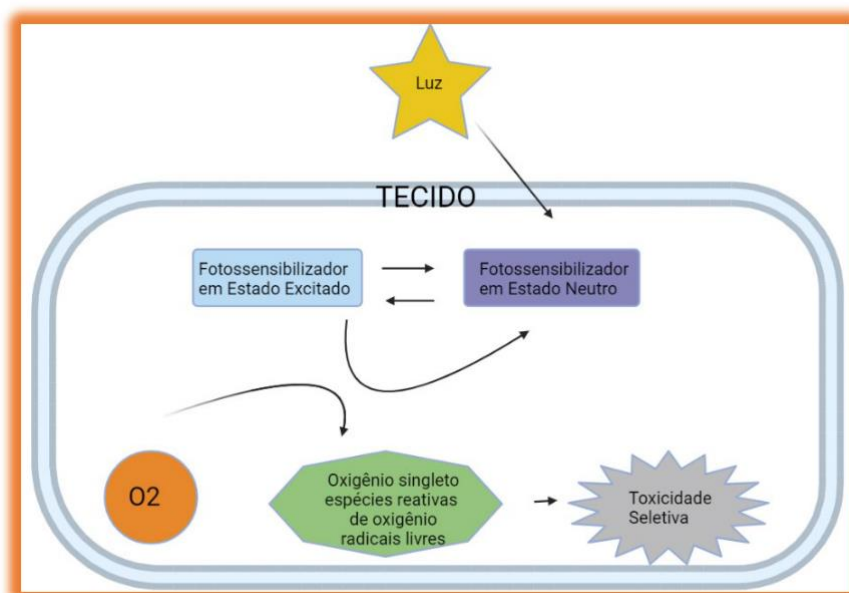


Figura 1 - Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica.
Fonte: Produção própria (2023) / Biorender

Pode ser utilizada para destruir, de forma localizada, células com crescimento anormal, promovendo necrose ou apoptose. Dessa forma, torna-se útil no tratamento

de infecções que apresentem proliferação descontrolada, na proliferação celular oncológica e na presença de células microbianas indesejadas, sendo nesse último caso, chamada de Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (KOLARIKOVA et al., 2023).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Examinar os resultados do uso da fotobiomodulação e da terapia fotodinâmica no tratamento da osteonecrose em estudos em humanos portadores de osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos e/ou radiação ionizante para discutir a eficácia desses tratamentos e quais melhores parâmetros que podem ser utilizados na prática clínica.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a melhora da dor, qualidade de vida e parâmetros de reparo tecidual de portadores de osteorradionecrose ou osteonecrose devido uso de medicações após o tratamento com terapias de fotobiomodulação ou terapia fotodinâmica.
2. Avaliar a segurança e ocorrência de efeitos adversos destas terapias nesta população.

4. MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, realizada de acordo com as diretrizes PRISMA para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PAGE et al., 2021). Este protocolo está registrado na Plataforma Próspero de Registro de Revisões Sistemáticas com o número PROSPERO 2022 CRD42022359421. Todas as etapas do estudo foram confrontadas por dois revisores independentes em paralelo e com uma terceira avaliação em casos discordantes. Os artigos foram analisados avaliando-se a elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Itens duplicados ou não compatíveis foram excluídos. Por fim, as referências dos artigos de texto completo selecionados serão revisadas. Os dados encontrados nos artigos foram extraídos e relatados em uma tabela.

4.1 Estratégia de Busca

Seguindo o acrônimo P.I.C.O. descrito abaixo, a estratégia de busca (disponível no Anexo 1) foi adaptada de acordo com as especificidades de cada Base de Dados utilizada:

População: pacientes portadores de osteonecrose relacionada a medicação e/ou radiação ionizante

Intervenção: protocolos de FBM e TFD para o tratamento de osteonecrose relacionada a medicamentos e/ou radiação ionizante.

Comparação: placebo, nenhuma intervenção, intervenções diferentes comparadas entre si.

Desfecho: dor, qualidade de vida e modificação nos parâmetros de reparação tecidual. Qualquer desfecho referente ao reparo tecidual relatado nos estudos será analisado e reportado nesta revisão.

Foram rastreadas as seguintes Bases de Dados bibliográficas: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS and Livivo.

4.2 Critérios de Inclusão dos Estudos e População

Foram incluídos estudos em humanos de intervenção comparados ou não, relatos de caso, estudos de coorte, estudos clínicos observacionais em inglês, português, espanhol, francês e italiano que tenham avaliado *in loco* o uso da FBM ou TFD em pacientes portadores de Osteoradionecrose ou Osteonecrose devido ao uso de medicações. Foram também incluídos estudos sobre segurança ou efeitos adversos a curto, médio ou longo prazo. Nenhuma restrição em relação ao tipo de protocolo de luz utilizado, tipo de estudo clínico ou técnica de aplicação da fototerapia foi imposta. Revisões sistemáticas e meta análises nas quais os objetivos foram semelhantes aos propostos por esta revisão também foram incluídas. Estudos usando fototerapia em combinação com outras terapias foram incluídos e esses dados foram relatados.

4.3 Critérios de Exclusão dos Estudos.

- Protocolos de estudos sem resultados;
- Revisões não sistemáticas da literatura ou revisões não relacionadas ao objetivo do estudo;
- Estudo experimentais ou sem dados clínicos;
- Estudos que avaliaram osteonecrose de outras etiologias;

4.4 Intervenção

Na literatura atual as características da FBM e TFD usadas em estudos clínicos variam muito. Em nossa revisão incluímos todos os protocolos de FBM e TFD utilizados com o uso de luz de baixa intensidade não ionizante, não ablativa nem cirúrgica. Os protocolos e a variabilidade encontradas foram reportadas.

4.5 Desfechos analisados

1. Controle da dor;
2. Qualidade de vida dos pacientes tratados;

3. Reparo tecidual.

Os desfechos acima foram reportados e qualquer método de avaliação escolhido e utilizado pelos autores dos estudos incluídos foram reportados e analisados.

4.6 Comparador/ Controle (s)

Estudos paralelos comparando a fototerapia com grupos controle sem tratamento, grupos de controle com terapia sham / placebo ou outras terapias comparadoras foram incluídos. Também foram incluídos estudos que relatam resultados em estudos sem um grupo controle, mas essas limitações foram relatadas.

4.7 Triagem e Seleção dos Estudos

Esta revisão seguiu as recomendações da diretriz PRISMA para revisões sistemáticas e metaanálises em humanos. Para o rastreamento e seleção dos estudos foi utilizada a plataforma Ryyan (<https://www.rayyan.ai/>). (OUZZANI et al., 2016)

4.8 Análise de qualidade dos estudos incluídos para extração dos dados

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA por dois revisores independentes em paralelo e com uma terceira avaliação em casos discordantes. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés e qualidade do estudo de acordo com as recomendações preconizadas no Equator network tools of quality e na plataforma REBRATs. Além da Diretriz LLLT/photomedicine (JENKINS; CARROLL, 2011) prevemos o uso das ferramentas de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI) para Revisões Sistemáticas (MOOLA S et al., 2020), Séries de Casos (MUNN et al., 2019), e estudos Quasi-Experimentais comparativos não randomizados (TUFANARU C et al., 2020). Os critérios mínimos analisados foram: alocação, cegamento, presença de grupo controle, randomização, cálculo do tamanho da amostra, perdas ocorridas durante o

estudo, uso de instrumentos validados para avaliação e diagnóstico, descrição clara dos métodos estatísticos utilizados para avaliação objetiva, descrição do seguimento longitudinal mínimo, notificação seletiva de resultados, registro prévio do protocolo do estudo.

4.9 Extração dos dados

A planilha padrão de dados extraídos inclui: autor com referência, revista e ano de publicação; tipo de estudo e seu desenho com parâmetros como cegamento, randomização, alocação, descrição clara de objetivos; registro ou publicação anterior do protocolo ou patente; método de cálculo e tamanho da amostra; etiologia da incapacidade e sintomas abordados na fototerapia; tipo de intervenção, comparadores e de tratamento; parâmetros técnicos da terapia; desfechos analisados; método e instrumentos de avaliação do efeito, desfecho e resultados relatados; descrição clara dos métodos estatísticos utilizados para a análise dos resultados; efeitos adversos, conclusões e limitações; relatório de perdas ocorridas durante o estudo; descrição do seguimento longitudinal mínimo e notificação seletiva de resultados.

4.10 Síntese dos dados

Realizamos uma análise qualitativa descritiva dos dados coletados com descrição individual dos dados dos participantes e uma síntese narrativa dos estudos com melhor qualidade metodológica, agrupados de acordo com o tipo de intervenção (FBM ou TFD) e desenho do estudo, discutindo o tipo de condições estudadas (ON ou ORN) e os desfechos.

5. RESULTADOS

Após o rastreio inicial, foram encontrados 1211 estudos no PUBMED e ao todo 2077 estudos relacionados ao tema em todas as Bases de Dados rastreadas. Após a remoção das duplicatas (271), 1390 estudos não seguiram os critérios iniciais de inclusão e foram excluídos. Cerca de 416 estudos foram incluídos na plataforma Rayyan e destes, 33 foram novamente excluídos por duplicata pela própria plataforma. Cerca de 383 estudos foram analisados pelo título e resumo por 02 examinadores independentes, perfazendo 125 para leitura completa. Destes, 39 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos para extração de dados, sendo 02 revisões sistemáticas (LI et al., 2020; WEBER; CAMILOTTI; PONTE, 2016), e 39 estudos clínicos totalizando 1239 pacientes (Prisma Flowchart, ANEXO 2). Um único estudo não mencionou o número de pacientes avaliados (RODRIGUEZ et al., 2019). Em relação aos estudos clínicos, 04 estudos prospectivos (NICA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2018; SCOLETTA et al., 2010; TARTAROTI et al., 2020), 23 relatos de casos retrospectivos (ALMEIDA et al., 2021; ALTAY et al., 2014; ARAÚJO SANTOS; LUZ SAMPAIO; FONSECA AZOUBEL, 2021; DE CASTRO et al., 2016; DEL PILAR RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ et al., 2020; FLORENCIO DE CARVALHO et al., 2018; FORNAINI C et al., 2017; HEGGENDORN et al., 2016; MAGALHÃES et al., 2020; MERIGO et al., 2006, 2018; MINAMISAKO et al., 2016; MOMESSO et al., 2017; MONTEIRO et al., 2021; MORAES et al., 2016; PACHECO et al., 2022; POLI; SOUZA; MAIORANA, 2018; PORCARO et al., 2015; ROMEO et al., 2011; RUGANI P; TRUSCHNEGG A, 2013; TENORE et al., 2017; TORRES et al., 2020; VELENTE NA; ANDREANA S, 2018) 10 estudos comparativos (não randomizados) (ATALAY et al., 2011; FAVIA et al., 2018; MANFREDI et al., 2011; MARTINS et al., 2012; RODRIGUEZ et al., 2019; TENORE et al., 2020; VESCOVI et al., 2010, 2012a, 2012b, 2012c).

Cerca de 02 estudos são resumos publicados em Anais de Congressos (FLORENCIO DE CARVALHO et al., 2018; RODRIGUEZ et al., 2019).

Cerca de 05 estudos avaliaram a TFD isoladamente (ALMEIDA et al., 2021; ARAÚJO SANTOS; LUZ SAMPAIO; FONSECA AZOUBEL, 2021; DE CASTRO et al., 2016; PACHECO et al., 2022; RUGANI P; TRUSCHNEGG A, 2013) 06 estudos as

duas terapias combinadas (FLORENCIO DE CARVALHO et al., 2018; MAGALHÃES et al., 2020; MINAMISAKO et al., 2016; POLI; SOUZA; MAIORANA, 2018; RIBEIRO et al., 2018; TARTAROTI et al., 2020). Os demais estudos clínicos incluídos avaliaram a FBM isoladamente.

As características detalhadas dos estudos clínicos com mais de 01 paciente incluído estão apresentadas na Tabela 1 e 2. Os parâmetros de estimulação da FBM e da TFD são apresentados na Tabela 3. A análise do risco de viés está apresentada nas nas Tabelas 4, 5 e 6.

Síntese Narrativa dos Estudos de Melhor qualidade

Estudos envolvendo protocolos de FBM

Revisões Sistemáticas

A Revisão Sistemática publicada por Li et al. em 2020 (2020), com objetivos semelhantes a esta revisão concluiu que os resultados dos estudos foram considerados de qualidade baixa, mas sugerem que pode haver considerável melhora clínica na cicatrização da ON mandibular relacionada ao uso dos antireabsortivos com tratamento de suporte com FBM e que o tratamento com laser de baixa intensidade pode controlar a dor nesses pacientes. Assim como a revisão sistemática publicada por Weber et al (2016) que concluiu que a FBM está associada a resultados superiores em termos de cura ou melhoria da dor no tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos em comparação com cirurgia convencional e/ou terapia medicamentosa conservadora isoladas. Estas duas revisões, de boa qualidade sugerem que a terapia laser de baixa intensidade associada o tratamento com antibióticos, e/ou cirurgia invasiva (incluindo cirurgia a laser) deveria ser o padrão-ouro para osteonecrose relacionada aos bifosfonatos da mandíbula.

Estudos Comparativos

Após publicações iniciais menores em 2007 (VESCOVI et al., 2007) e 2008 (VESCOVI et al., 2008), Vescovi et al. (2010) publicou em 2010, cinquenta e cinco

locais de ON tratados em quatro grupos, terapia clínica (G1), tratamento clínico + PBM (G2), laser ablativo (G3), laser ablativo + PBM (G4). Todos os pacientes tratados com laser ablativo tiveram quadro clínico de 100% de melhoria (100%) e 87,5% dos sites tiveram uma conclusão completa cicatrização da mucosa com seguimento médio de 13 meses e este resultado apresentou diferença estatística em relação aos outros grupos.

O estudo de Atalay et al. (2011) comparou os efeitos da cirurgia a laser com somada a PBM com a cirurgia convencional no tratamento da ON de 20 pacientes oncológicos. Como resultados foram observados não houve diferenças estatisticamente significativas entre cirurgia a laser +FBM e cirurgia convencional ($p>0,05$). Os resultados do tratamento foram significativamente melhores em pacientes com osteonecrose em estágio II do que em pacientes com osteonecrose estágio I.

O estudo de Manfredi et al. (2011) relata que 25 pacientes afetados por MRONJ registraram cicatrização completa da mucosa com um acompanhamento médio de 16,6 meses, com particular atenção para aqueles tratados com cirurgia oral (100%) e cirurgia + PBM (100%). Dos tratados com tratamento clínico (40%) e tratamento clínico + PBM 57% registraram cicatrização completa da mucosa.

No estudo de Vescovi et al. (2012a), 190 pacientes afetados por BRONJ foram observados entre janeiro de 2004 e novembro de 2011 e 166 locais de lesão foram tratados e subdivididos em cinco grupos (tratamento clínico convencional, abordagem cirúrgica convencional, cirurgia assistida por laser, com ou sem FBM). A associação de antibioticoterapia com a cirurgia tradicional combinada com aplicações de FBM mostrou melhores resultados para pacientes com e sem câncer (osteoporose). No estudo de Vescovi et al.(2012a), a comparação entre os grupos não-FBM e FBM mais cirurgia revelou melhora clínica estatisticamente significativa em favor do grupo tratado com a FBM ($P = 0,0061$). Uma diferença estatisticamente significativa foi observada em favor da abordagem cirúrgica quando comparada a abordagem clínica ($p < 0.0001$) em relação a cicatrização completa da mucosa. Em pacientes tratados clinicamente, em ambos os grupos avaliados, as aplicações de FBM induziram uma maior melhoria da BRONJ sugerindo que a aplicação da FBM pode ser útil nesses casos,

especialmente para pacientes que não podem ser tratados cirurgicamente, ainda que os melhores resultados tenham sido obtidos no grupo que associou o tratamento cirúrgico a FBM. Este estudo sugere haver em pacientes tratados com FBM complementar melhores resultados em comparação àqueles que receberam tratamento cirúrgico ou conservador sozinho sem terapia a laser. (VESCOVI et al., 2012a). Além disso, pacientes com osteoporose obtiveram os melhores resultados com cada abordagem sendo que terapia cirúrgica com ou sem a FBM induziu cicatrização completa da mucosa em todos os casos (100%). É interessante notar que neste estudo, independentemente da terapia realizada, o percentual de cicatrização completa da BRONJ foi diferente a depender do estágio da doença para qualquer etiologia. Infelizmente o autor não analisou estes os valores estatisticamente, e forneceu apenas as porcentagens de melhora em cada estágio para cada etiologia, portanto não demonstrando diferença estatisticamente significativa ainda que as porcentagens sejam em valor absoluto claramente diferentes, sugerindo uma tendência de variação.

Também em 2012, Vescovi et al. (2012b) estudou cento e vinte e oito pacientes com câncer e osteoporose e ON e tratou 101 locais de BRONJ destes pacientes dividindo-os nos grupos G1 (12 locais tratados com terapia clínica), G2 (27 locais tratados com terapia medicamentosa associada à FBM, G3 (17 locais tratados com combinação de terapia clínica e cirúrgica tradicional), G4 (45 locais tratados com terapia clínica, cirúrgica e FBM. Foi encontrado um resultado estatisticamente significativo na comparação dos locais da BRONJ tratados com terapia antibiótica isoladamente (G1) quando comparados àqueles tratados com FBM associada (G2) ($p = 0,0346$). Além disso, lesões tratadas com abordagem cirúrgica e aplicação de FBM (G4) foram caracterizadas estatisticamente melhores em relação a porcentagem de cicatrização em comparação com aqueles tratados nos outros grupos (G1-G2-G3; $p < 0,05$). Porcentagens maiores de cicatrização completa ($p = 0,0003$) e melhora clínica ($p = 0,0003$) também ocorreram nos grupos tratados com algum tipo de cirurgia comparados aos grupos tratados clinicamente. Comparando-se os grupos com terapia sem FBM adjuvante (G1 + G3) versus terapia adjuvante com FBM (G2 + G4), embora nenhuma diferença estatística tenha sido encontrada para o desfecho cicatrização, maiores porcentagens no grupo FBM foram encontrados demonstrando uma tendência nesse sentido.

No último estudo de Vescovi et al. apresentado (2012c) 139 locais de BRONJ de 151 pacientes, foram tratados com cinco diferentes grupos: 28 locais com terapia clínica conservadora (G1), 32 locais com terapia clínica conservadora e FBM (G2), 17 locais com cirurgia tradicional (G3), 33 locais com cirurgia tradicional e FBM (G4) e 29 locais com terapia cirúrgica a laser Er:YAG e FBM (G5). No grupo G5 96,55% das lesões tiveram quadro clínico de melhoria e 89,65% destes atingiram o estágio 0 (cicatrização total). Esses resultados foram estatisticamente diferentes em comparação com o tratamento clínico conservador, com ou sem FBM (G1 e G2) ($p < 0,0001$ e $p = 0,0135$) ou cirurgia tradicional sem FBM (G3) ($p = 0,0071$). Não houve diferença estatística entre G4 e G5 ($p = 0,1090$) demonstrando que a ablação cirúrgica a Laser Er:YAG usada como abordagem invasiva foi equivalente a cirurgia convencional e que a FBM pode ser utilizada como terapia adjuvante tanto ao tratamento clínico quanto cirúrgico adicionando benefícios clínicos significantes. Além disso melhores resultados foram obtidos quando a FBM foi associada ao tratamento cirúrgico do que quando associada ao tratamento clínico.

No estudo de Martins et al. (2012) , 22 pacientes com câncer foram tratados com um dos seguintes protocolos: clínico tradicional, clínico + cirurgia tradicional ou clínico + cirurgia + plasma rico em plaquetas (PRP) e FBM. Um percentual maior significativamente de pacientes regrediu o estadio da BRONJ para inicial (sem exposição óssea) no grupo PPR mais FBM (86%) do que nos grupos farmacológico (0%) e cirúrgico (40%) ($p = 0.0052$) após 1 mês de acompanhamento. Esses resultados sugerem que a associação da terapia farmacológica e terapêutica cirúrgica com PRP mais FBM melhora significativamente a cicatrização de BRONJ em pacientes oncológicos.

Em 2018, Favia et al. (2018) descreveu os resultados de 131 lesões de 106 pacientes com MRONJ. Foram feitos tratamentos não cirúrgicos (uso de um enxaguatório bucal antisséptico (clorexidina), exames odontológicos periódicos, sistemas, antibiótico sistêmico e FBM) em 24 lesões ocorridas em 21 pacientes que, por comorbidades e/ou impossibilidade de interrupção oncológica não poderiam ser submetidas a tratamento cirúrgico. Quanto ao resultado, todas as lesões tratadas cirurgicamente (107) apresentaram cicatrização completa, com exceção de 13,5% das lesões, todas em estágio III, que não cicatrizaram completamente, mas apresentaram

redução para o estágio I. As 24 lesões tratadas não cirurgicamente nunca cicatrizaram completamente, mas permaneceram estáveis.

No estudo de Tenore et al.(2020), um total de 34 pacientes foram divididos em G1 (antibioticoterapia, cirurgia, plasma rico em plaquetas e fotobiomodulação, G2 (antibioticoterapia em cirurgia) e G3 (antibioticoterapia e fotobiomodulação). Houve uma associação significativa entre os diferentes protocolos de tratamento e os resultados no acompanhamento de três ($p = 0,001$) e seis meses ($p = 0,002$) em favor do grupo G1. Nenhuma associação significativa foi observada entre os resultados e localização da MRONJ, estágio da MRONJ, duração do tratamento medicamentoso, sexo, diabetes, corticosterapia, hábitos de fumar, doença subjacente e histórico de quimioterapia.

Relatos de Casos Prospectivos

No estudo de Scoletta et al. (2010), um estudo prospectivo de 20 pacientes afetados por BRONJ (por câncer ou osteoporose), quatro semanas após uso de FBM, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no desfecho de dor relatada ($p 0,0001$), tamanho da lesão ($p 0,0034$), edema ($p 0,0005$), presença de pus ($p 0,0078$) e fístulas ($p 0,03$), comparando-se os momentos pré e pós tratamento sugerindo que a FBM é uma modalidade promissora de tratamento para pacientes com BRONJ.

Em 2021, Nica et al. (2021) relatam resultados de 241 pacientes que foram previamente expostos à terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica, já diagnosticados com MRONJ em diferentes estágios ou também apenas em risco de apresentar lesões. Todos foram tratados com terapia combinada complexa incluindo FBM. A cura foi completa para todos (84) pacientes com risco de desenvolvimento de ON. Dos 108 pacientes propostos para cirurgia + PBM, obteve-se resolução completa da doença em 99 casos (91,66%), todos nos estágios 1 e 2 da doença.

Relatos de Caso Retrospectivos

Em relação aos relatos de caso, os resultados também foram positivos.

O estudo de Romeo et al. (ROMEO et al., 2011) encontrou bons resultados na redução da dor ($p < 0,05$) em 12 pacientes com câncer ou osteoporose e ON. Nenhum efeito sobre as cicatrizações das lesões foi relatado. O estudo de Manfredi et al (2011) relata que 25 pacientes afetados por MRONJ obtiveram cicatrização completa da mucosa com um acompanhamento médio de 16,6 meses, com especial atenção para aqueles tratados com cirurgia PBM (45%). Corroborando esses achados, conforme estudo de Altay et al. (2014), a terapia medicamentosa, associada à antibioticoterapia sistêmica, enxaguatório bucal com clorexidina e agentes anti-inflamatórios, obteve apenas alívio temporário da dor e controle da infecção local, e não foi associada a melhorias a longo prazo. Em 2017, Tenore et al. (2017) estudaram 25 pacientes com MRONJ, tratados com laser duplo (650nm e 904–910nm) e encontraram diminuição significativa da dor (Numeric Rating Scale - NRS) antes e após a aplicação da FBM em 88% dos casos ($p < 0,0001$).

Protocolos de TFD

Já os estudos que avaliaram a TFD associada (FLORENCIO DE CARVALHO et al., 2018; MAGALHÃES et al., 2020; MINAMISAKO et al., 2016; POLI; SOUZA; MAIORANA, 2018; RIBEIRO et al., 2018; TARTAROTI et al., 2020) ou não a FBM (ALMEIDA et al., 2021; ARAÚJO SANTOS; LUZ SAMPAIO; FONSECA AZOUBEL, 2021; DE CASTRO et al., 2016; PACHECO et al., 2022) também encontraram resultados positivos.

Dentre os estudos da TFD, destacam-se os estudos de Ribeiro et al.(2018) e Tartaroti et al. (2020).

Em um estudo prospectivo, 18 pacientes com câncer que necessitaram de cirurgia oral e foram expostos a medicamentos antirreabsortivos e foram acompanhados por 06 meses. Para prevenção de BRONJ, imediatamente após a extração dentária foi aplicada aTFD. A irradiação foi repetida semanalmente até o reparo total do tecido por 2 anos. O tratamento da BRONJ incluiu sessões pré-operatórias de aTFD até os sinais e sintomas de infecção local desaparecerem. Em seguida, após a remoção do osso necrótico, aTFD foi aplicada no interior das feridas cirúrgicas e reaplicado semanalmente até a cicatrização. Antibióticos foram

administrados no pré ou pós-operatório por no máximo 7 dias. Após 6 meses de seguimento nenhum paciente tratado desenvolveu lesões relacionadas a BRONJ mesmo utilizando a medicação em dose plena terapêutica (TARTAROTI et al., 2020).

Outro estudo prospectivo publicado por Ribeiro et al. (2018) realizou aPDT no osso exposto + PBM ao redor da exposição óssea (onda vermelha) e na mandíbula afetada (onda infravermelha) de 20 lesões de ORN avaliadas semanalmente ou quinzenalmente durante 2 anos de pacientes. Protocolos de PBM + aPDT foram aplicados múltiplas vezes durante os 2 anos de acompanhamento. No total, as lesões receberam 229 sessões de espectro infravermelho, 137 espectro vermelho e 152 sessões de aPDT. Houve melhora clínica em 80% das lesões de ORN com diferença estatística comparando-se os momentos pré e pós-tratamento em todos os casos de ORN estágio I ou II (p 0,028).

6. TABELAS

Tabela 1: Características detalhadas do desenho dos estudos clínicos com mais de 01 paciente incluído.

Author	Design	Randomization	Alocation	Blindness	Previous Register of Protocol	Sample Size Calculation	Sample Size	Statistical Analysis	On localization	Objectives
Atalay [57]	Comparative study	Yes	NR	No	No	No	20	Chi-square and Fisher's exact tests were used for the evaluation of the differences. Significance was assigned at the $p < 0.05$ level (SPSS 11.0, SPSS, Chicago, IL)	Mandible and/or maxilla	To compare the effects of laser surgery with biostimulation to conventional surgery in the treatment of BRONJ
Altay [29]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	11	NR	Mandible and/or maxilla	Retrospectively to evaluate BRONJ - PBM adjuvante treatment
Castro [31]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	2	NR	Jaw	To report 2 cases of BRONJ treated with PDT and membranes of platelet-rich fibrin (PRF)
Flavia [55]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	106	Not used. Descriptive analysis of percentages.	Upper and/or Lower Jaw	To compare surgical and non-surgical treatment approaches of patients affected by MRONJ
Manfredi [58]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	25 female patients but only results of 22 patients were reported. The remaining three patients were excluded. No reasons reported for exclusion	Not used. Descriptive analysis of percentages.	Mandible and/or maxilla	To report the treatment of BRONJ patients who received BP therapy for osteoporosis with diffeent drug schedule
Martins [51]	Comparative study	Not randomized	NA	No	No	No	22	Analysis of tendency by Chi-square test for tendency (Cochran-Armitage) after 1-month and after 6-months of treatment (with and without	Mandible and/or maxilla	To compare retrospectively the effect of three different treatments on the healing outcome BRONJ in cancer patients

								exposure). Logistic regression analysis for associations between the classification of patients at the end of the clinical trial and the quantitative variables, based on the presence of bone exposure. In all the tests, the significance level adopted was 5%.		
Merigo [35]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	29	NR	Mandible and/or maxilla	To report results of oncological and non-oncological BRONJ patients treated with different treatments
Merigo [36]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	21	NR	Mandible and/or maxilla	To present the experience of a combined approaches, based on the use of laser surgery, piezosurgery, PBM and PRP, for the treatment of MRONJ.
Nica [25]	Prospective case report	NA	NR	No	No	No	241	Not used. Descriptive analysis of percentages.	Mandible and/or maxilla	To design and apply a composed stage-approach therapy combining antibiotherapy, surgical treatment, and PBM for the prevention or treatment of MRONJ lesions
Ribeiro [26]	Prospective case report	NA	NA	No	No	No	20	The Chi-Square Test was performed to verify the association between ORNJ stages and healing of the injured oral mucosa treated. The level of significance adopted was 5% ($p < 0.05$) (SPSS Statistics Version 24.0)	Jaw	To assess the clinical effects of PBM and aPDT to treat ORNJ in patients who underwent head and neck RT.
Rodriguez [22]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	NR	NR	Jaw	Evaluate the photobiomodulation therapy as a coadjuvant

										treatment to surgical treatment of BRONJ
Romeo [45]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	12 patients recruited. Only 07 patients experiencing pain in necrotic areas were included for the PBM protocol. No reasons reported for exclusion	Kruskal–Wallis non-parametric test and Dunn’s comparison test (GraphPad Software 5.0 Inc., La Jolla, CA)	Mandible and/or maxilla	To evaluate whether a conservative protocol for the application of PBM would efficiently reduce the pain endured by BRONJ patients.
Rugani [46]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	12 oncological patients (05 cases of BRONJ stage 0 and 07 cases of 27 surgicall/ laser BRONJ stage 2. No reasons reported for exclusion	NR	Jaw	To describe the benefit of PDT therapy in BRONJ patients
Scoletta [23]	Prospective case report	NA	NA	No	No	No	20	Wilcoxon’s signed rank test was used to calculate the significance of the outcome data at T1. Fisher’s exact test for qualitative variables and the Mann–Whitney U test for the quantitative data. P values of 0.05 were considered to be statistically significant. SPSS (SPSS for Windows, version 11, SPSS Inc., Chicago, IL)	Mandible and/or maxilla	To evaluate clinical efficacy of PBM for the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws
Tartaroti [24]	Prospective case report	NA	NA	No	No	No	Prevention protocol: 18 Treatment protocol: 17	Not used. Descriptive analysis of percentages.	Mandible and/or maxilla	To observe long-term outcomes of two protocols based on photonics [antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) and photobiomodulation (PBM)] for prevention and treatment of MRONJ lesions.
Tenore [49]	Retrospective case report	NA	NA	No	No	No	25	The recorded NRS values before and after the laser application were used	Mandible and/or maxilla	To show results of a pilot PBM protocol coupled with the conventional treatment

								for the statistical analysis using the repeated measures one-way ANOVA model (GraphPadPrism7) and the Wilcoxon matched-pairs signed rank test.		protocol as a supportive pain management of MRONJ.
Tenore [56]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	34	The Chi-square test. All values were considered statistically significant when $p \leq 0.05$. The R statistical package (version 3.6.1).	Mandible and/or maxilla	To compare the effect of three different treatment protocols on the healing outcome in patients with established medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)
Vescovi [54]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	128	The Fisher test and results were considered statistically significant for $p < 0.05$.	Mandible and/or maxilla	To compare surgical and nonsurgical approaches to the treatment of BRONJ and the possible usefulness of Nd:YAG PBM and Er:YAG lasers surgery.
Vescovi [53]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	91	Open Source Statistical software R (2008)", version 2–7.1, using the routines Chisq.test, Fisher.test (exact test for 2x2 and rxc contingency tables) and Pairwise.prop.test for multiple comparison of proportions (Groups 1 to 4).	Mandible and/or maxilla	To compare early conservative surgical approach with Er:YAG laser associated with PBM versus medical therapy or other conventional techniques
Vescovi [50]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	190	Fisher test, and results were considered statistically significant for $P < 0.05$	Mandible and/or maxilla	To present patients treated with different kinds of surgical and nonsurgical approaches based or not on the use of laser-assisted techniques.
Vescovi [52]	Comparative study	Not randomized	NR	No	No	No	151	Chi-squared test	Mandible and/or maxilla	To report the experience with oncological and non-

										oncological patients treatment of BRONJ patients
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tabela 2: Características detalhadas dos estudos clínicos com mais de 01 paciente incluído.

Author	Ablative Laser associated	Etiology of ON	Population	Comparators and groups	Outcome evaluation methods	Total time follow-up	Results	Conclusions
Atalay [57]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis (Zoledronic Acid)	Stage I and II BRONJ cancer patients who did not respond to previous antimicrobial therapy	(A) 10/20 laser surgery + PBM (B) 10/20 conventional surgery	Complete healing or incomplete healing for all of the groups where complete healing is described as full epithelization of the exposed bone and no signs of infection (clinical and radiological)	6 months	Laser: 70% complete healing / 30% incomplete healing Conventional: 40% complete healing / 60% incomplete healing p = 0,370 (no significant)	Laser surgery is a beneficial alternative in the treatment of patients with BRONJ but not superior of conventional treatment.
Altay [29]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis) Zoledronic Acid)	Oncological patients with AAOMS Stage II and III BRONJ lesions requiring surgical removal in addition to medical therapies. All patients had previously been diagnosed and treated for malignant neoplasms with intravenous Bhisphosphonates	NA	Pain NR scale + subjective evaluation + subjective clinical aspect of mucosal healing	6 - 25 months. The postoperative healing period was observed for each patient at weekly and monthly follow-ups within the limitations of that patient's systemic condition and cooperation	Stable mucosal closure and elimination of all symptoms were obtained in all patients	Low- level laser may serve as a supportive modality when treating patients with BRONJ lesions but controlled clinical trials are required
Castro [31]	No, only PDT	Medication-related osteonecrosis (Alendronate)	Non-oncological patients had received BP therapy and present chronic lesions in jaws.	NA	Subjective evaluation of full coverage of bone tissue by healthy mucosa and absence of symptoms	10 - 14 months	Complete recovery of the operated area, final radiograph with significant bone neoformation , full coverage of bone tissue by healthy mucosa and absence of symptoms	PDT induced remarkable results that are probably a result of the powerful antimicrobial effect. PDT and PRF significantly improved the bone healing in the patients reported
Flavia [55]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Biphosphonates;	Cancer and non-oncological patients. Group 1 (G1), patients who could safely	G1 (85/107 lesions)= clinical	(i) Complete healing, defined as complete coverage of the	12 - 28 months (mean 18 months)	The surgically treated lesions showed complete	These results strongly suggest that only surgical removal of necrotic and infected bone

		Denosumab; Biphosphoantes + Denosumab)	experience surgical treatments, and Group 2 (G2), patients for whom surgery was not considered completely safe therefore, required non-surgical management.	tretaments + surgery G2 (21/24 lesions)= clinical treatments + PBM	previously exposed bone by oral mucosa; (ii) partial healing, defined as lesion downstaging according to the AAOMS criteria; (iii) stable disease, defined as no change of the clinical stage of the lesion during observation; and (iv) progressive disease, defined as lesion upstaging during observation.		healing, with the exception of 13.5% of the lesions, all of which were stage III, which did not completely heal but showed reduction to stage I. The 24 non surgically treated lesions never completely healed but remained stable.	allows complete resolution of MRONJ lesions, without clinical and radiological signs of persistent disease. PBM was not superior of surgery but could aid healing as it stabilizes the injuries
Manfredi [58]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis (Bisphosphonate; Aalendronate; Clodronate; Ibandronate; Neridronate; Risedronate; Zoledronate.)	Non-oncological patients had received BP therapy	G1, medical therapy only (5/22) G2, medical therapy + PBM (7/22) G3, surgical + medical therapy (4/22) G4, surgical + PBM (6/22)	Healing improvement: transition from a higher to a lower stage of disease (for at least 6 months). Stage 0: Complete mucosal healing (maintained for at least 6 months).	Each patient treated was examined once a week for the first month, twice a month for the second–third months and then once a month for the next 2 months (total 6 months). After that each patient was recalled every 3 months.	G1 - lesions: 5/22 – Final Stage 0: 2 (40%) G2 - lesions: 7/22 - Final Stage 0: 4 (57%) G3- lesions: 4/22 - Final Stage 0: 4 (100%) G4- lesions: 6/22 - Final Stage 0: 6 (100%)	An early surgical and possible laser-assisted approach for non-oncological patients who develop BRONJ is recommended.
Martins [51]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Zoledronic Acid, Alendronate)	Cancer patients who had received BP therapy, exhibited exposed necrotic bone in the maxillofacial region for more than 8 weeks, and had not received previous radiotherapy in the head or neck.	clinical (n = 3), surgical (n = 5), clinical + surgical + PRP plus PBM (n = 14)	Partial response (PR) was characterized by absence of pain and presence of bone exposure; complete response (CR), by absence of both pain and bone exposure; and no response (NR) was characterized by persistence of pain and bone exposure.	1 month (first assessment) and after 6 months (second assessment)	A significantly higher percentage of patients reached the state of BRONJ without bone exposure (86%) in the PPR plus PBM group than in the pharmacological (0%) and surgical (40%) groups after 1- month follow-up	These results suggest that the association of pharmacological therapy and surgical therapy with PBM plus PRP significantly improves BRONJ healing in oncologic patients.

							assessment (p = 0.005).	
Merigo [35]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Zoledronic Acid, Alendronate, Pamidronate)	Twenty-nine oncological and non-oncological patients with jaw osteonecrosis	NA	NR	15 days	Subjective described partial successes, in particular with medical treatment, with or without surgery, associated with Nd:YAG laser biostimulation.	No discussion or conclusion about treatment.
Merigo [36]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis (Zoledronic Acid, Sunitinibe)	Oncological and non-oncological patients presented jaw ON. Based on AAOMS staging system, 2 MRONJ (9.6%) were classified as Stage I, 15 MRONJ (71.4%) were classified as Stage II and 4 (19%) as Stage III.	NA	Clinical subjective evaluation of healing	Mean 9,6 months (2-24 months)	Complete recovery in 95.23% of 21 patients. One patient (Stage 3) healed completely for 9 months then showed a recurrence. All treated patients demonstrated a good postoperative comfort, no bleeding, a fast healing process and improvement of MRONJ with a transition to a lower stage of the Ruggiero classification.	The treatment allows to perform a faster and less invasive surgery with a more comfortable postoperative healing process and it may represent a new and original approach for treating this severe adverse event.
Nica [25]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis	Oncological and osteoporotic patients previously exposed to one of the antiresorptive or anti-angiogenic drugs, therefore diagnosed in different clinical stages of the condition (Ibandronate, Alendronate or Risendronate for osteoporotic patients. Zoledronic Acid and Sunitinib for oncological patients)	1. Patients staged "at-risk" for MRONJ and referred for tooth extraction required oral surgery procedures, but they had no symptoms and oral signs of	Patients in an "at risk" stage of MRONJ, who required oral surgery procedures, were evaluated 8 weeks after the surgical time and reported as healed when the soft tissue has totally covered the sockets. A complete mucosal healing without any clinical symptoms recorded 8 weeks	08 weeks after treatment for at-risk patients NR for other patients.	Complete healing in all at risk 84 patients. Pain reduction and a decrease of the mucosal inflammation in all 49 Stage 0 patients. A complete disease resolution in 99 cases (stages 1 or 2) from the total of 108 cases for which the healing was obtained with the	Therefore, the clinical outcome of the present study indicates that patients with MRONJ in almost all stages of the disease can benefit from such a proposed association of methods.

				<p>MRONJ received clinical treatment + PBM. 2. The patients in stage 0 of MRONJ received Clinical treatment + PBM. 3. For all the patients in stages 1, 2, and 3 of MRONJ, the treatment protocol was perioperative clinical treatment, preoperative PBM, and surgery.</p>	<p>after the treatment was considered as a disease resolution.</p> <p>For patients in advanced stages of MRONJ, a downscaling to stage 1 was also considered a treatment success.</p>		<p>first surgical treatment. In majority of patients (Stage 1 and 2) a downscaling to stage 1 was obtained, with a significant increase in the quality of life.</p> <p>In a case belonging to stage 3, the recurrence of infection occurred four months after the initial treatment.</p> <p>In stage 3 patients (n = 7), a downscaling to stage 1 was obtained for 85.71% of patients. Together patients with MRONJ in stages 1, 2, and 3 had a complete healing is 91.66% of patients.</p>	
Ribeiro [26]	No, only PDT and PBM	Osteoradionecrosis	<p>Patients aged over 18 years, of both sexes, who underwent head and neck RT and developed ORNJ. The exclusion criteria were patients who developed osteonecrosis of the jaw, underage, who abandoned. Eight lesions were identified as stage I (40%), 7 as stage II (35%) and 5 as stage III (25%).</p>	NA	<p>The remission of fistulae, absence of necrosis on bone exposure, control of infections by the absence of pain, no suppuration or paresthesia, partial or total repair of the oral tissue, Clinical signs of active lesion and Healing of lesions and/or change on AAMOS staging system for patients with lesions.</p>	Weekly or biweekly for 2 years.	<p>There was clinical improvement in 100% of the ORNJ lesions. In 80% of patients the oral mucosa was fully coated. The other lesions (20%) not completely healed (n=4) were classified mainly as ORNJ stage III (n=3).</p> <p>the number of patients who fully coated was different from who not fully coated (p 0.028).</p>	<p>PBM and aPDT as a new treatment of ORNJ brought important benefits to the patients, assisting on the clinical management of the disease.</p>

Rodriguez [22]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis	BRONJ patients	G1, surgical treatment. G2, PBM	Clinical subjective flogistic signs, healing, pain	1 week	The outcomes of PBM group ameliorated flogistics signs with less complaining, better cicatrization and analgesic effects post 1 week treatment, when compared only to surgical management.	Photobiomodulation can be an effective treatment modality against BRONJ. The PBM showed a relevant improvement as coadjuvant treatment, facilitating the postoperative recovery in BRONJ.
Romeo [45]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Zolendronate, Alendronate)	Oncological and non-oncological patients were evaluated	NA	Numeric rating scale (NRS)	18th day, 3 days after the last laser application.	Statistically significant difference ($p < 0.05$) between the higher NRS scores before and after the protocol. No statistically significant difference ($p > 0.05$) among the lower NRS scores before and after the protocol	Study suggests that PBM may be a valid technique to support the treatment of BRONJ-related pain.
Rugani [46]	Yes, with Er:YAG laser and PDT	Medication-related osteonecrosis (Bisphosphonate, Zoledronate, Ibandronate, Alendronate)	Five cases of BRONJ stage 0 and seven cases of 27 surgically (laser) treated patients BRONJ stage 2 (oncological and non-oncological patients)	NA	Clinical subjective evaluation of healing	2 weeks	After two weeks all five fistulas healed (initial Stage 0) and correlating clinical symptoms vanished. Five of seven lesions (Stage 2) are healed by secondary granulation (75%). In two cases the lesion did not heal. One patient was scheduled for another, more invasive surgical intervention indicated by the appearance of a further sequester. In the second patient,	Photodynamic therapy can be a supportive tool in BRONJ treatment. It may be used as an adjuvant before or after BRONJ surgery or as the primary treatment option in cases of very early BRONJ or if surgery is not indicated.

							suffering from breast cancer, general health worsened significantly and therefore conservative maintenance therapy was applied	
Scoletta [23]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Zoledronic Acid, Alendronate, Pamidronate)	Oncological and non-oncological patients staged according to stage: exposed necrotic bone in patients who are asymptomatic, <1 cm (stage IA) and >1 cm (stage IB), exposed necrotic bone in patients with pain, <2 cm (stage IIA) and >2 cm (stage IIB), multiple lesions (stage IIIA) and multiple lesions with one or more of pathologic fracture, extra-oral fistulas, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible (stage IIIB). Lesions larger than 2.5 cm were excluded from the present study.	NA	Clinical subjective evaluation (size of lesion, edema, pain, presence of pus, fistulas, and halitosis, healing) + VAS for pain + Change on AAMOS staging system.	1, 2, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively in the first year, followed by every 3 months.	Statistically significant difference observed for reported pain (p 0.0001), clinical size (p 0.0034), edema (p 0.0005), presence of pus (p 0.0078) and fistulas (p 0.03). No differences on halitosis.	PBM would appear to be a promising modality of treatment for patients with ON, providing that clinical efficacy is safe and well tolerated, especially by those patients who require conservative treatment.
Tartaroti [24]	No, only PDT and PBM	Medication-related osteonecrosis (Alendronate, Zoledronic Acid, Ibandronate, Residronate, Pamidronate)	Oncological and non-oncological patients who had been exposed to one of the drugs associated with MRONJ (at-risk group) or have been referred to the clinic for treatment of MRONJ or registered for routine dental extractions or oral minor surgery at any clinical stage.	NA	Clinical subjective evaluation (the size of lesion, edema, pain, presence of pus, fistulas, halitosis), + Stage of Lesions or change on AAMOS staging system for patients with lesions + VAS for pain + clinical signs of active lesion and Healing.	Prevention protocol, 6–29 months. Treatment protocol, 3–36 months.	94% of patients with MRONJ enrolled in the treatment protocol has completed mucosal healing and improvement of the clinical symptoms. 87.5 % patients required sequestrectomy and healed after removal of necrotic bone. In two cases (12.5 %) re-epithelialization occurred after	The aPDT and PBM therapy protocols applied here appear to be an effective therapeutic approach not only for treating MRONJ lesions at early stages, but also to prevent MRONJ development due to tooth extraction.

							necrotic bone spontaneously detached from the region without pain.	
Tenore [49]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Alendronate Desonumabe)	Oncological and non-oncological patients treated with clinical therapy and PBM	NA	Numeric Rating Scale of Pain (NRS)	Twice for each PBM cycle, once before the initial laser application (T0), and again 3 days after the last laser application (T end) by different operators. Monthly follow-up visits were carried out for the first 6 months, and then a follow-up visit every 3 months.	The significant decrease differences were found between NRS scores T0 and T end ($p < 0.0001$). At the end of the study, 88% of all the cases (22 of all the cases) were with NRS values less than 4 points. Overall, there was no case showed worsening of lesions.	The positive effects of PBM on healing and pain allowed performing a non-invasive treatment at different stages of the disease without side effects
Tenore [56]	No, only PBM	Medication-related osteonecrosis (Denosumab and/ or zoledronate, alendronate, ibandronate)	Patients with established MRONJ stage I/II (according to AAOMS staging), with a current or previous history of antiresorptive or antiangiogenic medications, and age ≥ 18 years old. Patients with MRONJ stage III or IV who had undergone any previous treatments of MRONJ, with a history of radiotherapy or metastatic diseases to the maxillofacial region, and/or with generally poor medical conditions were excluded.	G1: 13 patients treated with antibiotic therapy, surgery, L-PRF, and PBM. G2: 8 patients treated with antibiotic therapy and surgery. G3: 13 patients treated only with antibiotic therapy and PBM.	Subjective healing: when there was an absence of pain and exposed bone. Clinical improvement: when a transition occurred from a higher to a lower stage. Recurrence when there was a persistence of pain and exposed bone.	3 month (first assessment) and 6 months (second assessment)	There was a significant association between the healing outcome and the type of treatment protocols at both the three and six months of follow-up ($p = 0.001$ at three months; $p = 0.002$ at six months). All the patients of the study group (G1) showed complete healing for both considered follow-ups.	The combination of antibiotic therapy, surgery, L-PRF, and photobiomodulation may effectively contribute to MRONJ management.
Vescovi [54]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis	BRONJ oncological and non-oncological patients subclassified according to the staging	G1: BRONJ sites treated only with clinical	"clinical success". This is identified as a treatment able to give a positive result:	G1 :7.5 – 2.06 months G2: 11.55 – 7.12 months	Clinical improvement was achieved in 3 out of 12 (25%) BRONJ sites	The percentage of success obtained with a combined approach based on medical therapy,

			<p>system proposed by the AAOMS9 in the following groups: stage I (17/128), stage II (92/128), and stage III (19/128). Patients presenting a very poor health condition, mandibular fracture, or diffused stage III BRONJ not treatable under local anaesthesia were not included in the present evaluation.</p>	<p>therapy. G2: BRONJ sites treated with clinical therapy and PBM. G3: BRONJ sites treated with clinical and surgical conventional therapy. G4: BRONJ sites treated with clinical, surgical therapy, and PBM therapy.</p>	<p>(1) complete mucosal healing (classified as stage "0") or (2) transition from a higher to a lower stage of BRONJ site according to Ruggiero's system (healing improvement).</p>	<p>G3: 9.47 – 5.34 months G4: 16.44 – 10.95 month</p>	<p>in G1, 18 out of 27 (66%) G2. Nine out of 17 BRONJ sites (53%) in G3 had a transition to a lower stage after treatment. For sites in G4, a clinical improvement was recorded in 40 out of 45 cases (89%). A statistically significant result from the comparison of the BRONJ sites treated with clinical therapy alone (G1) when compared to those treated with PBM applications (G2) ($p = 0.0346$). Lesions treated with a surgical approach and PBM applications (G4) were statistically characterized by healing improvement in comparison to those treated in the other groups (G1-G2-G3; $p < 0.05$). Higher levels of both complete healing (level A: $p = 0.0003$) and clinical improvement (level B: $p = 0.0003$) comparing G1+G2 versus G3 + G4 and for (G1 + G3) versus laser-assisted (G2 + G4) therapy. The surgical approach is</p>	<p>surgical (including laser-assisted) therapy, and PBM is significantly higher than the percentage of improvement obtained in other analyzed treatments</p>
--	--	--	--	---	--	---	---	--

							associated with a significant improvement of the clinical aspect in the present study (Level A, $p = 0.0002$ –Level B $p = 0.014$).	
Vescovi [53]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis	Forty patients were diagnosed with cancer, 33 with bone cancer metastasis, 16 with osteoporosis being ONJ-BP staging classifications as stage 1 (8/91), stage 2 (66/91), and stage 3 (17/91)	G1: 13 sites treated with medical therapy; G2: 17 sites treated with medical therapy and PBM; G3: 13 sites surgically treated; G4: 12 sites treated with Laser surgical therapy + PBM	“clinical success”. This is identified as a treatment able to give a positive result: (1) complete mucosal healing (classified as stage “0”) or (2) transition from a higher to a lower stage of BRONJ site according to Ruggiero’s system (healing improvement).	G1: The mean follow-up was 4.1 months (range 3–9 months) G2: follow-up of 7.5 months (range 3–18 months) G3: mean follow-up of 8.8 months (range 3–30). G4: mean period of 16 months	G1: No site of the 13 lesions treated with medical therapy showed a transition to stage 0 or transition from a higher to a lower stage for at least 3 months. G2: seven out of the 17 (41%) lesions treated with medical therapy combined with PBM an improvement was observed. G3: six lesions (46%) had a transition to stage 0. G4: all ONJ-BP sites treated with laser surgery had an improvement (100%). Statistical significance comparing ONJ-BPT sites treated with medical therapy only (G1) and those where both surgery and PBM applications were performed (G4) ($p < 0.001$) and for treatment performed with laser surgery and PBM (G4) ($p = 0.02$) when compared to PBM	All the ONJ-BP sites treated with laser ablation (G4 group) had a clinical improvement (100%) and 87.5% of sites had a complete mucosal healing with a mean follow-up of 13 months.

							application only (G2). The use of Laser Surgery and PBM determine a significant improvement of ONJ-BP sites when compared with those treated with conventional surgical techniques (p=0.03) (G3). ONJ-BPT sites treated with antibiotic therapy alone (G1) compared to those treated with all the other methodologies used (G2: p 0.03, G3: p0.03; G4: p< 0.001) was also significant.	
Vescovi [50]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis (Biphosphonates)	Patients with cancer or bone metastasis or osteoporosis subclassified according to the staging system proposed by the AAOMS in the following groups: Stage I (34/190), Stage II (126/190), and Stage III (30/190).	G1: BRONJ sites treated only with clinical therapy G2: BRONJ sites treated with clinical therapy (as described in G1) and PBM. G3: BRONJ sites treated with clinical therapy and traditional surgical therapy. G4: BRONJ sites treated with clinical	Subjective clinical improvement and complete mucosal healing	The mean follow-up was 16.44 ± 10.95 months (ranging from 6 to 54).	Nonsurgical approach induced an improvement in 50.7% and the complete healing 27.5%, while surgical approach induced an improvement in 86.6% and the complete healing in 80.41%. Osteoporotic patients obtained higher levels of improvement with every approach. Surgical therapy with or without laser induced complete mucosal healing in all cases (100%). For non cancer patients, a statistically	Laser surgical approach combined with PBM, for BRONJ, could be considered as more efficient in comparison to medical therapy alone for the management of these patients

				<p>and traditional surgical therapy, and PBM.</p> <p>G5: BRONJ sites treated with clinical therapy, laser surgical therapy, and PBM.</p>		<p>significant results from the comparison between BRONJ sites treated with antibiotic therapy alone (G1) and sites treated with local PBM applications (G2) ($P = 0.0031$).</p> <p>Comparison between non surgical (G1 + G2) and surgical (G3 + G4 + G5) approach confirmed a statistically significant result in terms of both clinical improvement ($P = 0.0080$) and healing ($P < 0.0001$). For cancer patients a statistically significant difference in terms of improvement was recorded when the BRONJ sites treated with clinical therapy alone (G1) were compared to those treated with local PBM applications (G2) ($P = 0.0046$). In this group of patients, the comparison between non surgical (G1 + G2) and surgical (G3 + G4 + G5) approach reported a statistically significant difference in terms of both</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

							clinical improvement (P < 0.0001) and healing (P < 0.0001). The comparison between surgical group without PBM (G3) and surgical groups with PBM (G4 + G5) highlighted a statistically significant results in terms of clinical improvement (P = 0.0061). The comparison between the performed treatment in cancer and non cancer patients showed a significant difference in terms of complete healing for surgical approach (G3+G4+G5)(P= 0.200).	
Vescovi [52]	Yes, with Er:YAG laser and PBM	Medication-related osteonecrosis (alendronate; pamidronate and /or zoledronate))	Oncological (121 patients) and non-oncological (30 patients) with 139 BRONJ sites (24 cases (15.9%) classified as Stage I, 102 (67.5%) as Stage II and 25 (16.6%) as Stage III)	G1 (28 sites): BRONJ sites treated only with clinical therapy; G2 (32 sites): BRONJ sites treated with clinical therapy and PBM; G3 (17 sites): BRONJ sites treated with clinical and conventional surgical	Subjective clinical improvement and mucosal healing	G1: after 2 weeks of therapy and 03 weeks after discontinuation; not Reported for all other groups	Clinical improvement was obtained in 25% of G1, 71.875% of G2 64.7% of G3, 81.81% of G4, 96.55% of G5 with a statistically significant difference between G1 sites and G2 sites (p 0.0006), G3 sites (p 0.0127), G4 sites (p< 0.0001) and G5 sites, but also between G2 and G5 and between G3 and G5 sites (p 0.0001), between G2 and G5	An early surgical laser-assisted treatment could give better results in comparison with medical approach, and mini-invasive procedure with laser surgery is a promising option for BRONJ management.

				therapy; G4 (33 sites): BRONJ sites treated with clinical, conventional surgical therapy and PBM; G5 (29 sites): BRONJ sites treated with clinical, laser surgical therapy and PBM.			(p 0.0135), and between G3 and G5 sites (p 0.0071). Complete healing was obtained in 17.85% of G1, 28.125% of G2, 64.7% of G3, 72.72% of G4, 89.65% of G5 with a statistically significant difference between G1 and G3 sites (p 0.0031), between G2 and G3 (p 0.0174) .	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 3: Parâmetros de fotobiomodulação (PBM) dos estudos clínicos com mais de um paciente.

	Device	Length of Wave (nm)	Operation mode	Power (mW)	Beam area on target (cm ²)	Application technique	Anatomical location of application points	Total number of session	Frequency of treatment sessions	Irradiation Time per session (minute)	Energy per point (J)	Radiant exposure (J/cm ²)
Atalay [57]	Nd:YAG Fotona Fidelis Plus II® Combine laser(Fotona-Slovenia)"	1.064	pulsed - 10-Hz power/cm2	250	0.4	non-contact	mandible in 5 patients and maxilla in 5	5	every 48 hours	1	2.5	6.25
Altay [29]	GaAlAs (Fotona XD-2, Ljubljana, Slovenia) diode laser device	808	continuous	500	0.28	non-contact	posterior and anterior mandible posterior and anterior maxilla buccal (labial) to lingual (palatal) (40 points)	5	every 48 hours	2 (3s per point)	1.4	5
Flavia [55]	low-level diode laser	800 ± 10	NR	500-1000	NR	NR	upper jaw lower jaw	NR	monthly	NR	NR	NR
Manfredi [58]	Nd:YAG laser (Fidelisplus, Fotona)	1064	pulsed, 15hz frequency	1250 (268.57mW/cm ²)	NR	non-contact	mandible and maxilla	G2: 5 G4: 5, the first intraoperative	G2 e G4: 1 time/week	5 (60 s per point)	NR	NR
Martins [51]	(InGaAlP) diode laser (MM Optics Ltd, São Carlos, SP, Brazil)	660	continuous	40	0.042	contact	exposed bone and surrounding soft tissue (mandible and maxilla)	NR	daily	NR 6 s per point	0.24	6
Merigo [35]	Nd:YAG laser biostimulation	NR	NR	NR	NR	NR	only maxilla in 7 patients, only mandible in 20 patients and both in 2 patients	NR	NR	NR	NR	NR
Merigo [36]	Diode laser	808	continuous	1000	600µm	NR	maxilla in 6 patients mandible in 15	NR	2 times/week, first just after suturing, while the subsequent ones were 2 times/ week until suture	5 (60 s per point)	NR	21231

									removal on a completely closed surgical wound.			
Nica [25]	InGaAsP Diode laser (EPIC X™, BIOLASE®, Foothill Ranch, CA, USA)	940	continuous	100	0.635	non-contact	from the buccal, as well as from the lingual side lesions: mandible in 82 patients and maxilla in 26 patients	NR	PBM was performed at 24h, 48 h, 72 h, day 4, day 5, day 6, and day 7, as well as 3 times/week for the following 2 weeks after surgery.	1.333 (40 s each side)	8J per session	3.937
Rodriguez [22]	MMO, São Carlos, SP, Brazil	660	NR	100	NR	NR	applied to the BRONJ, post surgical debridement.	4	employed at the end of surgery, 12 h, 48 h and 168 h	NR (40 s each side)	NR	13.3 per point
Romeo [45]	double diode laser device (Lumix2; FISIOLINE, Verduno, Cuneo, Italy)	(1) 650 (2) 904–910	(1) continuous (2) pulsed	(1) 100 (2) super-pulsed emission mode (50 kHz, peak power at aperture 45W, average power 500 mW, pulse duration 200 ns).	8 mm diameter	non-contact	mandible and maxila (continous scanning mode)	5 times over a period of 2 weeks,	every 3 days	15	NR	0.053
Scoletta [23]	A Lumix 2 HFPL Dental Device (Fisioline S.r.l., Verduno, Cuneo, Italy) diode laser (GaAs)	904	pulsed diode laser (GaAs) 50 kHz, 40% duty cycle	equipament pico power 40W (10 to 100%) = output power 7mW	2	contact	NR	10 during 20 days	four sessions in the first week of treatment, three sessions in the second week, and another	15	59 J at 60 kHz for 5 min, and 120 J at 40 kHz for 10 min	28.4

									three in the last week.		per session	
Tenore [49]	super-pulsed double multidiodic laser (Lumix C.P.S. Dental, FISIOLINE, Verduno, Cuneo, Italy)	(1) 650 (2) 904–910	(1) continuous (2) super-pulsed emission mode (50 kHz) of the infrared GaAs source with a peak power of 45 W and average power of 500 mW, with a pulse duration of 200 n sec.	(1) 100 (2) 500	0.5	non-contact	performed on the exposed bone and surrounding soft tissues (slow and continuous scanning mode).	5	2 times/week	11 mins (2 phases of 5 minutes with an interval of 60 sec)	34,8 per session	NR
Tenore [56]	multidiodic laser (Lumix C.P.S. Dental, FISIOLINE, Verduno, Cuneo, Italy)	(G1) 650 (G3) 810–910	For visible 650 nm: continuous mode, for 810 nm: continuous modulating, and for 910 nm: 30 kHz (G1) or 80KHz (G3)	(G1) 600 (G3) 1100	0.5	non-contact	performed on the exposed bone and surrounding soft tissues (scanning mode).	8	2 times/week	15	(G1) 577.4 (G3) 531.4 per session	NR
Vescovi [54]	Nd:YAG laser (Fotona, Ljubliana, Slovenia)	1064	pulsed 15 Hz frequency (Duty cycle: 0,15%)	1250	NR	non-contact	mandible and maxile necrosis area or surgical area (5 points)	8	1 times/week for 2 months	5 (60 s per point)	NR	14.37
Vescovi [53]	Nd:YAG laser (Fotona, Ljubliana, Slovenia)	1064	pulsed 15 Hz frequency (Duty cycle: 0,15%)	1250	NR	non-contact	mandible and maxile necrosis area or surgical área (5 points)	8	1 times/week for 2 months	5 (60 s per point)	NR	2.0175
Vescovi [50]	Nd:YAG laser (Fotona, Ljubliana, Slovenia)	1064	pulsed 15 Hz frequency	1250	NR	non-contact	mandible and maxile necrosis	8	1 times/week	55 (60 s per point)	NR	14.37

			(Duty cycle: 0,15%)				area or surgical area (5 points)		for 2 months			
Vescovi [52]	Nd:YAG laser (Fotona, Ljubiana, Slovenia)	1064	pulsed 15 Hz frequency (Duty cycle: 0,15%)	1250	NR	non- contact	mandible and maxile necrosis area or surgical area (5 points)	8	1 times/week for 2 months	55 (60 s per point)	NR	NR

Tabela 4: Parâmetros da Terapia Fotodinâmica dos estudos clínicos com mais de um paciente.

	Device	Length of Wave (nm)	Operation mode	Power (mW)	Beam area (cm ²)	Application technique	Anatomical location of application points	Time pre irradiation (s)	Photosensitizer	Irradiation time per ponto (s)	Energy per point (J)	Energy per session (J)	Radiant exposure (J/cm ²)	Total number of session
Castro [31]	InGaAlP – Twin Flex, MMO®, São Carlos, SP low-level laser	660	continuous	40	0.04	contact	vestibular region of the jaw, apically to the lower right canine root of the lower right and left lateral incisors	300	toluidine blue TBO 0.0375 mg/ml saline solution	100	4	32	100	1 session transoperative
Ribeiro [26]	Therapy XT® - Diode laser nm, DMC, São Carlos, SP, Brazil	660 and 808. Red PBM first and the aPDT after, these therapies were performed only in cases of bone exposure and/or infection. Infrared PBM was performed imperatively, even when there was no infection or exposed bone, this procedure was performed	NR	100	NR	NR	(1)Vestibular alveolar ridge mandible1 or maxilla2 right side (2) Vestibular alveolar ridge mandible1 or maxilla2 left side (3) Bone exposure and/or purulent secretion (4) Oral mucosa surrounding the bone exposure	240	methylene blue 0.01%	(1) 40 (2) 40 (3) 40 (4) 10	NR	NR	(1) 142.85 (infra-red) (2) 142.85 (infra-red) (3) 142.85 (infra-red) (4) 37.71 (red)	varied for each patient, depending on the severity of the ORNJ lesion

		on the interval between red LLLT and aPDT												
Rugani [46]	diode laser (Helbo Mini laser 2075 F dent [HELBO Photodynamic Systems, Austria],	680	NR	75	NR	non-contact	BRONJ lesions and surgery area	90	methylthioninium chloride 10mg/ml	90	NR	6.75	112.5	4 (2 times/week for 2 weeks)
Tartaroti [24]	GaAlAs diode laser (Photon-lase II - DMC Importação e Exportação de Equipamentos LTDA, Sao Carlos, SP Brazil).	(1) 660 PDT (2) 808 PBM	continuous	100	0,028	NR	1. PDT central, and two equidistant points. 2. PBM over the extent of dyed dental socket	300	methylene blue 0.01% deionizes water solution	(1) 90 (2) 30	(1) 9 (2) 3	(1) 27 (2) 12	(1) 321 (2) 107	PDT weekly until repair . PBM until remission of signs and symptoms (weekly PDT. PBM NR).

Tabela 6: Análise da qualidade dos estudos usando a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos quase experimentais não randomizados.

	1.Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	2.Were the participants included in any comparisons similar?	3.Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	4.Was there a control group?	5.Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	6.Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	7.Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	8.Were outcomes measured in a reliable way?	9.Was appropriate statistical analysis used?
Rodriguez et al. 2019 [22]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No
Atalay et al. 2011 [57]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Tenore et al. 2020 [56]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Favia et al. 2018 [55]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Martins et al. 2012 [51]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Vescovi et al. 2012 [54]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Vescovi et al. 2012 [50]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Vescovi et al. 2010 [53]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Vescovi et al. 2012 [52]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Manfredi et al. 2011 [58]	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No

7. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática PRISMA avaliou os estudos referentes ao uso da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica como alternativas terapêuticas para o tratamento e seguimento de doentes portadores de osteonecrose após radioterapia ou medicações e encontrou resultados positivos em desfechos relativos ao manejo da dor, e cicatrização local da osteonecrose em doentes de alto risco. Em relação aos estudos que avaliaram a ON por uso de medicações, é interessante notar que, embora não tenhamos restringido nossa busca aos estudos apenas a osteonecrose por medicações antireabsortivas, não foram encontrados estudos avaliando ON relacionada medicação por nenhuma outra classe medicamentosa além desta. Portanto, restringimos nossa discussão a esta etiologia além da osteoradionecrose, ambas em maxilares. No Anexo 3 apresentamos o PRISMA Checklist desta revisão.

Os sintomas da ON mandibular impactam negativamente a qualidade de vida e produzem morbidade significativa de pacientes (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). O gerenciamento da ON mandibular é um desafio para dentistas, patologistas, oncologistas, enfermeiros e toda a equipe de saúde. Vários tratamentos de suporte têm sido sugeridos, incluindo a bioestimulação a laser e a oxigenoterapia hiperbárica, com resultados promissores desde os primeiros e pioneiros estudos de Merigo et al. (2006) e Vescovi et al. (2007, 2008). Nesse sentido nossa revisão da literatura encontrou resultados favoráveis da fototerapia adjuvante ao tratamento clínico e cirúrgico convencional ou associado ao Laser ablativo. Nossos resultados fornecem evidências desse efeito, particularmente quando a FBM é combinada a terapia medicamentosa, como nos estudos de Manfredi et al. (2011), Martins et al.(2012), ou combinada com procedimentos cirúrgicos/ablativos como nos estudos de Altay et al. (2014), Porcaro et al.(2015) e Rugani et al. (2010) , Atalay et al. (2011) e vários estudos de Vescovi et al.(2007, 2008, 2010, 2012a, 2012b, 2012c).

Em relação aos estudos de melhor qualidade, destacam-se os estudos de Scoletta et al. (2010), Martins et al. (2012), Favia et al. (2018) , Tenore et al.

(2020) Atalay et al. (2011) e os estudos de Vescovi et al. com amostras de mais de 100 pacientes e análise estatística dos resultados (2012a, 2012b, 2012c). Embora estes estudos não tenham sido randomizados, eles sugerem que a associação da FBM ao tratamento convencional cirúrgico, laser ablativo e/ou convencional clínico pode auxiliar na cicatrização das lesões e melhorar a dor aguda destes doentes. Além disso sugerem que estes pacientes, sempre que possível se beneficiam mais do tratamento cirúrgico do que exclusivamente clínico, ainda que a FBM melhore os resultados de ambos os protocolos. Apesar disso, não houve diferença estatística em todos os estudos quando cirurgia sozinha é comparada a cirurgia com FBM demonstrando que apesar da tendência de melhora, ainda não há evidência estatística completa de que a FBM pode melhorar os resultados do tratamento cirúrgico, a semelhança de sua ação nos doentes que realizaram o tratamento clínico com FBM.

Além disso, o estudo prospectivo de Scoletta et al (2010) foi o único estudo que avaliou o uso da PBM isoladamente como única medida terapêutica. Em todos os outros estudos a PBM foi associada como terapia adjuvante. Neste estudo, ao final do período de seguimento (28 dias após a PBM), 04 pacientes regrediram para o estágio zero da ON com diferença estatística nos valores de dor comparando-se o momento inicial e final para todos os doentes. Mas após 08 meses de seguimento sem nenhuma terapêutica, as lesões permaneceram estáveis ativas na maioria dos pacientes e em 03 pacientes surgiram novas lesões purulentas demonstrando que o tratamento previo com PBM não foi resolutive nas lesões e não foi capaz de proteger o tecido contra lesões futuras em pacientes de risco.

No entanto, tendo em vista a heterogeneidade de metodologias e resultados encontrados, não nos foi possível nesta revisão realizar uma avaliação quantitativa e estabelecer quais são os parâmetros dosimétricos da Terapia de FBM e da TFD mais promissoras.

Nos estudos que associaram procedimentos ablativos com o Laser de Alta intensidade, o diodo de escolha foi o Er:YAG, que tem excelente potencial para o tratamento de tecidos ósseos devido à sua alta afinidade e absorção por

água e hidroxiapatita. A combinação da ablação a laser Er:YAG e a bioestimulação FBM levou a cicatrização da mucosa e diminuição da carga microbiana, aliviando assim os sintomas do paciente e melhorando a qualidade de vida. Cirurgia minimamente invasiva, realizada sob anestesia local, pode efetuar a cicatrização completa da mucosa e reduzir a infecção bacteriana dos tecidos moles.

Embora em 09 dos 11 estudos que avaliaram a TFD de suporte no tratamento da ORN ou da BRONJ encontraram resultados positivos, devido ao número pequeno de pacientes, desenhos de estudo apenas como relatos de casos, sem metodologia comparada e sem homogeneidade nos protocolos terapêuticos, desfechos, tempo de seguimento, e ainda, sem avaliação quantitativa da ação antimicrobiana da TFD, não é possível afirmar que a TFD pode ser utilizada em associação ao tratamento da ORN ou ON. Em todos os relatos os pacientes utilizaram também antibióticoterapia associada, o que pode ter influenciado esses resultados. É interessante notar que os dois únicos estudos encontrados avaliando a osteoradionecrose foram o estudo de Magalhães et al. (2020) e o estudo de Ribeiro et al. (2018) que relataram casos com ORN e exposição óssea necrótica associada a fístula e exsudação purulenta em mandíbula por osteoradionecrose após RT por câncer de cabeça e pescoço tratados com TFD. Além da antibioticoterapia oral, e procedimento cirúrgico para remoção do tecido necrótico, os estudos avaliaram a associação adjuvante da TFD com a FBM. Após as sessões de aTFD + FBM não foram observadas recorrência de osteonecrose após 16 e 2 meses de acompanhamento respectivamente nos estudos.

Em relação aos parâmetros e dosimetria da terapia de FBM encontrada nos estudos houve extrema variabilidade. Analisando-se de maneira global os estudos de melhor qualidade (FAVIA et al., 2018; MARTINS et al., 2012; TENORE et al., 2020; VESCOVI et al., 2010, 2012a, 2012b, 2012c) e os relatos de série de caso com amostras maiores (NICA et al., 2021; TARTAROTI et al., 2020; TENORE et al., 2017), encontramos parâmetros descritos com grande variabilidade dentro do espectro:

- Comprimentos de onda 650 nm a 1064 nm;

- Modo contínuo ou pulsado;
- Energia de 2 J/cm^2 a 321 J/cm^2 , de 0,24 J por ponto a 577,4 J por tratamento.

Não foram mencionados outros parâmetros terapêuticos de aplicação na maioria dos estudos. Devido a imensa heterogeneidade dos parâmetros escolhidos não foi possível correlacionar os valores aos resultados de eficácia encontrados.

É importante ressaltar que tanto para PBM quanto para PDT não foram relatados eventos adversos. No entanto, o tempo de acompanhamento dos pacientes após o tratamento com PBM ou PDT variou muito entre os estudos, variando de dias a 24 meses. Portanto, não podemos inferir que os resultados encontrados, embora positivos no tratamento de lesões agudas ativas, tenham impacto positivo na prevenção de lesões a médio e longo prazo em pacientes de alto risco. Além disso, não foram encontrados estudos avaliando recorrência tumoral de médio e longo prazo, metástases ou sobrevida em estudos onde MRONJ ocorreu em pacientes com câncer, desfechos de grande importância para a população-alvo.

8. CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática PRISMA avaliou os estudos referentes ao uso da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica como alternativas terapêuticas para o tratamento e seguimento de doentes portadores de osteonecrose após radioterapia ou medicações e encontrou resultados positivos da FBM em desfechos relativos ao manejo da dor e cicatrização local em doentes de alto risco. Não encontramos estudos avaliando a ON por uso de corticosteroides. Também não encontramos estudos com o uso da FBM na ORN. Não encontramos também estudos avaliando o desfecho de qualidade de vida. Faltam também estudos randomizados controlados avaliando efeitos a médio prazo e estudos com a avaliação de desfechos quantitativos relativos à infecção no uso da TDF. Portanto as conclusões desta revisão aplicam-se apenas a portadores da ON por uso de medicações reabsortivas em doentes oncológicos e portadores de osteoporose para os desfechos de dor e cicatrização e que foram submetidos a protocolos de FBM. Em relação aos parâmetros e dosimetria da terapia de FBM e da TFD houve extrema variabilidade. Apesar de termos encontrados um número expressivo de estudos relatando a evolução de mais de 1000 pacientes, a baixa qualidade dos estudos faz com que estes resultados sejam avaliados com parcimônia. Além disso a variabilidade dos desenhos de estudo e dos protocolos terapêuticos apresentados impede que seja feita uma avaliação quantitativa dos resultados. Mais ainda, não foi possível identificar quais parâmetros terapêuticos ou momento de utilização é mais promissor tanto para a FBM quanto para a TFD. Os estudos sugerem que independentemente da etiologia, há uma tendência de melhores resultados no uso da FBM em casos de estadio da ON mais precoce, indicando que muito provavelmente a FBM deve ser indicada como tratamento adjuvante no início da ON. Mas esses dados precisam ser confirmados com RCTs de seguimento a médio prazo, intervenção precoce e comparações quantos aos momentos de intervenção.

Apesar disso, os estudos comparativos encontrados no tratamento da BRONJ com a FBM associada ao tratamento clínico convencional, cirúrgico convencional ou ablativo a Laser são promissores e apresentam excelentes

resultados. Além disso, não foram encontrados efeitos colaterais ou adversos à curto prazo.

Para pacientes portadores de osteoporose, esta revisão sugere que a FBM já pode ser aplicada a protocolos assistenciais como terapêutica adjuvante ao tratamento já estabelecido, sobretudo nos pacientes que não são elegíveis ao tratamento cirúrgico. Em relação a ON no doente oncológico os mesmos benefícios foram encontrados, mas faltam estudos RCTs com grandes amostras e avaliação de desfechos relacionados a evolução do câncer como sobrevida, recorrência e metastases, o que ainda não nos permite sugerir que a FBM já seja indicada em protocolos assistenciais para estes pacientes. Além disso, para pacientes portadores de ON (câncer ou osteoporose) elegíveis ao tratamento cirúrgico/ laser ablativo os resultados da FBM adjuvante também foram comparativamente melhores, sobretudo no desfecho da dor. Mas, uma vez que o tratamento cirúrgico com ou sem a FBM atinge a cicatrização total na maioria dos casos, comparações entre o tratamento ablativo isolado e o tratamento ablativo associado a FBM em RCTs de médio prazo com análise de custo benefício / custo efetividade, qualidade de vida e tempo de fechamento das lesões são urgentes. Uma vez também que mesmo os estudos comparativos aqui incluídos foram retrospectivos não randomizados e não deixam claro os critérios de alocação em cada um dos grupos estudados, esses resultados precisam ser confirmados com RCTs futuros com melhor rigor metodológico. Também não está claro se estes estudos avaliaram de maneira homogênea os pacientes em relação ao estágio da ON e se estes resultados podem ter sido influenciados por discrepâncias entre pacientes em relação a gravidade e estágio da doença.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHDI, H. S. et al. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 24, n. 1, p. 15, 6 mar. 2023.
- ALLEN, M. R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 497–508, nov. 2015.
- ALMEIDA, M. V. DA C. et al. Photodynamic Therapy as an adjunct in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 12, n. 1, p. e12–e12, 8 mar. 2021.
- ALROWIS, R. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. **The Saudi dental journal**, v. 34, n. 3, p. 202–210, mar. 2022.
- ALTAY, M. A. et al. Low-Level Laser Therapy Supported Surgical Treatment of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws: A Retrospective Analysis of 11 Cases. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 32, n. 8, p. 468–475, ago. 2014.
- ARAÚJO SANTOS, R.; LUZ SAMPAIO, N. L.; FONSECA AZOUBEL, M. C. Terapia fotodinâmica en el tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos: reporte de un caso. **Odontología Sanmarquina**, v. 24, n. 4, p. 373–379, 5 out. 2021.
- ASSOULINE-DAYAN, Y. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 32, n. 2, p. 94–124, out. 2002.
- ATALAY, B. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 6, p. 815–823, 2 nov. 2011.
- BADESCU, M. C. et al. Osteonecrosis of the Jaws in Patients with Hereditary Thrombophilia/Hypofibrinolysis—From Pathophysiology to Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 640, 7 jan. 2022.
- BANDEIRA, F.; OLIVEIRA, L. B. DE; BILEZIKIAN, J. P. Long-term consequences of osteoporosis therapy with denosumab. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 66, n. 5, p. 717–723, 16 nov. 2022.
- BENOV, L. Photodynamic Therapy: Current Status and Future Directions. **Medical Principles and Practice**, v. 24, n. Suppl. 1, p. 14–28, 2015. BOSTON, B. et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: A disease of significant importance for older patients. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 71, n. 8, p. 2640–2652, 24 ago. 2023.

CHENG, K. et al. Mechanisms and Pathways of Pain Photobiomodulation: A Narrative Review. **The Journal of Pain**, v. 22, n. 7, p. 763–777, jul. 2021.

CHENG, W. et al. Progress in Photobiomodulation for Bone Fractures: A Narrative Review. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 38, n. 5, p. 260–271, 1 maio 2020.

CLARKE, B. Normal Bone Anatomy and Physiology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. Supplement_3, p. S131–S139, nov. 2008.

CRUESS, R. L. Osteonecrosis of bone. Current concepts as to etiology and pathogenesis. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 208, p. 30–9, jul. 1986.

DE ALENCAR FONSECA SANTOS, J. et al. Effects of Low- Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 36, n. 6, p. 298–304, jun. 2018.

DE CASTRO, M. S. et al. Photodynamically dealing with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Successful case reports. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 16, p. 72–75, dez. 2016.

DE OLIVEIRA, S. V. et al. Efficacy of photobiomodulation therapy on healing of ionizing irradiated bone: a systematic review of in vivo animal studies. **Lasers in Medical Science**, v. 37, n. 9, p. 3379–3392, 4 out. 2022.

DEL PILAR RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, M. et al. The Effectiveness of the Low-Level Laser, Antibiotic and Surgical Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case Report. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 98–103, 18 jan. 2020.

DJ, S.; LEFEVRE, F.; ARONSON, N. **Wound-healing technologies: low-level laser and vacuum-assisted closure**. Agency for Healthcare Research and Quality: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2004.

DOMPE, C. et al. Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1724, 3 jun. 2020.

DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 9, p. 1032–1045, set. 2008.

FARZAN, A.; KHALEGHI, K.; PIRAYESH, Z. Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Formation in Rapid Palatal Expansion: A Systematic Review. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 13, n. 1, p. e13–e13, 23 mar. 2022. - FAVIA, G. et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non surgical treatment? **Oral Diseases**, v. 24, n. 1–2, p. 238–242, 26 mar. 2018.

FLORENCIO DE CARVALHO, E. L. et al. The Use of Photodynamic Therapy (Pdt) in Osteoradionecrosis of the Maxilla in a Patient in Palliative Care – A Case

Report in the Northeastern Countryside of Brazil. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 56, n. 6, p. e81–e82, dez. 2018.

FORNAINI C et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. **Laser Therapy**, p. 223–237, 2017.

GARCÍA-CASTELLANO, J. M.; DÍAZ-HERRERA, P.; MORCUENDE, J. A. Is bone a target-tissue for the nervous system? New advances on the understanding of their interactions. **The Iowa orthopaedic journal**, v. 20, p. 49–58, 2000.

GHORBANI. Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview. **LASER THERAPY**, v. 27, n. 4, p. 293–302, 28 dez. 2018.

GOODMAN, S. B. Osteonecrosis: Overview of New Paradigms in the Etiology and Treatment. **Instructional course lectures**, v. 69, p. 103–110, 2020.

GOVAERTS, D. et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. **Bone**, v. 141, p. 115676, dez. 2020.

GUNTUR, A. R.; ROSEN, C. J. Bone as an endocrine organ. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 18, n. 5, p. 758–62, 2012.

HADJIDAKIS, D. J.; ANDROULAKIS, I. I. Bone Remodeling. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, n. 1, p. 385–396, 31 dez. 2006.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 94, n. 2, p. 199–212, 19 mar. 2018.

HAMBLIN, M. R.; HASAN, T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 3, n. 5, p. 436–450, 1 maio 2004.

HEGGENDORN, F. L. et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. **Special Care in Dentistry**, v. 36, n. 1, p. 43–47, 24 jan. 2016.

HINES, J. T. et al. Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 24, 2021.

JAMALPOUR, M. R. et al. Complementarity of surgical therapy, photobiomodulation, A-PRF and L- PRF for management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): an animal study. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, p. 241, 18 dez. 2022.

JENKINS, P. A.; CARROLL, J. D. How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory

Studies. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, n. 12, p. 785–787, dez. 2011.

KALITA, F. et al. Osteonecrosis of the Jaws: An Update and Review of Literature. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 22, n. 2, p. 344–351, 5 jun. 2023.

KASHIWAGI, S. et al. Photobiomodulation and nitric oxide signaling. **Nitric Oxide**, v. 130, p. 58–68, jan. 2023.

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 47, 14 dez. 2021.

KESSEL, D. Photodynamic Therapy: A Brief History. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 10, p. 1581, 2 out. 2019.

KHORSANDI, K. et al. Accelerating skin regeneration and wound healing by controlled ROS from photodynamic treatment. **Inflammation and Regeneration**, v. 42, n. 1, p. 40, 4 out. 2022.

KIM, J.-M. et al. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 2073, 10 set. 2020.

KOLARIKOVA, M. et al. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. **Medicinal Research Reviews**, v. 43, n. 4, p. 717–774, 9 jul. 2023.

KONARSKI, W. et al. Osteonecrosis Related to Steroid and Alcohol Use—An Update on Pathogenesis. **Healthcare**, v. 11, n. 13, p. 1846, 26 jun. 2023.

KUMAR, V.; SINHA, R. K. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: An Update. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 13, n. 4, p. 386–93, dez. 2014.

KUROSHIMA, S. et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. **genesis**, v. 60, n. 8–9, 15 set. 2022.

LAFFORGUE, P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. **Joint bone spine**, v. 73, n. 5, p. 500–7, out. 2006.

LEE, C.-N. et al. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 5195, 8 nov. 2020.

LI, C. X. et al. An umbrella review exploring the effect of radiotherapy for head and neck cancer patients on the frequency of jaws osteoradionecrosis. **Cancer/Radiothérapie**, v. 27, n. 5, p. 434–446, set. 2023.

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**, v. 58, n. 3, p. 256–267, abr. 2020.

- LI, Y. et al. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state-of-the-art review. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 566, 6 dez. 2022.
- LIEBERT, A. et al. Photophysical Mechanisms of Photobiomodulation Therapy as Precision Medicine. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 237, 17 jan. 2023.
- LIPKO, N. B. Photobiomodulation: Evolution and Adaptation. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 40, n. 4, p. 213–233, 1 abr. 2022.
- LONČAR BRZAK, B. et al. Osteonecrosis of the Jaw. **Dentistry Journal**, v. 11, n. 1, p. 23, 9 jan. 2023.
- MAGALHÃES, I. A. et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy as adjunct in the treatment and prevention of osteoradionecrosis of the jaws: A case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 31, p. 101959, set. 2020.
- MALIZOS, K. N. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. **European journal of radiology**, v. 63, n. 1, p. 16–28, jul. 2007.
- MALLYA, S. M.; TETRADIS, S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. **Radiologic Clinics of North America**, v. 56, n. 1, p. 77–89, jan. 2018.
- MANFREDI, M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 3, p. 277–284, mar. 2011.
- MARTINS, M. A. T. et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. **Oral Oncology**, v. 48, n. 1, p. 79–84, jan. 2012.
- MERIGO, E. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. **ACTA BIOMED**, p. 109–117, 2006.
- MERIGO, E. et al. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 92–100, 20 mar. 2018.
- MESTER, A.; MESTER, A. The History of Photobiomodulation: Endre Mester (1903–1984). **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 35, n. 8, p. 393–394, ago. 2017.
- MIGLIORATI, C. A. Oral Complications in Cancer Patients-Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **Frontiers in oral health**, v. 3, p. 866871, 2022.
- MINAMISAKO, M. C. et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. **Case Reports in Dentistry**, v. 2016, p. 1–4, 2016.

- MOMESSO, G. A. C. et al. Successful Use of Lower-Level Laser Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 8, n. 4, p. 201–203, 27 set. 2017.
- MONTEIRO, L. et al. Photobiomodulation laser therapy in a Lenvatinib-related osteonecrosis of the jaw: A case report. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, p. e626–e629, 2021.
- MOOLA S et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Em: **JBIManual for Evidence Synthesis**. [s.l.] JBI, 2020.
- MORAES, M. B. et al. Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates - Clinical case. **Brazilian Dental Science**, v. 19, n. 1, p. 129–134, 7 mar. 2016.
- MOTTA, F. et al. Steroid-induced osteonecrosis. **Journal of Translational Autoimmunity**, v. 5, p. 100168, 2022.
- MOYA-ANGELER, J. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. **World Journal of Orthopedics**, v. 6, n. 8, p. 590, 2015.
- MUNN, Z. et al. Methodological quality of case series studies. **JBIM Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, 23 set. 2019.
- NETO, F. C. J. et al. Effects of photobiomodulation in the treatment of fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Lasers in Medical Science**, v. 35, n. 3, p. 513–522, 13 abr. 2020.
- NICA, D. F. et al. Complementarity of Photo-Biomodulation, Surgical Treatment, and Antibiotherapy for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). **Medicina**, v. 57, n. 2, p. 145, 5 fev. 2021.
- NIEDŹWIEDZKI, T.; FILIPOWSKA, J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 55, n. 2, p. R23–R36, out. 2015.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.
- PACHECO, J. A. et al. aPDT associated with sequestrectomy in the treatment of osteonecrosis in cancer patients with metastasis: Case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 98, p. 107487, set. 2022.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021.
- PAVELKA, K. Osteonecrosis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 14, n. 2, p. 399–414, jun. 2000.
- PEARL, M. C.; MONT, M. A.; SCUDERI, G. R. Osteonecrosis of the Knee. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 53, n. 4, p. 377–392, out. 2022.
- POLI, P. P.; SOUZA, F. Á.; MAIORANA, C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the

jaws: A case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 23, p. 99– 101, set. 2018.

PORCARO, G. et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 119, n. 1, p. e6–e12, jan. 2015.

RIBEIRO, G. H. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, n. 0, 21 maio 2018.

RODRIGUEZ, A. C. et al. Low level laser therapy as coadjuvant in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a pilot study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, p. 103, maio 2019.

ROLLASON, V. et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 2, 26 fev. 2016.

ROMEO, U. et al. Observation of Pain Control in Patients with Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis Using Low Level Laser Therapy: Preliminary Results. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, n. 7, p. 447–452, jul. 2011.

ROSALES, H. D. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients—A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 4, p. 1416, 10 fev. 2023.

RUCCI, N. Molecular biology of bone remodelling. **Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, v. 5, n. 1, p. 49–56, jan. 2008.

RUGANI, P. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 110, n. 6, p. e1–e6, dez. 2010.

RUGANI P; TRUSCHNEGG A. Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: Literature Review and Case Series. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, 2013.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, out. 2014a.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, out. 2014b.

RUGGIERO, S. L. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 479–487, nov. 2015.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 80, n. 5, p. 920–943, maio 2022.

SCHNEIDER, W. L.; HAILEY, D. **Low level laser therapy for wound healing**. Institute of Health Economics: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR), 1999. Disponível em: <<http://www.ihe.ca/advanced-search/low-level-laser-therapy-for-wound-healing>>.

SCHROTER, G. T. et al. Osteoradionecrosis treatment in head and neck cancer patients: An overview of systematic reviews. **Special Care in Dentistry**, 3 ago. 2023.

SCOLETTA, M. et al. Effect of Low- Level Laser Irradiation on Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Preliminary Results of a Prospective Study. **Photomedicine and Laser Surgery**, p. 179–184, 2010.

SHAH, K. N. et al. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. **Current reviews in musculoskeletal medicine**, v. 8, n. 3, p. 201–9, set. 2015.

SOMAY, E. et al. Assessment of the Impact of Osteoradionecrosis on Quality-of-Life Measures in Patients with Head and Neck Cancer. Em: **Advancements in Cancer Research**. [s.l.] Exon Publications, 2023. p. 41–56.

TARTAROTI, N. C. et al. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long- term follow-up. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 29, p. 101651, mar. 2020.

TENORE, G. et al. Supportive pain management with super-pulsed low-level laser therapy of patients with medication related osteonecrosis of the jaw: clinical trial. **Senses Sci**, v. 14, p. 386–394, 2017.

TENORE, G. et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3505, 29 out. 2020.

TORRES, A. A. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Low-Level Laser Therapy as Adjuvant Treatment: A Case Report. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 11, n. 4, p. 497–499, 3 out. 2020.

TUFANARU C et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. Em: **JBIManual for Evidence Synthesis**. [s.l.] JBI, 2020.

VELENTE NA; ANDREANA S. A Combined Treatment for a Case of Peri-Implant Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of the International Academy of Periodontology**, p. 32–37, 2018.

VESCOVI, P. et al. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 8, p. 628–632, dez. 2007.

VESCOVI, P. et al. Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 1, p. 37–46, fev. 2008.

VESCOVI, P. et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers in Medical Science**, v. 25, n. 1, p. 101–113, 19 jan. 2010.

VESCOVI, P. et al. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. **Journal of Osteoporosis**, v. 2012, p. 1–8, 2012a.

VESCOVI, P. et al. Early Surgical Laser-Assisted Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Retrospective Analysis of 101 Treated Sites with Long-Term Follow-Up. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 30, n. 1, p. 5–13, -jan. 2012b.

VESCOVI, P. et al. Bisphosphonates related osteonecrosis- of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single centre experience with 151 patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 41, n. 3, p. 214–221, 30 mar. 2012c.

WEBER, J. B. B.; CAMILOTTI, R. S.; PONTE, M. E. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 6, p. 1261–1272, 30 ago. 2016.

ZHANG, J. et al. The impact of the intestinal microbiome on bone health. **Intractable & rare diseases research**, v. 7, n. 3, p. 148–155, ago. 2018.

10. ANEXOS

ANEXO I – ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED

("Osteonecrosis"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh] OR "Necrosis"[Mesh] OR "Femur Head Necrosis"[Mesh] OR ("Medication-related osteonecrosis" OR vascular necrosis OR bone necrosis OR necrosis OR Bone Necroses OR Osteonecroses OR Avascular Necrosis of Bone OR Kienbock Disease OR Aseptic Necrosis of Bone OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Femur Head Necrosis OR Osteoradionecrosis) AND ("Lasers"[Mesh] OR "Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR photobiomodulation OR Laser therapy OR "Photochemotherapy"[Mesh] OR photodynamic therapy OR Light Therapy OR PDT)

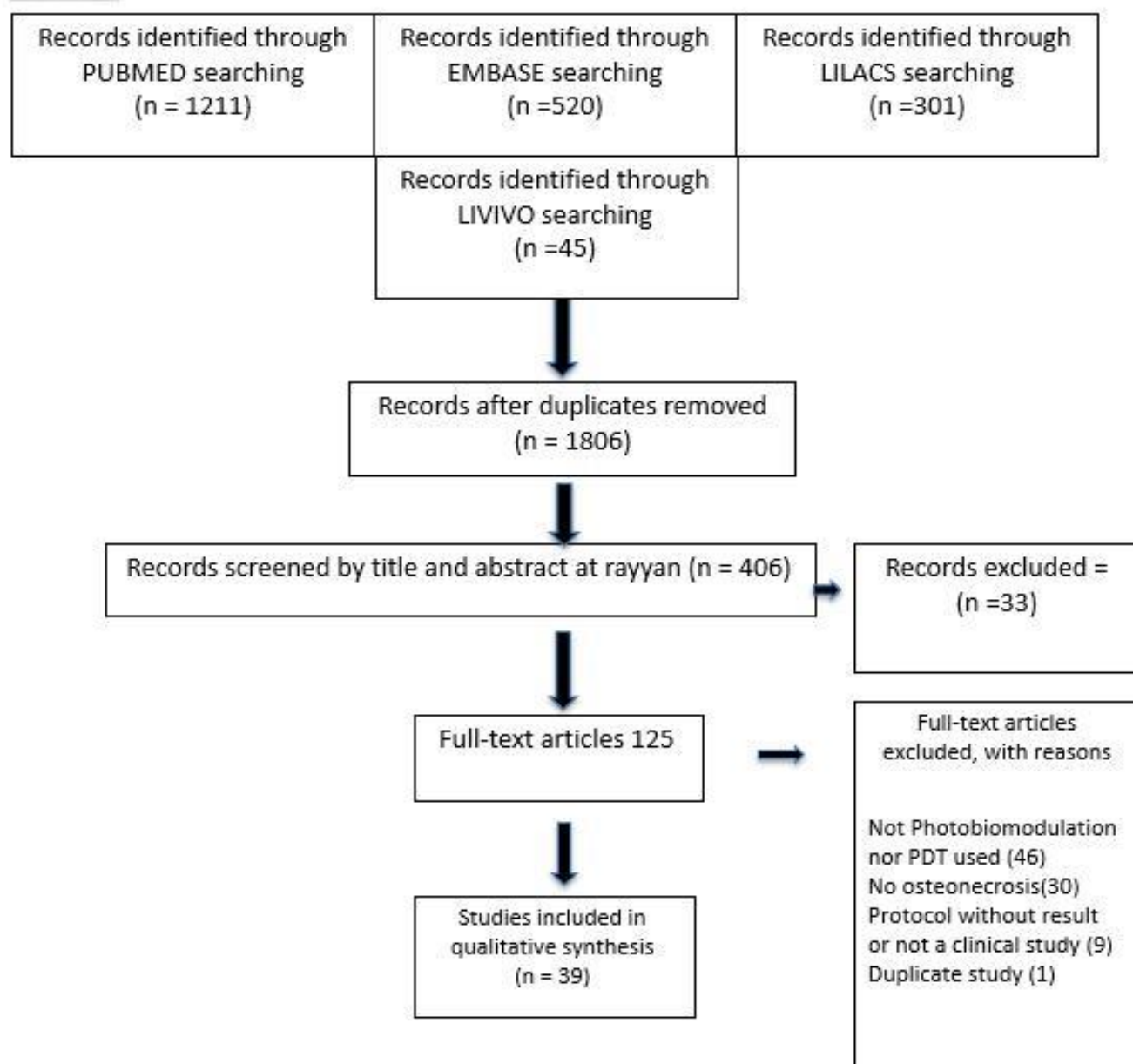
EMBASE, LILACS and LIVIVO

(bone necrosis OR osteonecrosis) AND (laser OR photobiomodulation OR photodynamic)

ANEXO II – PRISMA FLOW



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(8): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

ANEXO III - PRISMA CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	14
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	07
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	14-28
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	29
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	30-31
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	32
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	ANEXO 1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32-33
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	33
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	31-32
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	31-32
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	32

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	32-33
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	31-33
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	31-33
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	33
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	32-33
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	33
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	33
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	31-33
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	31-33
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	34
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	34-35
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	35 and Tables
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	35-41 and Tables
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	35-41 and Tables
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	35-41 and Tables
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	35-41 and Tables

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	35-41 and Tables
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	35-41 and Tables
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	35-41 and Tables
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	69
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	69-72
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	69-72
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	71-72
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	30
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	30
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	30
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	NA
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA