

FOTOBIMODULAÇÃO COMO ALTERNATIVA PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

TALISSA IURKO MARTINS PEREIRA,
THAMISA MARTINS SECCHI,
PATRÍCIA FERNANDES DE ARAÚJO,
THAYSA LUANY PACHECO OLIVEIRA,
JULIANA TOMAZ SGANZERLA.

• **RESUMO** - Necrose óssea é uma consequência indesejada no tratamento de pacientes que são submetidos à radiação (osteoradionecrose) ou tratamentos com bisfosfonatos e medicações reabsortivas (osteonecrose). Apesar de ambas serem largamente estudadas na literatura, ainda representa uma complicação bucal de terapias sistêmicas de difícil controle e resolução. **Metodologia:** Os estudos clínicos apontam pra diversas formas de tratamento, porém nenhuma ainda demonstrou ser totalmente efetiva. **Resultados e Discussão:** A fotobimodulação consiste em um método alternativo, conservador e de baixo custo, que se comprovado, poderia ser de grande valia para o tratamento dos pacientes com necroses ósseas nos ossos gnáticos, no entanto a falta de padronização dos protocolos gera dificuldades de interpretação e aplicabilidade dos resultados, ainda muito divergentes. **Conclusão:** Neste trabalho, visou-se discutir os estudos em modelo animal que utilizaram fotobimodulação como o principal tratamento para osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos.

PALAVRAS-CHAVE - Osteonecrose; Fotobimodulação; Modelo Animal.

I. INTRODUÇÃO

A necrose óssea é o resultado de fatores que interferem na irrigação sanguínea e/ou na renovação óssea. Quando ocorre nos ossos gnáticos, as principais causas são a radiação ou o uso de bisfosfonatos. A morte de um segmento ósseo é denominada de osteonecrose, quando associada à radiação por tratamentos de tumores malignos, passa a se chamar osteoradionecrose. Já quando o paciente faz uso de agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos, denomina-se osteonecrose associada aos bisfosfonatos [1].

A osteoradionecrose é o efeito mais grave da radioterapia na região de cabeça e pescoço. Gerada pela ausência de novos osteoblastos e pela produção excessiva de miofibroblastos. Essa combinação provoca a redução da estrutura óssea na área irradiada e consequentemente a necrose óssea da região [2].

Em situações de normalidade os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção durante o processo de remodelação óssea, posteriormente o osso absorvido é substituído por um novo tecido ósseo, gerado por osteoblastos. Já na osteonecrose causado pelo uso de bisfosfonatos, o uso de medicações anti-reabsortivas causa ausência de diferenciação e função dos osteoclastos, o que provoca a diminuição da reabsorção e

remodelação óssea. Essas drogas são usadas com frequência para o tratamento de osteoporose e câncer no sistema esquelético, além do controle e prevenção de metástases pra diversos tipos de neoplasias malignas, como câncer de próstata e de mama, exatamente pelas suas propriedades anti-reabsortivas [3].

Entre os sinais e sintomas da osteonecrose está a presença de exposições ósseas por no mínimo oito semanas, podendo agravar-se com a presença de fístulas, secreção purulenta, parestesia, dor, fraturas mandibulares e perda de dentes [4]. Apesar dos medicamentos anti-reabsortivos provocarem alterações na composição óssea, há fatores de risco que estão associados à osteonecrose, como os tratamentos dentários invasivos (exodontias, implantes, cirurgias apicais e periodontais) [5].

A possibilidade de diminuir ou extinguir as chances do surgimento da osteonecrose se dá pela consulta com cirurgião-dentista previamente a terapia com bisfosfonatos. Com foco em remover infecções dentárias que o paciente possa apresentar, dentes que possuem indicação de exodontia e diminuição da profundidade de bolsas periodontais, por exemplo [6].

Opta-se também pela indicação de profilaxia antibiótica

para aqueles pacientes que são submetidos à terapia com bisfosfonatos por um longo período e que necessitam passar por algum procedimento dentário invasivo, principalmente extrações de algum elemento dental. Apesar de ser utilizado como opção para diminuir as chances de surgimento de osteonecrose, essa escolha pode falhar [7].

Quanto aos exames de imagem utilizados comumente para avaliação da osteonecrose, estão a radiografia panorâmica, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia óssea. Porém a modalidade padrão para efetiva avaliação é a tomografia [8].

Há opções viáveis de tratamento para esta patologia, porém, o estágio da doença definirá qual o segmento para cada caso. Afinal, existem pacientes que por estarem debilitados não poderá ser indicada uma terapia mais agressiva como tratamento, visando à estabilidade da expectativa de vida do indivíduo. Os tratamentos da osteonecrose podem ser divididos em não cirúrgicos e cirúrgicos [9]. Para o tratamento cirúrgico pode-se optar por debridamento ósseo, sequestrectomia ou terapia mais agressiva com ressecções cirúrgicas e reconstrução óssea da mandíbula, quando for necessário. Já a terapia não cirúrgica possui como opções de tratamento a antibioticoterapia sistêmica, também associada à oxigenoterapia hiperbárica, terapia tópica de ozônio e fotobiomodulação [9].

A fotobiomodulação é capaz de modular o metabolismo dos osteoblastos humanos, aumentando sua proliferação e diferenciação. Além de seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, promove a formação óssea e a cicatrização dos tecidos moles e possui propriedades que auxiliam na reparação tecidual. Os efeitos também incluem a síntese de colágeno e resistência à tração, o que favorece a resolução do processo inflamatório e diminui o tempo de cicatrização e a dimensão da ferida [10].

Sua capacidade de modulação do metabolismo celular, melhora a cicatrização de feridas e promove analgesia. Isso acontece devido seu efeito bioestimulante, que expande a matriz óssea orgânica e aumenta o índice de osteoblastos, estimulando sua proliferação e diferenciação. Além dos efeitos citados, o laser é um método não invasivo com efeitos antibacterianos e pró-angiogênicos em tecidos moles e duros [11].

Com o objetivo de levantar subsídios científicos e hipóteses que servirão para nortear um estudo experimental, realizou-se uma revisão integrativa da literatura acerca do uso da fotobiomodulação para tratamento de osteonecrose de mandíbula induzida por bifosfonato em modelos animais.

II. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura abordando a fotobiomodulação como alternativa para osteonecrose dos maxilares onde foram analisados artigos científicos que puderam ser obtidos na base de dados Us National Library of Medicine/National Institutes of Health (Pubmed). Foram utilizados os descritores *rats*, *osteonecrosis*, *bisphosphonates*, *photobiomodulation*, *low intensity laser therapy*, *photodyna-*

mic therapy, todos indexados no vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A osteonecrose possui um histórico de muito estudo em busca de novas atualizações, principalmente sobre os tratamentos possíveis e sua etiologia. Apesar da limitação encontrada na descrição de sintomatologia dolorosa, isso pode ser considerada uma limitação pequena quando comparada com as restrições de estudos em humanos [12]. O estudo em ratos tem se tornado comum, pois além das limitações serem pouquíssimas, o preço é viável e há facilidade de criar, encontrar e mantê-los [13]. Outro aspecto benéfico é a possibilidade de investigação da osteonecrose desde a sua etiopatologia, fatores de risco, prevenção até as opções de tratamento [13].

Após a leitura inicial dos títulos e resumos, 26 artigos se enquadraram dentro do objetivo do estudo. Em seguida, realizou-se a leitura dos artigos completos, e foram selecionados 19 artigos para embasamento desta revisão integrativa, sendo utilizados 5 estudos para a análise metodológica por apresentarem informações suficientes para reprodutibilidade do estudo. A metodologia dos estudos incluídos na análise está resumida na Tabela 1 (Próxima página).

A. ÁCIDO ZOLEDRÔNICO E OSTEONECROSE EM MODELO ANIMAL

O zoledronato ou ácido zoledrônico é um dos medicamentos utilizados em estudos da osteonecrose em modelo animal. Pertencendo a classe de bisfosfonatos, é um potente inibidor da função osteoclástica, utilizado principalmente no tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa [14]. A escolha dessa medicação para indução da osteonecrose em ratos durante experimentos é devido a sua potência e associação ao maior risco de provocar necrose óssea [13]–[15].

Zandi et al [13] desenvolveram um protocolo através de uma investigação utilizando zoledronato onde concluiu que a osteonecrose pode ser desenvolvida em ratos após quatro injeções intraperitoneais semanais de 0,06 mg/kg de zoledronato, no mínimo quatro semanas após a extração do dente.

Silva et al [15] estudaram através de modelo animal a hipótese de que o ácido zoledrônico geraria mudanças ósseas microtomográficas antes mesmo da extração dentária. Hipótese que foi confirmada no final do estudo, após exames e acompanhamento dos animais. Evidências adquiridas nesses estudos propiciam uma melhor compreensão sobre a patogênese da osteonecrose, o que consequentemente abrange o campo de estudo para os possíveis tratamentos.

B. EFEITO DA FOTBIOMODULAÇÃO SOBRE O TECIDO ÓSSEO APÓS INDUÇÃO DE OSTEONECROSE EM MODELO ANIMAL

Mergoni et al [16] analisaram a expressão alveolar de osteopontina e osteocalcina oito dias após exodontia e demonstraram que houve uma expressão significativa de osteocalcina

Tabela 1. Metodologia dos estudos sobre o efeito da fotobiomodulação em ratos com osteonecrose induzida por Ácido Zoledrônicos.

Estudo (Ano)	Protocolo Fotobiomodulação	Grupo de Comparação	Dose e Tempo De uso do Ácido Zoledrônico
Weber (2017) [21]	A cada 24 horas por 15 dias	I: veículo (NaCl 0,9%) II: ácido zoledrônico e dexametasona (1mg/kg) III: ácido zoledrônico, dexametasona (1mg/kg) e fotobiomodulação IV: ácido zoledrônico, dexametasona (1mg/kg) e fotobiomodulação	7,5 mg/kg a cada 7 dias por 5 semanas
Mergoni (2015) [16]	Dias 0, 2, 4 e 6 após exodontia	I: solução salina II: solução salina e fotobiomodulação III: ácido fotobiomodulação III: ácido zoledrônico e dexametasona (1mg/kg) IV: ácido zoledrônico, dexametasona (1mg/kg) e fotobiomodulação	0,1mg/Kg três vezes por semana durante 10 semanas
Statkiewicz (2017) [17]	Dias 0, 2 e 4 após exodontia	I: veículo (NaCl 0,9%) II: veículo (NaCl 0,9%) e fotobiomodulação III: ácido zoledrônico IV: ácido zoledrônico e fotobiomodulação	100 mg/kg a cada 2 dias por 7 semanas
Sarkarat (2019) [18]	Dia 0 e semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 após exodontia	I: sem tratamento II: fotobiomodulação	0,04 mg duas vezes por semana durante 5 semanas
Ervolino (2019) [19]	Dias 0, 2 e 4 após exodontia	I: veículo (NaCl 0,9%) II: veículo (NaCl 0,9%) e fotobiomodulação III: ácido zoledrônico IV: ácido zoledrônico e fotobiomodulação	7,5 mg/kg a cada 7 dias por 5 semanas

nos grupos tratados com fotobiomodulação. Esse resultado levou os autores a concluir que a fotobiomodulação pode ser considerada uma maneira de propiciar melhoria no quadro de osteonecrose.

Statkiewicz et al [17] analisaram 28 ratas distribuídas em quatro grupos experimentais, concluindo que a fotobiomodulação foi capaz de estimular o reparo dos tecidos após a extração, diminuindo os prejuízos causados pelo zoledronato.

Sarkarat et al [18] promoveram um estudo com 20 ratos que foram divididos em dois grupos, sendo um grupo controle e um grupo experimental. Os dois grupos receberam ácido zoledrônico duas vezes por semana durante 5 semanas. Duas semanas depois foi realizada a exodontia de um dos primeiros molares dos animais. Posteriormente o grupo expe-

rimental recebeu sessões de terapia fotodinâmica. A terapia empregada foi considerada eficaz clínica e histologicamente, pois diminuiu consideravelmente a inflamação, conseguiu manter uma porcentagem maior de osso vivo e menor de osso necrótico, além de neovascularização, que pode ser observada no grupo experimental.

Ervolino et al [19] formularam um estudo onde visou avaliar a ação de terapia fotodinâmica em ratos subdivididos em 4 grupos. O primeiro grupo (G1) foi submetido somente à aplicação de veículo (solução de cloreto de sódio), no segundo grupo (G2) foi aplicado veículo e terapia fotodinâmica, já no terceiro grupo (G3) foi injetado zoledronato e o quarto grupo (G4) além do zoledronato foi utilizado à

terapia fotodinâmica. Um dia antes do início do tratamento com a medicação colocou-se um fio de algodão do redor do primeiro molar inferior esquerdo, na intenção de provocar periodontite experimental. Ao concluir o estudo, os autores afirmaram que nos grupos submetidos à terapia fotodinâmica pode-se observar uma melhora no processo de reparo tecidual e menor ocorrência de osteonecrose [19].

Os tratamentos para pacientes com diagnóstico estabelecido de osteonecrose possuem como objetivos principais a eliminação da dor, controle de infecções em tecidos duros e moles, e diminuir o avanço ou surgimento de necrose [20]. É viável citar a fotobiomodulação como uma das formas de abordagem terapêutica e preventiva, pela sua facilidade de uso e seus benefícios sobre o tecido ósseo, além da melhoria em cicatrização de lesões em tecidos moles e alívio de dor. Tais características têm sido desejáveis no tratamento de osteonecrose [21].

A análise histológica das lesões de osteonecrose demonstra osso necrótico, com perda de osso lamelar, ausência de canais de Havers, supressão de vasos sanguíneos e infiltrado misto de linfócitos / células plasmáticas. Ainda, podem apresentar patógenos como *Candida albicans* ou *Actinomyces*. Em contrapartida, a fotobiomodulação aparentemente ativa o sistema linfático, possui efeitos nos macrófagos, linfócitos, células endoteliais, células epiteliais, queratinócitos e proliferação de fibroblastos, o que auxilia na modulação do processo inflamatório e pode favorecer o reparo ósseo e tecidual [21].

Com sua ação antimicrobiana, bactericida, bioestimulante de osteoblastos e a ausência de efeitos colaterais adversos, a terapia fotobiomoduladora mostra-se promissora no tratamento de osteonecrose, porém é necessária a formulação de um protocolo para sua aplicação e estudos que guiem sua utilização [18], [19].

IV. CONCLUSÃO

Tratamentos que utilizam bisfosfonatos como principal medicação pode acarretar consequências graves ao paciente, a osteonecrose. A fotobiomodulação surge como uma opção extremamente útil para agregar ao tratamento da osteonecrose. Nos estudos realizados em animais, a fotobiomodulação provou ser uma aliada promissora para solucionar e prevenir o quadro de osteonecrose. No entanto, apesar de esses benefícios terem sido comprovados em modelos animais, é preciso que estudos definam um protocolo da utilização desta terapia em seres humanos.

Referências

[1] Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grandó LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018; 84:102–8.

[2] Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology*. 2016; 11:101.

[3] He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral Science*. 2020;12: 30.

[4] Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates

therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jul 1;18 (4):e680-5.

[5] Song M. Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review. *Restor Dent Endod*. 2019 Nov;44(4):e42.

[6] Sarkar F, Modarresi A, Cbiniforusb N, Yazdanparast L, Rakhsban V. Efficacy of photodynamic therapy in minimizing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws after dental extraction: a preliminary animal study. *J Oral Maxillofac Surg* 77:307-314, 2019.

[7] Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Elsevier Inc*. 2018; 120 (2019) 101-113.

[8] Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, et al. CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2018.

[9] Albanese M, Zotti F, Capocasale G, Bonetti S, Lonardi F, Nocini PF. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6:512–518.

[10] Rodríguez-Sánchez MDP, Statkiewicz C, Mello-Neto JM, Toro LF, Bassi APF, Garcia VG, et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: a case report. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(1):98-103.

[11] Momesso GAC, Souza Batista FR, Sousa CA, Lima VN, Polo TOB, Hassumi JS, et al. Successful use of lower-level laser therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Lasers Med Sci*. 2017;8(4):210-203.

[12] Curra C, Cardoso CL, Júnior OF, Curi MM, Matsumoto MA, Cavenago BC, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Introduction of a new modified experimental model. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2016;31 (5):308-313.

[13] Zandi M, Dehghan A, Malekzadeh H, Janbaz P, Ghadermazi K, Amini P. Introducing a protocol to create bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rat animal model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44 (2016) 271 – 278.

[14] Dodson TB. Intravenous Bisphosphonate Therapy and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 67:44-52, 2009, Suppl 1.

[15] Vilarinho JLP, Ferrare N, Moreira AMR, Moura HF, Acevedo AC, Chaves SB, et al. Early bony changes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rats: a longitudinal in vivo study. *Archives of Oral Biology*. 2017; 82, 79-85.

[16] Mergoni G, Vescovi P, Sala R, Merigo E, Passerini P, Maestri R, et al. The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. *Support Care Cancer*. 2015.

[17] Statkiewicz C, Toro LF, MelloNeto JM, Sá DP, Casatti CA, Issa JPM, et al. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *Journal of Photochemistry Photobiology, B: Biology*, 2017.

[18] Sarkar F, Modarresi A, Cbiniforusb N, Yazdanparast L, Rakhsban V. Efficacy of photodynamic therapy in minimizing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws after dental extraction: a preliminary animal study. *J Oral Maxillofac Surg* 77:307-314, 2019.

[19] Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Elsevier Inc*. 2018; 120 (2019) 101-113.

[20] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-1956, 2014.

[21] Weber JBB, Camilotti RS, Jasper J, Casagrande LCO, Maito FLDM. Effect of low-level laser therapy on tissue repair after dental extraction in rats administered zoledronic acid and dexamethasone. *J Biomed. Opt*. 22(5), 058001 (2017).

[22] Andriola FO, Ceriotti RF, Paris MF, Baraldi CEE, Freddo AL. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental dos pacientes atendidos no ambulatório de exodontia da FO-UFRGS e a efetividade dos atendimentos realizados. *Revista Aodontol*. 2015;51(2):104-115.



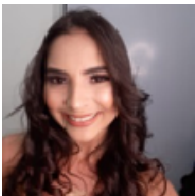
TALISSA IURKO MARTINS PEREIRA

Graduada em Odontologia pela Universidade de Gurupi - UNIRG.



THAMISA MARTINS SECCHI

Graduada do curso de Odontologia da Universidade de Gurupi- UNIRG. Bolsista de Iniciação Científica – PIBIC/UNIR.



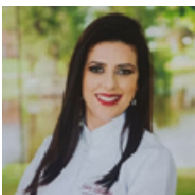
PATRÍCIA FERNANDES DE ARAÚJO

Graduada do curso de Odontologia pela Universidade de Gurupi- UNIRG. Aluna de Iniciação Científica – PIVIC/UNIRG.



THAYSA LUANY PACHECO OLIVEIRA

Graduada do curso de Odontologia pela Universidade de Gurupi- UNIRG. Aluna de Iniciação Científica – PIVIC/UNIRG.



JULIANA TOMAZ SGANZERLA

Cirurgiã-Dentista, Mestre em Estomatologia. Doutoranda em Odontologia. Docente da Universidade de Gurupi-UNIRG.

...

...