

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL: MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA
BUCOMAXILOFACIAL**

**EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NO REPARO TECIDUAL
PÓS EXODONTIA EM RATOS SUBMETIDOS A TERAPIA COM ÁCIDO
ZOLEDRÔNICO E DEXAMETASONA**

***EFFECT OF LOW LEVEL LASER THERAPY ON TISSUE REPAIR POST TEETH
EXTRACTION IN RATS SUBMITTED TO ZOLEDRONIC ACID AND
DEXAMETHASONE THERAPY***

RENATA STIFELMAN CAMIOTTI

PORTO ALEGRE

2016

Renata Stifelman Camilotti

**EFEITO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NO REPARO TECIDUAL
PÓS EXODONTIA EM RATOS SUBMETIDOS A TERAPIA COM ÁCIDO
ZOLEDRÔNICO E DEXAMETASONA**

***THE EFFECT OF LOW LEVEL LASER THERAPY ON TISSUE REPAIR POST
EXODONTIA IN RATS SUBMITTED TO THERAPY OF ZOLEDRONIC ACID AND
DEXAMETHASONE***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de concentração de Cirurgia e traumatologia buco-maxilo-faciais.

Linha de Pesquisa: Diagnóstico e Terapêutica Aplicada

Orientador: Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber.

PORTO ALEGRE

2016

Agradecimentos

Agradecimentos

Ao **Felipe**, presença constante em todos os momentos da minha vida, que soube compreender os momentos de ausência e apoiar cada passo na busca pela realização de nossos sonhos com muito amor.

Aos **meus pais (Mucia e Antoninho)**, que com muito amor e carinho, deram-me todo o suporte e incentivo para que sonhos fossem realizados e objetivos alcançados.

À **Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)**, ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelas oportunidades oferecidas para o desenvolvimento deste estudo.

Ao meu orientador **Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber**, pelo apoio, incentivo e convivência amigável e sincera, mas principalmente por me acolher e me proporcionar uma disponibilidade e atenção incansáveis em todos os momentos que precisei.

Ao **Prof. Dr. Fábio Luiz Dal Moro Maito**, pelo imenso tempo que se fez disponível ao estudo, orientação e pelo exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa.

À **Juliana Jasper e Liliane Onofre** pela importante colaboração na pesquisa e na criação do artigo que pertence a essa dissertação, pela amizade, apoio e suporte sempre.

À **Monique Ponte**, pela colaboração na realização do artigo de revisão sistemática que pertence a essa dissertação, pela disponibilidade, atenção e amizade.

À **Andressa, Angara e Juliana**, pelo trabalho muito bem executado no vivário, pela atenção, dedicação constante e cuidado com os animais e comigo!

À **Clinionco**, especialmente a **Enfa. Sandra** e as farmacêuticas **Fernanda Ritzel, Fernanda Brasco, Patrícia, Carolina e Natalia**. Por toda atenção, agilidade e simpatia. Muito obrigada por disponibilizarem a medicação necessária para a construção dos recursos necessários ao desenvolvimento dessa pesquisa.

À **Janaína** do Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da PUCRS pelo trabalho exemplar, disposição e dedicação incansáveis.

À **Dra. Edela Puricelli** pelo apoio e suporte constantes, pelos valiosos ensinamentos, pela compreensão quando precisei me ausentar do trabalho e pelo exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa. E também por ser membro da banca da minha defesa de Mestrado da presente dissertação.

Ao **Prof. Dr. Rogério Miranda Pagnoncelli** e ao **Prof. Dr. Vladimir Dourado Poli**, pelos ensinamentos, atenção e por disponibilizar o aparelho de Laser do ambulatório.

Muito Obrigada!

Resumo

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram: (a) tentar elucidar, através de revisão sistemática da literatura, se a laserterapia atua positivamente no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. Foi realizada uma busca sistemática das bases de dados eletrônicas PubMed, Embase e Cochrane Library, sem restrições de linguagem ou ano de publicação. As estratégias de busca foram formuladas utilizando palavras-chave e operadores booleanos. A estratégia de busca eletrônica encontrou 55 registros dos quais 10 foram finalmente incluídos para análise de dados nesta revisão. Nossos resultados mostram que as modalidades de tratamento, incluindo o laser foi associado com resultados superiores em termos de cicatrização ou melhora de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, em comparação com a terapia com cirúrgica convencional e/ou conservadora com uso de medicação. Pode-se concluir que o tratamento combinado com antibióticos, cirurgia minimamente invasiva (incluindo cirurgia a laser de Er: YAG), e a laserterapia de baixa potência nas fases iniciais da doença deve ser o padrão ouro para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos; (b) avaliar a influência da laserterapia de baixa potência nos comprimentos de onda de 685nm e 830 nm (emissão de luz vermelha e infravermelha respectivamente) no processo de reparo dos tecidos ósseo e mole em ratos sob terapia com bisfosfonato, no caso o Ácido Zoledrônico, e Dexametasona concomitantemente submetidos a procedimento cirúrgico de exodontia dos molares superiores. Para essa pesquisa foram utilizados vinte e oito *Rattus norvegicus* da raça Wistar, aleatoriamente divididos em 4 grupos de 7 animais cada, sendo um grupo controle veículo, um grupo controle da medicação (administrado Ácido Zoledrônico e Dexametasona) e outros 2 grupos onde foram administrado Ácido Zoledrônico e Dexametasona, sendo um grupo tratado com *laser*, com emissão de luz vermelha e outro, infravermelho. Houve diferenças estatisticamente significativas na avaliação clínica da ferida e no peso dos animais. Em relação à avaliação histológica, não houve diferenças estatisticamente significativas, apesar de haver diferenças nas descrições entre os grupos, pois foi possível observar a diferença de maturação do estágio de cicatrização entre os grupos. O efeito da terapia medicamentosa com o Ácido Zoledrônico e Dexametasona concomitantes no processo de reparo dos tecidos ósseo, induz a osteonecrose da maxila em ratos e retarda o processo de

cicatrização e os efeitos da laserterapia com emissão de luz vermelha e infravermelha com a dosimetria estipulada teve influência positiva no processo de reparo de tecidos ósseo e mole.

Palavras-chave (termos MeSH and DeCS): Terapia a Laser de baixa intensidade, Lasers, osteonecrose da arcada osseodentária associada a bisfosfonatos, osteonecrose associada a bisfosfonatos, ratos.

Abstract

ABSTRACT

The objectives of this study were: (a) elucidate whether Low Level Laser Therapy has positive effects in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, by a systematic review of the literature. A systematic search of the PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases was conducted, with no restrictions on language or year of publication. Search strategies were formulated using keywords and Boolean operators. The electronic search strategy retrieved 55 records. From 55 articles of which 10 were ultimately included for data analysis in this review. Our findings show that treatment modalities including laser was associated with superior outcomes in terms of cure or improvement of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw lesions as compared with conventional surgical and/or conservative drug therapy. It can be concluded that combined treatment with antibiotics, minimally invasive surgery (including Er:YAG laser surgery), and Low Level Laser Therapy in the early stages of the disease should be the gold standard for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw management. (b) evaluate the influence of Low Level Laser Therapy in the 685nm and 830nm wavelength (emission of red and infrared light respectively) in the healing process of the bone and soft tissues in rats under bisphosphonate therapy, zoledronic acid, and dexamethasone concomitantly underwent a surgery for extraction of upper molars. For this study were used twenty-eight *Rattus norvegicus* Wistar race, randomly divided into 4 groups of 7 animals each, one vehicle control group, a medication control group (administered Zoledronic Acid and dexamethasone) and other 2 groups which were administered Zoledronic Acid and dexamethasone, one group was treated with a laser with red light emission and the another one with the infrared light emission. There were statistically significant differences in the clinical evaluation of the wound and the weight of the animals. Regarding the histological evaluation, there were no statistically significant differences, although there are differences in the descriptions of the groups because it was possible to observe the difference maturation of the healing stage between groups. The effect of drug therapy with Zoledronic Acid and dexamethasone in the bone tissue repair process, induce osteonecrosis of the jaw in rats and slows down the healing process and we had positive influence on the bone and soft tissue repair

process in the laser groups with red and infrared light emission at the stipulated dosimetry.

Keywords (MeSH and DeCS terms): Low-Level Light Therapy, lasers, bisphosphonate, Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw, Animal Experimentation.

Sumário

SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA	15
2. DISCUSSÃO GERAL	24
3. CONCLUSÕES	30
4. ANEXOS	32

1. Antecedentes e Justificativa

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

Os bisfosfonatos (BFs) juntamente com os corticosteróides são indicados para todos os pacientes que recebem terapia para o mieloma múltiplo (MM), especialmente se apresentando lesões ósseas, e também devem ser considerados em pacientes com MM latente.¹ A duração da terapia de BF não está bem definido e é em grande parte uma questão de equilibrar a sua eficácia contra o risco de efeitos colaterais significativos, incluindo osteonecrose dos maxilares, o que é relatado em cerca de 4% a 11% de pacientes com MM que recebem a longo prazo tratamento com ácido zoledrônico (ZA) ou pamidronato. A resposta ao tratamento é outro fator importante a considerar no prognóstico; ela deve ser mantida durante um período mínimo de 6 meses. Os pacientes com MM exigem tratamentos direcionados à atividade da doença, mas também com uma ampla gama de medidas de apoio e paliativas para otimizar a qualidade de vida em todos os estágios do sua doença.¹

O MM é uma proliferação neoplásica excessiva de clones de células plasmáticas na medula óssea. Essas células plasmáticas não produzem anticorpos funcionais, além de ocupar espaço de células sanguíneas o que torna o paciente nessa condição imunodeprimido e suscetível à infecções. Pacientes com MM apresentam gamopatia monoclonal devido à alta produção de um mesmo anticorpo produzido pelos clones de células plasmáticas. Para concluir um diagnóstico de MM é preciso comprovar o tumor de células plasmáticas. Além disso, o paciente deve apresentar ao menos uma das alterações a seguir: nível de cálcio arterial elevado, insuficiência renal, anemia, lesões osteolíticas, 60% ou mais de células plasmáticas na medula óssea e amiloidose de cadeia leve.^{1,2}

O MM representa 10% dentro das malignidades hematológicas, sendo assim o segundo tipo de câncer de sangue mais comum, o linfoma está em primeiro.³ A média de idade do paciente no momento do diagnóstico é entre os 65-70 anos, mais do que 70% dos pacientes têm mais de 65 anos de idade, por isso é associada ao envelhecimento.^{4,5} As taxas de incidência para os homens e as mulheres são 7,7 e 4,9 de casos a cada 100.000 pessoas por ano, respectivamente.¹

As lesões ósseas são o resultado de um desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos. A dor típica é desencadeada pelo movimento e muitas vezes é secundária a fraturas ósseas patológicas causadas por lesões líticas.^{2,6,7} Os ossos que são mais afetados são aqueles onde ocorre a hematopoiese, por frequência:

vértebras, quadril, crânio, pélvis e região proximal dos ossos longos dos membros. Até 67% dos pacientes possuem lesões líticas, osteoporose e fraturas patológicas.^{2,7} Quase 85% dos pacientes diagnosticados com MM apresentará envolvimento ósseo durante o curso de sua doença.²

BISFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS

Os BFs são produtos farmacêuticos que estão sendo cada vez mais utilizados no tratamento e manejo de doenças ósseas, como a osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, carcinoma de mama ou próstata metastáticos, doença óssea metabólica e doença de Paget.⁸⁻¹¹ Hoje, os BFs são comumente prescritos para estabilizar os depósitos de células metastáticas no osso, para tratar defeitos de reabsorção óssea do MM e para corrigir hipercalcemia grave. Estudos tem relatado o pamidronato como eficaz no tratamento de doenças osteolíticas, e o ZA pela eficácia no tratamento de doenças ósseas metastáticas osteolíticas e osteoblásticas.¹² Os BFs se apresentam em primeira e segunda gerações, compreendem uma classe única de medicamentos que demonstrou inibir os osteoclastos e possivelmente interferir na angiogênese através de ações como inibição do fator de crescimento endotelial vascular.¹³ Os BFs de segunda geração apresentam uma cadeia lateral de nitrogênio, chamados de aminobifosfonatos, os quais demonstram uma meia-vida longa. Os nomes genéricos dessas medicações são: alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato e zolendronato. Os BFs são análogos químicos do ácido pirofosfórico, uma substância endógena, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Além disso, contêm ligações P-C-P que são pobremente metabolizadas pelas enzimas biológicas, isso causa a permanência dos BFs na circulação e a ligação de cálcio ao osso.^{14,15} O “P” significa fosfonatos ou ácidos fosfônicos, e são análogos de pirofosfonatos endógenos e a substituição do átomo central de oxigênio por carbono faz com que os BFs sejam resistentes a hidrólise enzimática.^{14,16} A potência anti-reabsorção do BF é determinada pela estrutura piramidal química tridimensional e de duas cadeias laterais ligadas ao átomo de carbono central da ligação P-C-P (R1 e R2). A inserção do nitrogênio na cadeia

lateral R2, potencializa a inibição da reabsorção óssea.¹⁵ Quando os osteoclastos ingerem o osso tratado por BF, o medicamento que é citotóxico, induz a apoptose osteoclástica, promove uma redução no recrutamento de osteoclastos adicionais, e a estimulação dos osteoblastos a liberarem um fator de inibição osteoclástica.¹³ A eficácia dessa medicação é atribuída à forte especificidade pelo osso e ao mínimo metabolismo sofrido. Devido a isso se tornam um grupo importante de medicamentos para o tratamento de patologias metabólicas e oncológicas que envolvem o sistema esquelético.

Enquanto os BFs têm efeitos positivos sobre doenças ósseas, na região bucomaxilofacial, os de segunda geração, ou seja, os que apresentam nitrogênio em sua estrutura química, podem provocar necrose dos ossos gnáticos. Conhecida osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMB), é um efeito adverso resultante da redução da reabsorção e remodelação óssea, geralmente de difícil tratamento.^{9,14-18, 20-22} A maioria dos casos notificados de OMB têm sido observados nos pacientes em tratamento para mieloma múltiplo ou câncer de mama.¹⁹ Esses pacientes fazem uso de BFs contendo nitrogênio infundido, incluindo o ZA e o pamidronato por via endovenosa.^{8,18-20}

A OMB é caracterizada por ulcerações dolorosas na mucosa bucal e os pacientes são propensos a necrose óssea que não cicatriza dentro de 8 semanas após o diagnóstico. O risco de necrose do osso é consideravelmente mais elevada naqueles casos em que os BFs são administrados por via endovenosa.²¹ Os primeiros relatos de pacientes que desenvolveram necrose dos maxilares associado a bisfosfonatoterapia apareceram na literatura em 2003.²⁴ A AAOMS (Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial) adotou critérios para diagnóstico diferencial da OMB em relação a outras condições com cicatrização tardia, os pacientes devem possuir três características simultaneamente: (1) estar em tratamento atual ou prévio com BF, (2) exposição óssea na região bucomaxilofacial que persistir por mais de 8 semanas e (3) sem história de radioterapia prévia nos maxilares.²² A OMB pode se estabelecer na maxila, mandíbula, ou em ambas, porém, a mandíbula por ser um osso predominantemente cortical, seu envolvimento é mais frequente.²⁵ O osso necrosado avascular exposto torna-se geralmente infectado e a condição pode ser muito dolorosa para o paciente, dificultando na alimentação e fala. Se a necrose é extensa e perto do nervo alveolar inferior e mental, pode ocorrer parestesia do lábio inferior. Sinais e sintomas como edema, mobilidade dentária, sinusite, fístulas bucais

ou cutâneas e fratura patológica da mandíbula são frequentemente relacionados a OMB.²⁵ Os sintomas afetam adversamente a qualidade de vida e produzem significativa morbidade nos pacientes que sofrem desta condição.^{23,25}

Os mecanismos exatos de OMB relacionadas com o BP não estão completamente esclarecidos, e a fisiopatologia da OMB é baseado em várias hipóteses.^{20,26} A hipótese atual centra-se na excessiva redução ou supressão grave de renovação óssea, onde há presença de lesão.^{10,27,28} Essa excessiva redução da remodelação óssea, leva a acumulação de microfissuras deixando o osso suscetível à necrose quando há um aumento na reparação óssea em consequência a um trauma ou infecção.¹³ Teorias sugerem que no caso de OMB o osso não esteja inativo e haja uma reabsorção ativa por provável estímulo da infecção local, promovendo uma liberação de BFs em concentrações elevadas. Normalmente, os osteoclastos são as únicas células que internalizam quantidades tóxicas de BF, mas na presença de concentrações elevadas de BF no osso ou com administração endovenosa frequente, também pode haver toxicidade em outras células ósseas.²⁹ Apesar dessa teoria não explicar porque lesões necróticas expostas são raramente vistas em outros ossos que não os gnáticos, estudos já comprovaram que a OMB pode se desenvolver não só no maxilar, mas também em outros tipos de ossos do corpo no seguimento de um estímulo inflamatório.²⁸ Há também a hipótese de que um gene que codifica a síntese das metaloproteinases da matriz possa ser responsável na indução da OMB.³⁰ O tratamento prévio ou concomitante com esteróides (prescrições maciças, como em doentes com mieloma múltiplo) e drogas antiangiogênicas também são consideradas fisiopatologia desse tipo de lesão.²³ Apesar de estar presente em muitos pacientes com OMB, não há evidências claras de que a infecção seja um evento primário ou secundário na fisiopatologia da OMB.³¹

Os fatores de risco para o desenvolvimento OMB são: uso de BFs que contêm nitrogênio; a dose cumulativa de BFs (mais de 3 anos de tratamento); via de administração (via endovenosa apresenta maior risco); idade avançada; trombose; uso de corticosteroide sistêmico; quimioterapia; diabetes; história de doença periodontal inflamatória e higiene bucal deficiente; cirurgia dento-alveolar, trauma e raça caucasiana.^{9,10,13,14,22,32} A necrose pode ocorrer após o menor trauma às proeminências ósseas, como um tórus ou outras exostoses.¹³ Outros fatores ou condições sistêmicos, como diálise renal, hemoglobina baixa, obesidade, tabagismo

ou uso de álcool, também são relatados como fator de risco para OMB.²² Os eventos gatilhos que conduzem à OMB mais relatados são extração dentária, a cirurgia em tecido ósseo, a doença periodontal, e trauma causado por prótese dentária, embora casos espontâneos também sejam relatados.^{19,33,34}

A OMB pode ocorrer com menos de 6 meses após o início do tratamento com BFs para malignidade, ou até 60 meses mais tarde. Provavelmente, com maior tempo de acompanhamento, o tempo médio para o início e a prevalência da OMB aumente, já que foi provado a relação linear entre a prevalência e duração do tratamento, e o aumento do risco com o número de infusões de BFs administrados. Outra maneira de confirmar que o uso de BFs está associada a um aumento da incidência de OMB é usar bancos de dados de evoluções médicas. A dificuldade com esta abordagem é que a maioria dessas bases de dados não contém uma categoria específica para OMB, mas é possível procurar condições inflamatórias da maxila ou mandíbula em cirurgias, na intenção de que estas, sejam as categorias suscetíveis de conter casos de OMB. Estudos caso-controle também tem sido utilizados para caracterizar a epidemiologia da OMB em pacientes com câncer, pois permite o desenvolvimento de um modelo logístico de regressão.²⁹ Inclusive, pesquisas realizadas comprovaram que o aumento do número de casos de OMB foram acompanhados por um aumento no uso de ZA.²³

Radiograficamente, a osteonecrose apresenta-se como uma área irregular de osteoesclerose lembrando a aparência de um algodão, e osteólise com uma porção central de sequestro ósseo. Em alguns casos não é possível ter evidências radiográficas de exposição óssea.²⁵ A histopatologia da lesão usualmente mostra osso necrótico com perda do arcabouço lamelar, lacunas ósseas vazias, sem a presença de osteócitos dentro, ausência de sistemas haversianos com desaparecimento de vasos sanguíneos e presença de infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Infecções microbianas, como a presença de *Candida albicans* ou *Actinomyces*, podem estar presentes.²⁵

Aparentemente, a capacidade dos BFs em inibir o fator de crescimento endotelial vascular e a formação de novos vasos capilares pode ser acentuada nos ossos maxilares que apresentam alta vascularização e remodelação óssea.^{17,35} Estas propriedades também poderiam contribuir para as alterações isquêmicas aparentes observadas em ossos da mandíbula dos pacientes afetados.²⁶ Assim como existe a teoria de que um fornecimento de sangue comprometido secundário à

administração de BF pode ser um evento inicial no desenvolvimento da lesão de OMB.³⁶ Existem evidências de que os BFs inibem funções endoteliais vasculares *in vitro* e *in vivo*. Além de reduzirem a proliferação de células endoteliais, a apoptose induzida, e diminuição da formação do tubo capilar semelhante *in vitro*.³⁷ Muitas vezes, diversas drogas com efeitos anti-angiogênicos mais potentes do que os próprios BFs não estão associados com OMB em seres humanos.³ Em 2014 a Comissão Especial da AAOMS recomendou a alteração da nomenclatura da OMB para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicação (MRONJ). A mudança é justificada pelo crescente número de casos de osteonecrose envolvendo maxila e mandíbula associada a outros anti-reabsorventes e terapias antiangiogênicas.²³

O tratamento da OMB é um desafio para os cirurgiões buco-maxilo-faciais, patologistas, e oncologistas.^{8,14,20} A eficiência do tratamento médico, cirúrgico, ou a combinação destes com tratamentos de suporte, não foram claramente demonstrados na literatura tornando seu tratamento ainda mais controverso.^{8,14,20,38} Nenhum padrão definitivo de cuidado foi estabelecido para OMB.⁹ O principal objetivo do manejo de pacientes nessa condição é a melhora da qualidade de vida, atuar no controle da dor e infecção, na prevenção do desenvolvimento de novas lesões e retardar a progressão da doença; com o ideal de erradicar a OMB e promover uma completa cicatrização.^{13,25,38}

O LASER NO PROCESSO DE REPARO ÓSSEO

A laserterapia de baixa potência (TLBP) como uma modalidade terapêutica foi introduzida pelo trabalho de Mester et al.³⁹, no qual foi observado melhora na cicatrização de feridas com a aplicação de um baixo consumo de energia do laser de rubi ($1\text{J}/\text{cm}^2$)³⁹. O efeito biomodulador do *laser* em um sistema biológico vivo baseia-se na teoria de que os fótons são absorvidos pelas bandas de absorção eletrônica ou bandas de vibração molecular pertencentes a alguma molécula que age como um cromóforo ou fotorreceptor.⁴⁰ Os principais cromóforos do tecido são a hemoglobina e a melanina, e o citocromo c oxidase é um fotoabsorvedor primário para o intervalo do vermelho ao infravermelho.^{40,41} A molécula assume um estado eletronicamente animado e a energia é convertida em energia química dentro da célula.⁴¹ A TLBP aumenta a respiração mitocondrial e síntese de ATP elevando seus níveis, liberando

fatores de crescimento e de citocinas. Esses eventos são biomodulados nos diferentes tipos de células envolvidas na reparação de tecidos e também incluem aumento da neoangiogênese.⁴¹ O TLBP tem demonstrado ter efeitos benéficos em muitas condições patológicas diferentes, incluindo o alívio da dor, redução de processos inflamatórios, e promoção de cicatrização de tecidos.⁴²

A reparação e a regeneração do tecido ósseo dependem diretamente da circulação sanguínea local, portanto, o aumento da circulação decorrente da ação da TLBP pode acelerar o processo de osteogênese. A TLBP estimula a vascularização e a proliferação e diferenciação de osteoblastos, resultando num aumento do número e atividade de células osteoblásticas diferenciadas, bem como na aceleração de formação óssea e atividade de fosfatase alcalina.^{43-46,42,45} O laser de alta potência ou laser cirúrgico vem sendo difundido por ser um método não-invasivo que proporciona efeitos antibacterianos e bioestimuladores sobre os tecidos moles e duros.^{14,44} As irradiações de laser de baixa potência aumentam significativamente o número de osteócitos viáveis no osso irradiado por um efeito positivo sobre a produção da matriz óssea.^{44,47,48} O efeito da TLBP sobre a regeneração óssea tem sido o foco de pesquisas mais recentes, inclusive dentro da Odontologia.¹⁷

TLBP E A OMB

A gravidade da OMB, as dificuldades de tratamento e o desconforto do paciente tornam o uso de métodos adicionais de apoio para o seu manejo necessários. A terapia a *laser*, devido a sua facilidade de aplicação e aos efeitos benéficos sobre a cicatrização óssea, pode ser considerado como um importante aliado nos protocolos terapêuticos.¹⁴ Atua na ativação do sistema linfático, na proliferação de células epiteliais e fibroblastos que aumentam a síntese e organização de fibras de colágeno e estimula a transformação de fibroblastos em miofibroblastos.^{14,20, 44,45} Nos últimos anos, o uso de laser em combinação ou não com outros métodos de terapia, vem se tornando popular para o tratamento da OMB.¹⁴ Com a capacidade de modular o metabolismo das células e melhorar a cicatrização de feridas, além de aliviar a dor, a laserterapia pode ser uma modalidade promissora de tratamento para pacientes com OMB.^{9,43} Existem relatos na literatura de que a TLBP melhora a mineralização óssea, é utilizada na reparação

de fraturas ou defeitos ósseos, com a finalidade de reduzir o tempo de reparação, esses são indícios de que o bioestímulo do laser pode ser útil no tratamento da OMB.^{17,25,43}

Os resultados recentes sobre a abordagem cirúrgica com laser de Er:YAG e sobre bioestimulação dos maxilares afetados com OMB com laser Nd:YAG têm sido promissores.^{8,20} Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os dois lasers de baixa e alta potência são capazes de estimular a regeneração e proliferação de células na cicatrização de feridas e na formação de novos vasos linfáticos e sanguíneos na cicatrização de feridas.^{8,17} Aumentam a produção de enzimas mitocondriais, porfirinas, flavinas, citocromos.^{8,44} Pode haver também a proliferação de macrófagos, linfócitos, células endoteliais e queratinócitos. Os efeitos do laser sobre a nutrição da pele e mucosas, tanto *in vivo* como *in vitro*, têm sido relatadas por muitos autores e estas observações podem suportar a possível utilização da bioestimulação do laser no tratamento da OMB.²⁰ Os comprimentos de onda utilizados para bioestimular o osso são os de argônio, dióxido de carbono hélio/neônio (He:Ne), diodos, e Neodímio: ítrio-alumínio-granada (Nd: YAG), esses lasers estão entre os comprimentos de onda que variam do 630 nm ao 950 nm.²⁰ Estudos propuseram protocolos terapêuticos com a TLBP em pacientes afetados por OMB e seus efeitos foram positivos na cicatrização de tecidos e remissão dos sintomas dolorosos, resultando em melhor saúde bucal e qualidade de vida para o paciente.^{49,50}

A presente dissertação consiste em dois artigos científicos que investigam os efeitos do *laser* nas lesões de OMB. No primeiro artigo é feita uma revisão sistemática onde tentamos elucidar se a TLBP atua positivamente no tratamento da OMB em humanos. O segundo artigo foi realizado um estudo experimental em ratos submetidos a terapia de ZA e a Dexametasona (DX) concomitantemente os quais foram submetidos a exodontia dos molares superiores, tendo como objetivo avaliar a influência da TLBP nos comprimentos de onda de 685 nm e 830 nm (emissão de luz vermelha e infravermelha respectivamente) no processo de reparo dos tecidos ósseo e mole através de uma avaliação clínica e histológica.

4. Discussão Geral

4. DISCUSSÃO GERAL

Nos últimos anos, o uso de laser em combinação ou não com outros métodos de terapia, vem se tornando popular para o tratamento da OMB.¹⁴ A irradiação com laser estimula a proliferação e diferenciação de osteoblastos, resultando num aumento do número e atividade de células osteoblásticas diferenciadas, bem como na aceleração de formação óssea.^{43,44} Os efeitos do laser sobre a nutrição da pele e mucosas como consequência do aumento da vascularização, tanto *in vivo* como *in vitro*, têm sido relatadas por muitos autores e estas observações podem suportar a possível utilização da bioestimulação do laser no tratamento da OMB.^{14,17,20,25,44} Os sintomas da OMB afetam adversamente a qualidade de vida e produzem significativa morbidade nos pacientes que sofrem desta condição.²⁵ O tratamento da OMB é um desafio para os cirurgiões buco-maxilo-faciais, patologistas, e oncologistas.^{9,11,25} Tratamentos alternativos para a OMB incluindo a bioestimulação do laser, plasma rico em plaquetas e oxigenoterapia hiperbárica, foram realizados e obtiveram resultados promissores.⁵¹ Apesar de existirem estudos abordando a eficiência da terapia medicamentosa, cirúrgica, ou a combinação destes com terapias de suporte, o tratamento da OMB ainda não está claramente demonstrado na literatura, tornando-o mais controverso.^{9,11,25,29} Pacientes com exposição óssea são tratados principalmente com antibióticos sistêmicos, antifúngicos e/ou enxaguatórios bucais antimicrobianos. Os pacientes nos quais os sintomas persistem mesmo fazendo uso da medicação são submetidos a procedimentos cirúrgicos, que não têm demonstrado eficácia, frequentemente resultando em áreas de necrose óssea expostas.^{19,25} De acordo com a nossa revisão sistemática, o procedimento cirúrgico desde que associado ao uso do laser apresentou resultados favoráveis. Porém, na literatura, nenhum padrão definitivo de cuidado foi estabelecido para OMB.⁸ Ao optar-se por um tratamento deve-se levar em consideração o estado geral do paciente, pois dependendo da sua condição sistêmica uma cirurgia de grande porte como uma mandibulectomia, por exemplo, pode acarretar mais danos do que benefícios ao paciente.^{20,36} Dependendo da extensão da lesão, a remoção de osso necrótico por curetagem e osteotomia parcial ou total recobrimo a área com retalho mucoso pode ser eficaz, mas o prognóstico ainda permanece imprevisível. O ideal é a cicatrização completa da ferida e ausência de fístula intra ou extra-bucal, pois com a ferida aberta com exposição

óssea apresenta um alto risco de infecção e progressão da doença. Além disso, o controle da dor e dos sintomas da infecção fazem parte do tratamento, sendo importante também, atuar na prevenção do desenvolvimento de novas lesões e retardar a progressão da doença.^{3,16,20,29} Uma técnica minimamente invasiva e muito interessante para os casos de OMB devido sua ação antimicrobiana é a terapia fotodinâmica, cada vez mais utilizada para o tratamento de doenças da cavidade bucal com bactérias associadas. Sua ação se dá através de um fotossensibilizador, sendo o corante azul de metileno o mais comum, que é ativado pela luz do laser num comprimento de onda específico para destruir células (bactérias) localmente através de formas reativas de oxigênio singlete. Essa técnica tem mostrado bons resultados como uma terapia coadjuvante durante procedimentos cirúrgicos ou em casos de feridas pós-operatória em pacientes com OMB.⁵²

Os resultados mais recentes sobre a abordagem cirúrgica com laser de Er:YAG e a bioestimulação com laser Nd:YAG nos maxilares afetados com osteonecrose têm sido promissores.^{8,20} Tanto estudos *in vitro* como *in vivo* demonstraram que os dois *lasers* de baixa e alta potência são capazes de estimular a regeneração e proliferação de células na cicatrização de feridas e na formação de novos vasos linfáticos e sanguíneos.^{8,17} Em nossa revisão sistemática foi possível encontrar resultados que comprovam o efeito positivo do *laser*, principalmente quando associado a TLBP à terapia medicamentosa como nos estudos de Manfredi³², Martins⁵¹ e Vescovi^{16,19,20,36,39,47,50} e à cirurgia com *laser* de alta potência como nos estudos de Atalay⁵³ e os de Vescovi.^{20,36,39,47,50} A utilização da técnica de cirurgia com laser Er:YAG junto com o bioestímulo da TLBP podem determinar a cicatrização completa da mucosa e diminuir o componente microbiano, reduzindo assim os sintomas do paciente e proporcionar um maior nível de qualidade de vida.^{36,50} O laser de Er:YAG permite a ressecção parcial ou total da maxila fornecendo cortes limpos e precisos com lesão mínima aos tecidos duros e moles adjacentes, produzindo uma superfície ablativa favorável para a fixação das células.³⁶ O comprimento de onda do laser Er: YAG não causa coagulação ou carbonização, por conseguinte, é possível distinguir claramente porções avasculares do osso a partir daquelas que são ainda vascularizadas. Além disso, a abordagem cirúrgica realizada com laser Er:YAG juntamente com a TLBP demonstrou melhor cicatrização da mucosa dos sítios com OMB, atingindo a cicatrização completa da mucosa na maioria dos casos apresentados a longo prazo.^{20,36} Em tecidos duros, a

TLBP aumenta significativamente o número de osteócitos viáveis gerando um efeito positivo sobre a produção de matriz óssea, como relatado na literatura, a fim de fornecer um tecido ósseo peri-implantar altamente reativo e vital.³⁸ Também foram eficazes no processo de cicatrização óssea em cavidades ósseas criadas artificialmente.^{44,47,48}

Luomanen et al., relataram o caso de uma paciente em tratamento para mieloma múltiplo com ZA que já havia realizado tratamento prévio para a osteoporose com alendronato e desenvolveu OMB. Nesse caso, a paciente submeteu-se a nove seções sucessivas de laserterapia com laser de Nd:YAG com densidade de potência de $1,555 \text{ W/cm}^2$ em um período de 6 meses e foi alcançado um resultado favorável, impedindo a extensão da necrose e desenvolvimento de novas áreas de necrose óssea.⁸ Bayram em um estudo *in vitro* com o objetivo de avaliar os efeitos da TLBP sobre a proliferação celular e a atividade da fosfatase alcalina dessas células formadoras de osso, utilizou células humanas semelhantes a osteoblastos (Saos-2) com diferentes concentrações de ZA e irradiações de laser de diodo (comprimento de onda 808 nm, 10s, 0,25W ou 0,50W). Obteve um resultado de leve aumento da taxa de proliferação celular e atividade de fosfatase alcalina quando utilizado somente a TLBP, enquanto que quando administrado somente o ZA houve redução de ambas. Quando aplicados em associação, a TLBP diminuiu os efeitos prejudiciais do ZA e houve melhoria na função e/ou a proliferação de células.⁴² Vescovi et al. em um estudo clínico em que realizou 589 extrações dentárias em humanos que estavam sob tratamento com BFs, associou antibiótico e TLBP que provou ser efetiva na prevenção da OMB desses pacientes.⁴⁹ Baseados nos efeitos individuais da TLBP e dos BFs na atividade dos osteoblastos e no volume ósseo trabecular, Garcia et al., concluíram que a TLBP (GaAIs 660 nm, 0,03W, 133 s/ponto, $0,42 \text{ W/cm}^2$, 4 J/ponto, total de energia por área de 32J) associada ou não ao tratamento com BFs foi eficaz para estimular a formação óssea nos defeitos criados cirurgicamente na calvária de ratos submetidos a ovariectomia.⁴⁴ Romeo et al., em um estudo clínico com doze pacientes afetados por OMB dos quais sete relatavam dor, receberam aplicações com um laser de diodo, com dois comprimentos de onda diferentes (650 nm e 904-910 nm) simultaneamente com uma fluência de $0,053 \text{ J/cm}^2$, durante 15 minutos cinco vezes ao longo de um período de 2 semanas. Seis dos sete pacientes apresentaram redução significativa da dor e um com efeito positivo na cicatrização dos tecidos.⁵⁰ Diversos autores

estudaram a relação entre OMB e procedimentos odontológico, e propuseram protocolos clínicos para impedir sua ocorrência.⁵⁴ Diniz et al. utilizaram o laser de diodo com comprimento de onda de 830 nm (30s/ponto, 50mW, 1,5J e 4J/cm²) obtendo resultados positivos em combinação com BFs em estrutura óssea osteopênica em ratas Wistar.⁴³

Em nosso segundo artigo, foi realizado um experimento em animais onde avaliamos os efeitos fotoestimuladores da TLBP nos comprimentos de onda com emissão de luz vermelha e infravermelha no processo de reparo dos tecidos ósseo e mole após extração dentária em ratos Wistar que foram submetidos às medicações ZA e DX. Os ratos que receberam o ZA e a DX desenvolveram OMB, os resultados encontrados estão de acordo com os critérios estabelecidos para o diagnóstico desta lesão. Poucos estudos com TLBP em animais foram realizados até o momento, principalmente em ossos dos maxilares. Em nossa pesquisa foi possível observar algumas diferenças entre os grupos. Os animais do grupo controle veículo tiveram um ganho de peso estatisticamente superior em relação aos demais animais dos outros grupos que receberam o ZA e DX. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa da vascularidade nem do ICI em nossos resultados, pela análise histológica foi possível observar a nítida diferença de estágio de maturação da cicatrização do alvéolo dos grupos do *laser* em relação ao demais grupos, inclusive ao grupo 1 (controle veículo). Porém, a necrose óssea esteve presente nas cristas alveolares em todos os grupos que receberam ZA e DX, e em menor escala nos grupos irradiados com *laser*. No grupo 1 (controle veículo) e nos grupos que utilizaram *laser* em nosso estudo, foi possível observar também que a neoformação óssea apresentava-se no fundo e meio do alvéolo com osteócitos viáveis e em algumas amostras havia o fechamento completo do alvéolo com tecido ósseo ou de granulação mais organizado. Esses resultados são similares ao de Nissan et al. que descreveram um efeito benéfico por estimular a mineralização no processo de neoformação óssea em defeitos ósseos criados cirurgicamente utilizando TLBP (4mW cm⁻²) entre 2 a 4 semanas, porém foi utilizado uma dose mais baixa em seu estudo.⁴⁸ Num experimento com ratas ovariectomizadas e tratadas ou não com BF, o grupo tratado com TLBP revelou uma maior neoformação óssea aos 30 e 60 dias.⁴⁴ É possível que em nosso estudo não tenham ocorrido diferenças estatisticamente significativas devido a redução do número das amostras.

A TLBP é dependente do comprimento de onda, da dose, da densidade, da duração da irradiação, da frequência de tratamento, do tipo de lesão e do tecido alvo. Além disso, o efeito da biomodulação nem sempre é detectável, pois a sua magnitude vai depender do estado fisiológico da célula no momento da irradiação.^{44,55} Existem vários protocolos terapêuticos utilizados para estimular a atividade metabólica óssea, que variam desde o tipo de *laser*, dosimetria e metodologia de irradiação, dificultando comparações entre os resultados.

No entanto, diretrizes baseadas em evidências para o manejo de extrações dentárias em pacientes sob terapia com BFs ainda são escassos.⁴⁹ Entretanto, grandes centros oncológicos e hematológicos adotaram medidas odontológicas preventivas, incluindo uma avaliação odontológica pré-terapia para evitar possíveis traumas dentários e ósseos durante a bisfosfonatoterapia, além de orientação à consultas odontológicas periódicas.²³ A OMB é uma condição danosa ao paciente a qual deve ser estudada afundo sobre a sua verdadeira incidência em várias populações de pacientes, a sua fisiopatologia e o tratamento clínico ideal. Todavia, é muito importante avaliar e levar em consideração os benefícios positivos dos BFs em pacientes com doença maligna óssea ou doença de Paget em relação ao risco relativamente baixo da OMB.³⁶

5. Conclusões

5. CONCLUSÕES

- Através de nossa revisão sistemática da literatura, na tentativa de elucidar a atuação positiva da laserterapia no tratamento da OMB foi possível concluir que o uso do *laser* é efetivo como tratamento de suporte. Principalmente em associação com antibioticoterapia, cirurgia minimamente invasiva nos estágios iniciais da doença, incluindo o uso de Er:YAG, e TLBP.
- Em nosso estudo experimental, concluímos que o efeito da terapia medicamentosa com o ZA e DX concomitantes no processo de reparo dos tecidos induz a osteonecrose da maxila em ratos e retarda o processo de cicatrização.
- Os efeitos da laserterapia com emissão de luz vermelha (GaAIs 685 nm) e infravermelha (GaAIs 830 nm), com a dosimetria estipulada, teve influência positiva no processo de reparo de tecidos ósseo e mole.
- Entretanto, mais estudos são necessários para verificar seu potencial uso em casos de bisfosfonatoterapia.

7. Anexos

Anexo A:

Ofício de aprovação da Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS.



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS



Código SIPESQ: 6189

Porto Alegre, 1 de abril de 2015.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "EFEITO DA TLBP NO REPARO TECIDUAL PÓS-EXODONTIA EM RATOS SUBMETIDOS A TERAPIA COM ÁCIDO ZOLEDRÔNICO E DEXAMETASONA" coordenado por JOAO BATISTA BLESSMANN WEBER. Caso este projeto necessite apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP/CEUA, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Anexo B:

Ofício de aprovação do CEUA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Ofício 22/2015 - CEUA

Porto Alegre, 04 de maio de 2015.

Prezado Sr(a). Pesquisador(a),

A Comissão de Ética no Uso de Animais da PUCRS apreciou e aprovou seu Protocolo de Pesquisa, registro CEUA 15/00448, intitulado “**Efeito da TLBP no reparo tecidual pós-exodontia em ratos submetidos a terapia com ácido zoledrônico e dexametasona**”.

Sua investigação, respeitando com detalhe as descrições contidas no projeto e formulários avaliados pela CEUA, está **autorizada** a partir da presente data.

Informamos que é necessário o encaminhamento de relatório final quando finalizar esta investigação. Adicionalmente, ressaltamos que conforme previsto na Lei no. 11.794, de 08 de outubro de 2008 (Lei Arouca), que regulamenta os procedimentos para o uso científico de animais, é função da CEUA zelar pelo cumprimento dos procedimentos informados, realizando inspeções periódicas nos locais de pesquisa.

Nº de Animais	Espécie	Duração do Projeto
28 animais	Rattus norvegicus	05/2015 – 12/2015

Atenciosamente,

Profa. Dra. Mônica Ryff Moreira Vianna
Coordenadora Adjunta da CEUA/PUCRS

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. João Batista Blessmann Weber

FO

Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6681 – P. 99 – Portal Tecnopuc – sala 1512

CEP: 90619-900 – Porto Alegre/RS

Fone: (51) 3353-6365

E-mail: ceua@pucrs.br

Anexo C:

Autorização do uso das dependências do Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da PUCRS.



COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA PUCRS

Porto Alegre, 15 de dezembro de 2014.

AUTORIZAÇÃO DO USO DE DEPENDÊNCIAS DE LABORATÓRIO

À Comissão de Ciência e Ética da Faculdade de Odontologia-PUCRS

Autorizo, pelo presente, que as dependências do Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da PUCRS por mim coordenadas sejam utilizadas pela pesquisadora Renata Stifelman Camilotti com a finalidade de conduzir experimentos necessários à dissertação intitulada "Efeito da TLBP no reparo tecidual pós-exodontia em ratos submetidos a terapia com Ácido Zoledrônico e Dexametasona".

Atenciosamente,

Prof. Fábio Luiz Dal Moro Maito

Anexo D:


Certificado do curso de extensão: CUIDADOS MANEJO DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO da Faculdade de Biociências da PUCRS.




CERTIFICADO

Certificamos que **Renata Stifelman Camilotti** concluiu o Curso de Extensão: **CUIDADOS MANEJO DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO** (Módulo Teórico e Prático), realizado dias 11, 12 e 13 de setembro de 2014 com duração de 24 horas, sob coordenação da Faculdade de Biociências/PUCRS.

Porto Alegre, 15 de setembro de 2014.



Prof. Dr. João Dornelles Júnior
Presidente da Fundação Irmão José Otão



Prof. Dr. Emílio A. Jeckel Neto
Coordenador do CeMBE



Anexo E:

Certificado do curso: PRÁTICA PROFISSIONALIZANTE: PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES À SAÚDE BUCAL. LASERTERAPIA da Faculdade de Odontologia da USP de São Paulo/SP. Curso de habilitação Lasers em Odontologia do Laboratório Especial de Laser em Odontologia.



Laboratório Especial de Laser em Odontologia
Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia

São Paulo, 26 de Setembro de 2015.

Certificamos para os devidos fins que, **Renata Stifelman Camilotti** RG. 6050472924 participou do Módulo I do Curso: **Prática Profissionalizante: Práticas Integrativas e Complementares à Saúde Bucal. Laserterapia**, ministrado pelo departamento de Dentística da Faculdade de Odontologia da USP, cumprido a carga horária total de **30 horas** no período de 23/09/2015 à 26/09/2015.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Ana Cecília C. Aranha
Professora Doutora do Departamento de Dentística - FOU SP
Laboratório Especial de Laser em Odontologia - LELO



Laboratório Especial de Laser em Odontologia
Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia

São Paulo, 05 de Dezembro de 2015.

Certificamos para os devidos fins que, **Renata Stifelman Camilotti** RG. 6050472924 participou do Módulo II do Curso: **Prática Profissionalizante: Práticas Integrativas e Complementares à Saúde Bucal. Laserterapia**, ministrado pelo departamento de Dentística da Faculdade de Odontologia da USP, cumprido a carga horária total de **30 horas** no período de 02/12/2015 à 05/12/2015.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Patricia M. de Freitas
Professora Associada do Departamento de Dentística
Co-responsável pelo Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO)
Faculdade de Odontologia -Universidade de São Paulo

Anexo F:

Certificado do IX CURSO TEÓRICO-PRÁTICO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre.

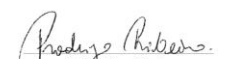
Certificado


Certificamos que

RENATA STIFELMAN CAMIOTTI

participou do evento IX Curso Teórico-Prático de Revisão Sistemática e Metanálise realizado em 16 e 30 de maio de 2015.
Carga horária de 16 horas.




Dr. Rodrigo Ribeiro
Gerente do Instituto de Educação e Pesquisa


Dr. Luciano Hammes
Superintendente de Educação,
Pesquisa e Responsabilidade Social

Anexo G:

Submissão do artigo *EFFICAY OF LASER THERAPY IN THE MANAGEMENT OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ): A SYSTEMATIC REVIEW*. Periódico Lasers in Medical Science

Lasers in Medical Science

EFFICACY OF LASER THERAPY IN THE MANAGEMENT OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ): A SYSTEMATIC REVIEW --Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	EFFICACY OF LASER THERAPY IN THE MANAGEMENT OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ): A SYSTEMATIC REVIEW	
Article Type:	Review Article	
Keywords:	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw Laser Therapy Neoplasm Neoplasm metastasis Osteoporosis	
Corresponding Author:	João Batista Blessmann Weber, Ph.D Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Rio Grande do Sul BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Renata Stifelman Camilotti, DDS	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Renata Stifelman Camilotti, DDS Monique Estér Ponte, DDS João Batista Blessmann Weber, Ph.D	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	FAPERGS CAPES	Monique Estér Ponte Renata Stifelman Camilotti
Abstract:	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is a well-known potential side effect of long-term bisphosphonate therapy, the primary objective of the treatment should be to improve patient quality of life through pain and infection management, prevent the development of new lesions, and slow disease progression. In recent years, the use of laser for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw has become more widespread, due to its use of administration and widely reported beneficial effects on tissue healing. The present systematic review of the literature sought to elucidate whether LLLT has positive effects in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. We conducted a systematic search of the PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases, with no restrictions on language or year of publication. Search strategies were formulated using keywords and Boolean operators. The electronic search strategy retrieved 55 records. From 55 articles, 16 were selected for full-text review and of these, 10 were ultimately included for data analysis in this review. Our findings show that treatment modalities including laser was associated with superior outcomes in terms of cure or improvement of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw lesions as compared with conventional surgical and/or conservative drug therapy. It can be concluded that combined treatment with antibiotics, minimally invasive surgery (including Er:YAG laser surgery), and LLLT in the early stages of the disease should be the gold standard for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw management.	

De: "Keyvan Nouri" <em@editorialmanager.com>
Assunto: Decision on your Manuscript #LIMS-D-16-00029
Data: 18 de fevereiro de 2016 15:48:41 BRST
Para: João Batista Blessmann Weber <jbbweber@terra.com.br>
Responder A: "Keyvan Nouri" <knouri@med.miami.edu>

Dear Dr Weber:

We have received the reports from our advisors on your manuscript, "EFFICACY OF LASER THERAPY IN THE MANAGEMENT OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ): A SYSTEMATIC REVIEW", which you submitted to Lasers in Medical Science.

Based on the advice received, your manuscript could be accepted for publication should you be prepared to incorporate minor revisions. When preparing your revised manuscript, you are asked to carefully consider the reviewer comments which are attached, and submit a list of responses to the comments. Your list of responses should be uploaded as a file in addition to your revised manuscript. Please make sure to submit your editable source files (i. e. Word, TeX).

In order to submit your revised manuscript electronically, please access the following web site:

<http://lims.edmgr.com/>

Your login is: joaoweber

Your password is: available at this link http://lims.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Jo%C3%A3o&lastname=Weber&email_address=jbbweber@terra.com.br

Click "Author Login" to submit your revision.

We look forward to receiving your revised manuscript.

Best regards,

Keyvan Nouri
Lasers in Medical Science