



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA

THAIS BORDINASSI DA SILVA

**CIRURGIA ASSOCIADA A TERAPIA FOTODINÂMICA NO  
MANEJO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA  
POR BISFOSFONATOS: relato de caso clínico**

SÃO LUÍS – MA  
2023

**THAIS BORDINASSI DA SILVA**

**CIRURGIA ASSOCIADA A TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DA  
OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS:  
relato de caso clínico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosana Costa Casanovas.

**Coorientador:** Prof<sup>ª</sup>. Msc. Carolina Raiane Leite Dourado Maranhão Diaz.

SÃO LUÍS – MA  
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Bordinassi da Silva, Thais.

CIRURGIA ASSOCIADA A TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DA  
OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS:  
relato de caso clínico / Thais Bordinassi da Silva. -  
2023.

43 p.

Coorientador(a): Carolina Raiane Leite Dourado Maranhão  
Diaz.

Orientador(a): Rosana Costa Casanovas.

Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, 2023.

1. Laser. 2. Mieloma múltiplo. 3. Osteonecrose. 4.  
Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos. I. Costa  
Casanovas, Rosana. II. Leite Dourado Maranhão Diaz,  
Carolina Raiane. III. Título.

Rosa, LRO. **Cirurgia associada a terapia fotodinâmica no manejo da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relato de caso.** Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para a obtenção do grau de Cirurgiã – Dentista.

Monografia apresentada em: \_\_/\_\_/\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Profª. Drª. Rosana Costa Casanovas  
(Orientadora)

---

Profª. Drª. Vanessa Camila da Silva  
(Titular)

---

Profª. Drª. Andrea Dias Neves Lago  
(Titular)

---

Prof. Dr. Eider Guimarães Bastos  
(Suplente)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, meu abrigo e esperança nos dias desafiadores, minha alegria durante as conquistas, sem Ele eu jamais teria alcançado tanto.

Também dedico especialmente aos meus pais, Ailton Oliveira da Silva e Maria do Carmo Bordinassi da Silva, minha base e força nesta jornada chamada vida, nunca mediram forças para me fornecer o melhor, que me instruíram no bom caminho, que ajudaram a construir a pessoa que sou hoje.

A minha irmã, Polyana Bordinassi da Silva, que sempre foi minha parceira e melhor amiga, motivo de eu sempre buscar ser alguém melhor para servir de exemplo, sempre torcendo por mim e se alegrando com minhas vitórias.

Em memória às minhas avós, Aparecida Fernandes Bordinassi, Vaira Scobari da Silva, e aos meus avôs Pedro Silvino Bordinassi e José Oliveira da Silva, com os quais convivi por um tempo e pude obter grandes aprendizados. Pessoas especiais que não puderam ver essa conquista e que deixam saudade, levo-os em meu coração, sempre.

## AGRADECIMENTOS

A meus pais, Ailton e Maria do Carmo, que sempre estiveram ao meu lado, meus grandes incentivadores e minha inspiração. Gratidão por tanta entrega e amor, é uma alegria poder compartilhar essa etapa com vocês.

À minha querida irmã, Polyana, pelo apoio, incentivo e paciência ao longo da vida, especialmente, durante minha caminhada acadêmica. Por suportar em amor as várias vezes que compartilhei desabafos e medos. Gratidão por seu companheirismo, principalmente, nessa fase desafiadora.

Ao meu noivo Pedro, que sempre me incentivou, me ensinou e me apoiou durante essa trajetória, meu amigo e meu companheiro de todas as horas. Especialmente nos momentos mais difíceis dessa jornada.

À Tassylla Martins, minha dupla e parceira, desde o 1º período. Gratidão pela paciência, companheirismo e amizade. Por me acalmar nos dias complicados e ser meu porto seguro, por todos os conselhos, pelo tempo tão precioso compartilhado.

Aos meus amigos Karyzze, Victor Hugo e Matheus, que desde o início até os dias atuais se fazem presentes e são, verdadeiramente, presentes em minha vida, a amizade de vocês me fortalece. O 1.1 me deu forças durante essa caminhada.

Minha gratidão especial à minha orientadora, Profa. Dra. Rosana Costa Casanovas, uma mulher cheia de qualidades, mas gostaria de enaltecer principalmente seu cuidado e sensibilidade. Excelente profissional, muito capacitada, mas antes de tudo, um grande ser humano que tornou essa etapa tão relevante da graduação o mais leve e tranquila possível. Gratidão por todo suporte e orientação, pelas considerações sempre muito válidas, por desempenhar seu papel de forma tão excepcional, atenciosa e prestativa, sem dúvida alguma sua orientação foi essencial para a realização deste trabalho.

Também expresso minha total gratidão a minha coorientadora, Carolina Raiane Leite Dourado Maranhão Diaz, pude acompanhar sua rotina durante a faculdade e ver o exemplo de profissional, mãe e esposa que ela é, sendo minha grande inspiração. Gratidão por ceder o caso clínico, que serviu para concretização deste estudo, por sua orientação e assistência ao longo da construção deste trabalho mesmo com sua rotina atarefada. Sou muito grata pelos conhecimentos partilhados e pelo seu acolhimento, lembro como se fosse hoje, a primeira vez que fui em seu ambulatório, no 4º período sem muito conhecimento e o tanto que desde então já aprendi, você é parte da profissional que estou me tornando!

Agradeço à minha querida professora Andréa Lago, que tanto me ensinou sobre o laser, e suas múltiplas possibilidades na prática clínica diária. Seu suporte juntamente às práticas na LILO ajudou a me tornar tecnicamente apta a realizar este trabalho.

Por fim, agradeço a Universidade Federal do Maranhão, que mesmo diante de tantas fragilidades do ensino público em meio a uma pandemia de tamanha proporção, pude me tornar a profissional que sou hoje. Em seu meio fui forjada enquanto cirurgiã-dentista.

“Aqui jaz Dobby, um elfo livre.”

Harry Potter

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
1.1 Remodelação óssea.....	11
1.2 Bisfosfonatos.....	12
1.3 Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato (MRONJ) .....	13
1.4 Terapia fotodinâmica antimicrobiana.....	17
<b>2. ARTIGO</b> .....	<b>21</b>
2.1. Introdução.....	22
2.2 Metodologia .....	23
2.3 Relato de caso .....	23
Fonte: autores .....	27
2.4 Resultados.....	27
2.5 Discussão .....	27
2.6 Conclusão .....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>35</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>35</b>
<b>5. ANEXOS</b> .....	<b>41</b>
ANEXO A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	41
ANEXO B - Diretrizes para autores da Editora Ampla.....	42

## RESUMO

O uso de bisfosfonatos no contexto de pacientes onco-hematológicos é fator de risco para osteonecrose dos ossos maxilares. Essas lesões podem ser manejadas de forma cirúrgica, conservadora ou associando diferentes técnicas, incluindo o uso de laserterapia adjuvante. Este trabalho tem como objetivo descrever o caso de uma paciente de 86 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo que desenvolveu osteonecrose de mandíbula induzida por bisfosfonatos, recidivante ao debridamento cirúrgico isolado. Os principais fatores de risco encontrados foram o uso de bifosfonatos por longo período e más condições dentárias. Devido às condições clínicas da paciente, optou-se por nova abordagem cirúrgica de debridamento do osso exposto, associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) nos períodos de trans e pós-operatório. Foram realizadas 60 sessões, e ao longo do tratamento foi observado ausência de exposição óssea, e melhora dos sinais e sintomas de osteonecrose dos maxilares. Conclui-se que o protocolo TFDa associado a cirurgia se mostrou eficaz no tratamento de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato.

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Laser. Mieloma múltiplo. Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos.

## ABSTRACT

The use of bisphosphonates in the context of cancer-hematological patients is a risk factor for osteonecrosis of the jaw bones. These lesions can be managed surgically, conservatively or by combining different techniques, including the use of adjuvant laser therapy. This work aims to describe the case of an 86-year-old patient diagnosed with multiple myeloma who developed bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis, recurring to isolated surgical debridement. The main risk factors found were long-term use of bifosphonates and poor dental conditions. Due to the patient's clinical conditions, a new surgical approach to debridement of the exposed bone was chosen, combined with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the trans and post-operative periods. 60 sessions were performed, and during the treatment there was no bone exposure, and improvement in signs and symptoms of osteonecrosis of the jaw. It is concluded that the PDT protocol associated with surgery has been shown to be effective in the treatment of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis.

**Keywords:** Osteonecrosis. Laser. Multiple myeloma. Bisphosphonate-associated osteonecrosis.

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Remodelação óssea

A remodelação óssea é um processo vital que ocorre quando um osso, já envelhecido ou lesionado, passa por um ciclo de renovação. Esse processo é coordenado principalmente por duas células especializadas: os osteoclastos e os osteoblastos. Os osteoclastos, originados a partir de células-tronco, desempenham um papel crucial na reabsorção do tecido ósseo antigo. Eles secretam ácido e enzimas proteolíticas que quebram as proteínas da matriz óssea e o colágeno durante a reabsorção (HE *et al.*, 2020).

Por outro lado, os osteoblastos são células formadoras de tecido ósseo que têm origem nas células mesenquimais. Essas células são responsáveis por sintetizar diversas proteínas extracelulares, incluindo o colágeno do tipo I, que é o principal componente da matriz óssea, bem como a fosfatase alcalina e a osteocalcina (HE *et al.*, 2020).

O processo de remodelação óssea segue um ciclo composto por quatro etapas sequenciais. Tudo começa na fase de ativação, na qual os osteoclastos são mobilizados para o tecido ósseo danificado. Em seguida, entra a fase de reabsorção, na qual os osteoclastos desempenham seu papel de absorver o tecido ósseo envelhecido. Após a fase de reabsorção, tem-se a fase de reversão, que é caracterizada pela morte programada dos osteoclastos (apoptose) e pelo recrutamento de osteoblastos recém-formados. Finalmente, chegamos à fase de formação, na qual os osteoblastos entram em ação, construindo uma nova matriz mineralizada que substitui o tecido ósseo antigo. Esse ciclo de remodelação óssea contínuo é essencial para manter a saúde e a integridade dos ossos ao longo da vida (HE *et al.*, 2020).

O tecido ósseo é uma estrutura especializada composta por células e uma matriz mineralizada. Esse tecido está constantemente passando por um processo de autorregulação chamado homeostase, que envolve a remodelação óssea. Quando esse equilíbrio natural é perturbado, pode ocorrer uma reabsorção excessiva do tecido ósseo, o que pode levar ao desenvolvimento de condições patológicas. Uma opção de tratamento para essas condições é o uso de bifosfonatos (BFs). Esses medicamentos são uma escolha terapêutica disponível para corrigir o desequilíbrio na remodelação óssea, ajudando a preservar a saúde óssea e prevenir complicações decorrentes de uma reabsorção excessiva do tecido ósseo (CHAVES *et al.*, 2018).

A região maxilofacial possui um suprimento sanguíneo significativo, o que a torna especialmente suscetível à osteonecrose. Quando se utiliza BFs nessa área, esses medicamentos podem comprometer o fluxo sanguíneo local e prejudicar a capacidade de reparo do osso, o que aumenta o risco de desenvolvimento da patologia. Isso acontece porque os BFs podem interferir na circulação sanguínea e na capacidade do tecido ósseo de se recuperar, tornando a maxila e a mandíbula mais propensas a desenvolver osteonecrose quando expostas a esses medicamentos (HE *et al.*, 2020).

## 1.2 Bisfosfonatos

Os BFs são medicamentos que têm a capacidade de inibir o processo de reabsorção óssea, agindo como agentes antirreabsortivos. Eles funcionam reduzindo a reabsorção óssea, principalmente induzindo a apoptose (morte celular programada) dos osteoclastos. Os BFs demonstram uma afinidade significativa pelos cristais de hidroxiapatita que compõem a estrutura óssea. Quando ocorre o processo de reabsorção óssea, esses medicamentos são incorporados junto com a matriz óssea que foi degradada por enzimas proteolíticas e ácidos. Depois de serem fagocitados pelos osteoclastos, os BFs passam a interferir no funcionamento dessas células, dificultando sua atividade e, assim, contribuindo para a redução da reabsorção óssea. (ARAÚJO *et al.*, 2021).

Esses medicamentos são substâncias quimicamente similares ao pirofosfato inorgânico (PPi), que é uma substância natural encontrada nos ossos como um produto das reações normais do corpo para manter o equilíbrio na remineralização óssea. Assim como o PPi, os BFs possuem uma forte afinidade por minerais encontrados no osso, e eles se ligam aos cristais de hidroxiapatita, o componente principal da estrutura óssea. Ao se ligarem a esses cristais de hidroxiapatita, os BFs desempenham um papel crucial na inibição da sua degradação, o que, por sua vez, impede a reabsorção óssea. Isso significa que essa droga interfere com sucesso na quebra do tecido ósseo, contribuindo para a preservação da densidade e da integridade óssea (DE QUEIROZ GATIS *et al.*, 2021).

Os BFs são uma classe de medicamentos divididos em dois grupos com base em suas variações moleculares nas cadeias laterais: os não nitrogenados e os nitrogenados. Os BFs não nitrogenados, como o clodronato, etidronato e tiludronato, são os membros mais antigos e menos utilizados nesta família de medicamentos. Eles agem induzindo a apoptose celular e têm um efeito antirreabsortivo, o que significa que são frequentemente usados no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas ósseas (ANESI *et al.*, 2019).

Por outro lado, os BFs nitrogenados, como alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato, pertencem a uma geração mais recente de BFs. Atualmente, esses medicamentos também são os mais usados no tratamento de osteoporose e outras patologias ósseas. Eles são mais potentes e atuam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, que desempenha um papel importante na lipidação de proteínas nas vias do mevalonato. Quando essa via é inibida, leva à desativação dos osteoclastos e à indução de sua apoptose. Esses BFs são frequentemente utilizados no tratamento de doenças neoplásicas, como parte de uma estratégia para reduzir a reabsorção óssea em pacientes com câncer (ANESI *et al.*, 2019).

Medicamentos que podem desencadear a ocorrência de osteonecrose podem ser divididos em duas categorias principais: antiangiogênicos e antirreabsortivos. Os medicamentos antiangiogênicos atuam inibindo a formação de novos vasos sanguíneos, interrompendo a cascata de sinalização que leva à angiogênese. Eles afetam a vascularização do tecido ósseo, o que pode contribuir para a osteonecrose. Por outro lado, os medicamentos antirreabsortivos têm como função principal reduzir o processo de reabsorção óssea, diminuindo a formação e atividade dos osteoclastos, as células responsáveis pela reabsorção do osso. Isso pode interferir na homeostase óssea e aumentar o risco de osteonecrose. (CHAVES *et al.*, 2018).

Atualmente, os bifosfonatos são amplamente utilizados na prática médica para tratar uma variedade de condições, incluindo a osteoporose, a doença de Paget e o mieloma múltiplo (MM) (SOUZA *et al.*, 2020).

### **1.3 Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato (MRONJ)**

Conforme observado por GALVÃO *et al.*, 2019, em 2003, Robert Max relatou a ocorrência de osteonecrose dos ossos maxilares em pacientes que utilizam BFs. A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (MRONJ) se caracteriza pela presença de uma área de exposição óssea na maxila e/ou mandíbula de difícil reparação, sobretudo em indivíduos que fizeram uso desses medicamentos por um período prolongado, sem terem sido submetidos à radiação na região maxilo mandibular, como mencionado por (JUNIOR *et al.*, 2017)

Diversos elementos exercem influência sobre a prevalência e incidência da MRONJ tais como a condição de saúde inicial do paciente, a via de administração dos medicamentos e a duração do tratamento. Pacientes que enfrentam doenças malignas e metástases ósseas e que são submetidos a

tratamentos com medicamentos antirreabsortivos, especialmente o ácido zoledrônico, que apresenta alta potência, tendem a apresentar uma frequência maior de osteonecrose (PINTO *et al.*, 2021).

No contexto do uso oral de BFs, normalmente empregados no tratamento da osteoporose, a prevalência da osteonecrose é consideravelmente baixa, aproximando-se de 0,04%, com uma incidência variando entre 1,04 e 69 por 100.000 pacientes por ano. Por outro lado, em pacientes oncológicos tratados com BFs por via intravenosa, a prevalência é mais elevada, alcançando até 0,186%, e a incidência varia de 0 a 12.222 por 100.000 pacientes por ano (PINTO *et al.*, 2021).

O mecanismo exato desse fenômeno não está completamente esclarecido, mas acredita-se que a inibição da atividade dos osteoclastos, leva à redução da capacidade de remodelação óssea, podendo contribuir para o desenvolvimento da necrose após a ocorrência de algum trauma ósseo. (FERREIRA *et al.*, 2017).

Por meio de uma revisão abrangente da literatura, FILGUEIRA (2019) investigou a MRONJ e destacou sua caracterização como a exposição de tecido ósseo necrótico, resultando em um suprimento sanguíneo insuficiente na área afetada. Este distúrbio pode se manifestar no início do tratamento com BFs, bem como até seis anos após o início do uso desses medicamentos.

A condição é definida pela incapacidade do tecido ósseo afetado de se regenerar e se adaptar adequadamente às respostas inflamatórias desencadeadas por fatores como estresse mecânico, irritações causadas por próteses, extrações dentárias ou infecções orais. Em outras palavras, pode ser desencadeada por agentes da microbiota bucal e, da mesma forma, a exposição frequente ao ambiente externo resultante de procedimentos odontológicos a torna mais suscetível a infecções (SANTOS *et al.*, 2020).

LIMA *et al.* (2017) constataram, por meio de análises histopatológicas, a presença de *Actinomyces spp.* em todas as amostras de tecido ósseo necrótico provenientes de pacientes com mieloma múltiplo (MM) e câncer de mama. Essa ocorrência foi associada ao uso de ácido pamidrônico, ácido zoledrônico e ácido ibandrônico, que estão relacionados ao desenvolvimento de MRONJ.

Alguns autores, a partir dessas descobertas, sugeriram uma possível ligação entre essa bactéria e a fisiopatologia da doença. Além disso, a incidência de MRONJ relacionada ao uso de BFs é duas vezes maior na mandíbula do que na maxila, especialmente na região lingual da superfície posterior e em áreas delicadas da mucosa e da proeminência óssea (BARIN *et al.*, 2016).

De acordo com as descobertas de CARVALHO (2018), observa-se que a incidência de MRONJ é menor em pacientes que recebem cuidados odontológicos preventivos no início do tratamento com

medicamentos antirreabsorptivos e antiangiogênicos. Isso sugere que esse tipo de intervenção pode reduzir o risco dessa condição. Portanto, é crucial encaminhar todos os pacientes recém-diagnosticados com MM ou metástase tumoral para uma avaliação odontológica completa, a fim de prevenir a ocorrência dessa patologia.

SALES E CONCEIÇÃO (2020), com base em informações da literatura, indicam que a origem da patologia está relacionada ao uso de BFs, bem como à falta de adaptação adequada das próteses e a procedimentos cirúrgicos dento-alveolares, como extração dentária, implante dentário e cirurgias periapicais ou periodontais. Essas intervenções cirúrgicas podem ser desencadeadas devido à limitação funcional dos pacientes.

Vários fatores são de relevância significativa no diagnóstico da MRONJ na região maxilomandibular, conforme identificados por BARIN *et al.* (2016). Primeiramente, o uso de BFs, um grupo de medicamentos frequentemente associados a essa condição, merece destaque. Além disso, a persistência da osteonecrose por um período superior a oito semanas é um indicador importante a ser considerado durante o diagnóstico. Importante notar que a ausência de histórico de radioterapia local é outro elemento relevante, uma vez que a osteonecrose nesses pacientes não está relacionada a esse tratamento específico. Portanto, a avaliação desses fatores desempenha um papel fundamental na identificação e no diagnóstico preciso da MRONJ.

Segundo as investigações de BARBOSA, ALBUQUERQUE E AMORIM (2018), o desenvolvimento da MRONJ em pacientes em tratamento medicamentoso inicia-se em uma fase assintomática de risco. Quando os sintomas clínicos não são suficientes para um diagnóstico claro da MRONJ, a condição progride para uma fase caracterizada por sintomas dolorosos, mas ainda sem confirmação clínica da doença, denominada de "estágio 1". Posteriormente, ocorre uma exposição do osso necrótico sem sintomas e ausência de infecção, classificada como "estágio 2". Essa situação pode evoluir para a exposição do osso necrótico acompanhada de sintomas, infecção, edema e vermelhidão, podendo ou não apresentar pontos de drenagem de líquido purulento, configurando o "estágio 3". O estágio final da doença, como descrito por JUNIOR *et al.* (2017), é caracterizado pela exposição do osso/necrose além do osso alveolar, conforme ilustrado na figura subsequente:

Figura 1: Mostra os estágios da evolução da Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato.

Estágio	Manifestações clínicas	Achados radiográficos	Exames radiográficos utilizados
I	Sem Manifestações	Engrossamento da cortical alveolar e focos de	Periapical/ TCFC

		esclerose óssea que se estende desde a base da mandíbula.	
II	Desconforto, osso exposto na região posterior e lingual da mandíbula.	Engrossamento das corticais ósseas.	TCFC
III	Dor, osso exposto na região do osso alveolar.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula e presença de sequestro ósseo	Panorâmica/ TCFC
IV	Osso exposto na região do osso alveolar, drenagem purulenta, parestesia e presença de fístula.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula, presença de sequestro ósseo, invasão do canal da mandíbula e seio maxilar e presença de fratura patológica	Panorâmica/ TCFC

Fonte: TRUJILLO; DITZEL; MANFRON, (2017).

É evidente que a extensão da exposição óssea está diretamente relacionada ao estágio avançado da patologia, sendo que nos estágios iniciais, como o estágio 0, não há qualquer exposição ou necrose óssea. No entanto, nos estágios mais avançados, como o estágio 3, a necrose e a exposição óssea atingem níveis severos, podendo resultar em complicações graves, como fraturas patológicas ou a formação de fístulas para o exterior do corpo. Essas fístulas podem se desenvolver em direção à cavidade nasal ou ao seio maxilar, e a osteólise avançada pode se estender até a borda inferior da mandíbula ou ao seio maxilar (SHIBAHARA *et al.*, 2019).

Diversos estudos destacam que as causas da MRONJ podem estar relacionadas a problemas bucais tanto locais quanto sistêmicos. É importante salientar que a cavidade oral abriga uma ampla variedade de bactérias, incluindo predominante *Streptococcus* e *Actinomicetos*, sendo estas últimas anaeróbias Gram-positivas e em maior número. É relevante notar que as bactérias anaeróbias têm uma preferência por tecidos desprovidos de vasos sanguíneos, o que significa que elas podem estar presentes no tecido ósseo necrótico. Esse cenário sugere que a necrose pode preceder a ocorrência de infecções (ANTUNES *et al.*, 2018).

Os fatores de risco locais, também conhecidos como fatores de risco odontológicos, estão relacionados a áreas específicas suscetíveis ao desenvolvimento de lesões. A grande maioria dos

casos da doença é associada a esses fatores de risco locais. Dentre os elementos desencadeadores mais frequentes, incluem-se: cirurgias dentoalveolares, como extrações e implantes; traumas causados por próteses removíveis mal adaptadas; doença periodontal e/ou periapical; e falta de higiene bucal adequada (VELASKI *et al.*, 2020).

Os fatores de risco sistêmicos estão diretamente ligados às condições de saúde do paciente, e a literatura científica identifica diversos fatores sistêmicos que desempenham um papel significativo nesse contexto. Entre os principais fatores sistêmicos mencionados, destacam-se: tratamento com quimioterapia, terapia com eritropoetina, necessidade de hemodiálise, presença de doenças inflamatórias crônicas, hipotireoidismo, uso de corticosteróides, diabetes mellitus, idade avançada, histórico de tabagismo, obesidade e a presença de condições patológicas na cavidade bucal. Esses fatores, como delineados por VELASKI *et al.* (2020), estão associados ao risco de desenvolvimento da MRONJ.

O manejo da MRONJ envolve o controle da dor, da infecção e da progressão da necrose óssea, conforme indicado por RUGGIERO *et al.* (2020). No entanto, é importante ressaltar que o tratamento dessa condição representa um desafio considerável, uma vez que não existe um método completamente eficaz para sua gestão, e seu prognóstico continua sendo incerto, como apontado por BARIN *et al.* (2016). Atualmente, não há um protocolo de tratamento universalmente eficaz para as lesões de osteonecrose maxilar. As abordagens principais incluem procedimentos de limpeza local, remoção da área óssea afetada e o uso de antibióticos tanto local quanto sistemicamente, uma vez que as infecções frequentemente estão associadas a essas lesões ósseas. (LIMA *et al.*, 2017).

A literatura científica tem relatado que abordagens terapêuticas que combinam cirurgia e terapias complementares têm apresentado resultados satisfatórios no tratamento da MRONJ. A cirurgia atualmente é a abordagem de tratamento mais prevalente para essa condição, seja ela conservadora ou extensa, e geralmente é acompanhada por terapia com antibióticos. A eficácia do tratamento cirúrgico demonstrou uma taxa de sucesso variável, com 53% de sucesso na cirurgia conservadora e 67% na cirurgia extensa. (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Em relação à antibioticoterapia, ela é amplamente recomendada em 95% dos estudos revisados e é considerada mais eficaz quando usada em conjunto com outras medidas terapêuticas, como desbridamento ósseo e/ou cirurgia. (RIBEIRO *et al.*, 2018)

#### **1.4 Terapia fotodinâmica antimicrobiana**

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) é um tratamento que se baseia na aplicação tópica de um agente corante fotossensibilizador, seguida da exposição a uma luz visível em um comprimento de onda específico, geralmente de 660 nm. Quando o fotossensibilizador é ativado pela

luz, ocorre uma transferência de energia para o oxigênio presente, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas espécies, incluindo o oxigênio e os radicais livres, são altamente citotóxicas para micro-organismos previamente marcados pelo fotossensibilizador. Essa abordagem terapêutica utiliza corantes como o azul de metileno, amplamente empregado na TFDa, juntamente com o azul de toluidina, ambos compartilhando características físico-químicas semelhantes (POLI *et al.*, 2018; EVORLINO *et al.*, 2019; POLI *et al.*, 2019; TARTAROTI *et al.*, 2020).

A transferência de energia do fotossensibilizador ativado para o oxigênio resulta na formação de espécies químicas altamente reativas que se ligam à membrana das bactérias, causando danos a proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e outros componentes celulares microbianos, eventualmente levando à morte celular. Essa combinação de TFDa é promissora como uma estratégia antimicrobiana eficaz. (EDUARDO *et al.*, 2015).

A eficácia da TFDa é influenciada por diversos fatores, incluindo a natureza e a concentração do fotossensibilizador, a composição da microbiota presente no local, as características da luz utilizada, como sua intensidade e comprimento de onda, além do tempo de exposição e a quantidade de energia empregada, como observado em estudos anteriores (ERVOLINO *et al.*, 2019).

A TFDa se destaca por sua eficácia no combate a uma ampla variedade de microrganismos, abrangendo desde bactérias gram-negativas e gram-positivas, fungos, vírus e parasitas. (POLI *et al.*, 2019). Essa abordagem terapêutica é notável não apenas por sua eficácia antimicrobiana, mas também por ser um tratamento não invasivo que elimina micro-organismos sem induzir resistência e sem causar efeitos colaterais adversos aos pacientes, como demonstrado em pesquisas anteriores (RIBEIRO *et al.*, 2018; TARTAROTI *et al.*, 2020).

No estágio pré-irradiação da TFDa, o fotossensibilizador é aplicado localmente ou próximo ao alvo, e o tempo de aplicação pode variar. Em casos de infecções periodontais ou fúngicas, o tempo de aplicação varia de 5 a 30 minutos, enquanto em locais onde não há fluidos ou exsudatos, o fotossensibilizador é aplicado por um período de três minutos (EDUARDO *et al.*, 2015).

No relato de MINAMISAKO *et al.* (2016), um paciente idoso de 85 anos enfrentou a osteonecrose mandibular, relacionada ao uso prolongado de ácido zoledrônico por oito anos. O tratamento adotado para essa condição combinou dois protocolos terapêuticos simultaneamente: a TFDa, incorporando azul de metileno, junto com a fotobiomodulação utilizando laser de baixa potência de diodo. Essa abordagem terapêutica abrangente foi conduzida durante um período de 12 meses, totalizando 37 sessões, que ocorreram semanal ou quinzenalmente, dos dois protocolos até que o sequestro ósseo, ou seja, o osso necrótico, fosse completamente cicatrizado.

Os resultados demonstraram melhorias significativas na condição clínica do paciente, incluindo a completa cicatrização da mucosa oral e uma redução notável da dor. Após o tratamento, o paciente foi submetido a acompanhamento bimensal durante seis meses, sem sinais de recorrência da condição (MINAMISAKO *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado por ERVOLINO *et al.* (2019), foram conduzidas investigações utilizando 28 ratas para avaliar a eficácia da TFDa como medida preventiva contra a osteonecrose. No decorrer de sete semanas, as ratas foram submetidas a um regime de medicação com ácido zoledrônico a cada três dias. Após a realização da exodontia, esses animais passaram por três sessões de TFDa em dias específicos (dias 0, 2 e 4 após a extração dentária). Os resultados obtidos pelos autores indicaram que a aplicação de três sessões de TFDa foi eficaz no estímulo ao reparo alveolar e na prevenção do desenvolvimento da MRONJ.

No estudo de POLI *et al.* (2018), foi documentado um caso clínico em que a TFDa foi empregada como tratamento para osteonecrose mandibular em uma paciente de 62 anos diagnosticada com osteoporose. Durante um período de acompanhamento de seis meses, a evolução do caso foi monitorada, revelando resultados positivos. Não foram detectados indícios de infecção residual, presença de osso necrótico ou formação de fistula na região onde a cirurgia para remoção do osso necrótico foi realizada.

Em um estudo abrangendo 35 casos, documentado por TARTAROTI *et al.* (2020), composto por 17 pacientes já diagnosticados com osteonecrose e 18 pacientes que estavam utilizando medicamentos antirreabsortivos, mas não apresentavam MRONJ, todos submetidos a procedimentos odontológicos, foi empregado o protocolo para tratamento e prevenção da MRONJ: TFDa utilizando azul de metileno e laser de diodo, juntamente com a terapia de fotobiomodulação utilizando laser de diodo de baixa intensidade. Adicionalmente, os pacientes diagnosticados com MRONJ receberam tratamento com antibioticoterapia por sete dias.

Para a prevenção da MRONJ, a TFDa era aplicada imediatamente antes da exodontia. No caso do tratamento, a TFDa era realizada antes da cirurgia para redução dos sinais e sintomas de infecção. Posteriormente, após a remoção do sequestro ósseo necrótico, sessões semanais de TFDa eram administradas até a completa cura. Os resultados revelaram que 16 pacientes (94%) diagnosticados com MRONJ, que seguiram o protocolo da TFDa e fotobiomodulação, apresentaram regressão total das lesões. Além disso, os pacientes experimentaram alívio significativo da dor e halitose já nas primeiras sessões de TFDa. Entre os pacientes sem osteonecrose, a aplicação de TFDa imediatamente após a exodontia impediu o desenvolvimento da doença em todos eles, após um acompanhamento de seis meses. Após a implementação dos protocolos em pacientes com MRONJ observou-se reepitelização dos tecidos moles e sequestro natural do osso necrótico, resultando em uma mucosa

oral saudável. Esses resultados indicam que a aplicação combinada dessas terapias pode levar a resultados mais promissores.

Em uma série de casos apresentada por POLI *et al.* (2019), um grupo composto por 11 pacientes, dos quais três eram homens e oito mulheres, com idades variando entre 65 e 79 anos (com uma média de 72,5 anos), todos portadores de osteoporose e sob tratamento com medicamentos antirreabsortivos, foi submetido à TFDa após a realização de exodontias. O objetivo deste estudo era investigar a eficácia da TFDa na prevenção da MRONJ. Durante o período de acompanhamento, que variou de seis meses a um ano, nenhum dos pacientes apresentou evidências clínicas ou radiológicas da doença. Portanto, com base nos resultados obtidos, os autores concluíram que a TFDa mostra-se promissora como uma abordagem terapêutica preventiva para reduzir os riscos de MRONJ em pacientes sob tratamento com medicamentos antirreabsortivos.

Considerando a riqueza da temática abordada, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de tratamento de osteonecrose induzida por bisfosfonatos com cirurgia e protocolo de TFDa em um hospital de alta complexidade em São Luís-MA, bem como evidenciar a relevância do laser no controle de sinais e sintomas da MRONJ.

## 2. ARTIGO

Formatado conforme instruções de Ambiente de Pluralidade Acadêmica – Amplla Editora (ANEXO B)

### **CIRURGIA ASSOCIADA A TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS: relato de caso clínico**

Thais Bordinassi da Silva <sup>1</sup>

Carolina Raiane Leite Dourado Maranhão Diaz <sup>2</sup>

Rosana Costa Casanovas <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

<sup>2</sup> Cirurgião Bucimaxilofacial. Universidade Federal do Piauí – UFPI

<sup>3</sup> Professora Associada IV do Departamento de Odontologia I. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

#### **RESUMO**

O uso de bisfosfonatos no contexto de pacientes onco-hematológicos é fator de risco para osteonecrose dos ossos maxilares. Essas lesões podem ser manejadas de forma cirúrgica, conservadora ou associando diferentes técnicas, incluindo o uso de laserterapia adjuvante. Este trabalho tem como objetivo descrever o caso de uma paciente de 86 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo que desenvolveu osteonecrose de mandíbula induzida por bisfosfonatos, recidivante ao debridamento cirúrgico isolado. Os principais fatores de risco encontrados foram o uso de bisfosfonatos por longo período e más condições dentárias. Devido às condições clínicas da paciente, optou-se por nova abordagem cirúrgica de debridamento do osso exposto, associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) nos períodos de trans e pós-operatório. Foram realizadas 60 sessões, e ao longo do tratamento foi observado ausência de exposição óssea, e melhora dos sinais e sintomas de osteonecrose dos maxilares. Conclui-se que o protocolo TFDa associado a cirurgia se mostrou eficaz no tratamento de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato.

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Laser. Mieloma múltiplo. Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos.

#### **ABSTRACT**

The use of bisphosphonates in the context of cancer-hematological patients is a risk factor for osteonecrosis of the jaw bones. These lesions can be managed surgically, conservatively or by combining different techniques, including the use of adjuvant laser therapy. This work aims to describe the case of an 86-year-old patient diagnosed with multiple myeloma who developed bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis, recurring to isolated surgical debridement. The main risk factors found were long-term use of bisphosphonates and poor dental conditions. Due to the patient's clinical conditions, a new surgical approach to debridement of the exposed bone was chosen, combined with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the trans and post-operative periods. 60 sessions were performed, and during the treatment there was no bone exposure, and improvement in signs and symptoms of osteonecrosis of the jaw. It is concluded that the PDT protocol associated with surgery has been shown to be effective in the treatment of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis.

**Keywords:** Osteonecrosis. Laser. Multiple myeloma. Bisphosphonate-associated osteonecrosis.

## 2.1. Introdução

O Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica, que se dá pela proliferação excessiva de clones de plasmócitos na medula óssea. Essas células não produzem anticorpos funcionais, além de ocupar espaço de células sanguíneas normais o que deixa o paciente nessa condição imunodeprimido. O diagnóstico de MM requer critérios clínicos e laboratoriais, e é confirmado pelo achado de mais de 10% de plasmócitos na biópsia de medula óssea (CAMILOTTI *et al.*, 2016).

Os bisfosfonatos (BFs) juntamente com os corticosteroides são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com MM, especialmente se houver lesões ósseas. A duração da terapia de BFs não está bem definida e é em grande parte uma relação de equilíbrio entre a sua eficácia e o risco de efeitos colaterais significativos, incluindo osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (MRONJ), o que é relatado em pacientes com MM que recebem tratamento com ácido zoledrônico (CAMILOTTI *et al.*, 2016).

O ácido zoledrônico (intravenoso) é o fármaco mais frequentemente associado à MRONJ, seguido do denosumabe (subcutâneo) e do alendronato (oral). A potência do ácido zoledrônico e seu alto nível de incorporação óssea quando administrado por via parenteral justificam esses dados. No caso do alendronato, existe uma grande heterogeneidade quanto ao risco de aparecimento de MRONJ em relação a variáveis como duração do tratamento, dose medicamentosa e combinação de medicamentos como corticosteroides (DIAZ-REVERAND *et al.*, 2018).

Está bem descrito na literatura que a principal indicação para o manejo da MRONJ é a cirurgia para remoção do osso necrótico, suavização de bordas ósseas afiadas e fechamento de feridas, quando há necrose extensa em alguns casos é indicado até mesmo a ressecção de segmentos ósseos. A escolha da abordagem adotada depende principalmente da condição subjacente e do estado do paciente (RUGGIERO *et al.*, 2020).

A MRONJ compreende uma área de osso exposto dentro da região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas em pacientes expostos a BFs (DE CASTRO *et al.*, 2016). Dessa forma, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa), tem se mostrado uma opção não invasiva para o tratamento dessa condição apresentando efeitos fotobiomoduladores, como modulação da resposta inflamatória, angiogênese e diferenciação celular, que são essenciais para o processo de reparo tecidual (ERVOLINO *et al.*, 2019).

Considerando a riqueza da temática abordada, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de tratamento de osteonecrose induzida por bisfosfonatos com cirurgia e protocolo de TFDa em um hospital de alta complexidade em São Luís-MA, bem como evidenciar a relevância da laserterapia no controle de sinais e sintomas da MRONJ.

## *2.2 Metodologia*

Com base na permissão por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em partilhar as imagens para devido fim, o presente estudo trata de um relato de caso clínico de cunho analítico descritivo (PEREIRA *et al.*, 2018), realizado em um Hospital de Alta Complexidade em São Luís – MA, aprovado pelo comitê de ética 67600722.2.0000.5087. As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, registro fotográfico dos procedimentos realizados aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

## *2.3 Relato de caso*

A paciente J.C., do sexo feminino, 86 anos, com o diagnóstico de mieloma múltiplo desde 2013, foi submetida a tratamento oncológico que incluiu quimioterapia e a administração intravenosa do ácido zolendrônico, não tendo sido realizado o condicionamento do meio bucal pré-bisfosfonato. Em setembro de 2019, a paciente procurou o Serviço de Cirurgia Buco-maxilo-facial do Hospital do Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho com queixas de dor dentária. Ao exame clínico inicial observou-se recessão gengival no elemento 35 com restauração de amálgama e ausência de mobilidade, tendo como conduta, encaminhá-la para receber tratamento odontológico, incluindo limpeza e restauração do elemento 35, além de avaliação complementar com exame de imagem.

Na radiografia panorâmica (figura 1) observou-se boa inserção ao osso do elemento 35, sem necessidade de procedimento cirúrgico, a paciente foi encaminhada novamente para tratamento odontológico de limpeza e restauração, não tendo realizado os procedimentos propostos. Após 1 ano, a paciente retornou por perda de seguimento, apresentando sintomatologia dolorosa acentuada. Em novo exame clínico, observa-se exposição óssea adjacente ao elemento 35. A nova radiografia panorâmica (figura 2) apresenta evidência de lise no ramo direito da mandíbula e em região de parassínfise.

Figura 1- Radiografia panorâmica de 2018



Fonte: autores

Figura 2- Radiografia panorâmica 2019



Fonte: autores

Somado ao conjunto de informações obtidas, foi dado o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares induzido por bifosfonatos, mediante os padrões clínicos (figura 3) e radiográficos observados. O tratamento de escolha inicial foi o procedimento cirúrgico de debridamento, portanto, discutiu-se com equipe médica sobre o caso, tendo como conduta a suspensão do uso do BF, visto que o MM se apresentava estável.

O procedimento cirúrgico foi efetuado sob o efeito de anestesia geral com intubação através da narina esquerda. Foi realizada a limpeza da área externa com uma solução de clorexidina degermante a 2% e da área interna com clorexidina aquosa a 0,3%, seguida da administração de anestesia local com lidocaína contendo um vasoconstritor. Realizou-se acesso circunvestibular em

mandíbula para exposição do osso necrótico, com descolamento muco periosteal do tecido gengival adjacente para visualização da região.

Em seguida, foi realizada osteotomia de todo osso necrótico exposto, com aspecto marmóreo, até que se chegasse ao osso com aspecto sadio. O nervo mentoniano, que era a estrutura nobre adjacente, foi preservado. Durante todo o procedimento foram utilizadas técnicas de hemostasia (cauterização com cauterizador elétrico aplicado em focos de sangramento, compressão com gaze) e irrigação abundante com soro fisiológico 0.9%. O material retirado foi enviado para patologia e análise histopatológica, sendo confirmado o achado de osteonecrose. No pós cirúrgico foi realizada antibioticoterapia com ciprofloxacino e clindamicina por via endovenosa durante 7 dias, seguido por administração via oral por mais 7 dias, totalizando 15 dias de antibioticoterapia.

Porém a paciente apresentou recidiva após 3 meses, sendo necessário uma segunda abordagem cirúrgica, agora associada a TFDa antes do procedimento e no trans operatório. O procedimento cirúrgico seguiu a mesma sequência da primeira abordagem cirúrgica, entretanto, foi utilizado o fotossensibilizador azul de metileno 0,01% (Chimiolux DMC) por 5 minutos no local (figura 4), em seguida irradiação do laser (Therapy XT<sup>®</sup> - São Carlos, SP, Brasil) por toda a extensão da lesão, sendo um total de 4 pontos, no comprimento de onda vermelho (660nm; 100mW; 60s; 6J/ponto). A paciente apresentou melhora completa da MRONJ suspendendo a TFDa após 60 sessões.

Após a segunda abordagem cirúrgica (figura 5), foram instituídas sessões de TFDa, com a dosimetria utilizada anteriormente; e terapia a laser de baixa intensidade (880 nm; 100 mW; 60s; 6J/ponto), sendo aplicada em 6 pontos, ambas realizadas duas vezes por semana por 30 semanas. As sessões foram realizadas em ambiente ambulatorial. Na 37<sup>ª</sup> sessão a paciente apresentou ausência de dor, não sendo mais visualizados edema e áreas de exposição óssea. A terapia foi continuada, e após sessenta sessões a paciente evoluiu com excelente recobrimento de tecido mole (figura 6). A partir de então, continuou seguimento mensal, sem queixas ou recidivas.

Figura 3- Aspecto clínico intraoral inicial.



Fonte: autores

Figura 4- Aspecto clínico intraoral com aplicação de azul de metileno 0,01%



Fonte: autores

Figura 5- Aspecto clínico intraoral após a 2ª abordagem cirúrgica.



Fonte: autores

Figura 6- Aspecto clínico intraoral após a 60 sessões de TFDa.



Fonte: autores

#### *2.4 Resultados*

A paciente não apresentou recidiva até o ano de 2023. Após o término do TFDa, a paciente apresentou piora da sua doença de base, retomando o tratamento com novo esquema quimioterápico. Evoluiu com dor em quadril esquerdo, sendo evidenciado uma massa sólida em ilíaco esquerdo, compatível com plasmocitoma, lesões líticas e fratura na região. Foi optado por iniciar o uso de bisfosfonato com Ibandronato via oral. A paciente não apresentou resposta satisfatória à terapia antineoplásica após oito sessões. Devido ao baixo *status performance* e idade avançada da paciente foi optado por manter apenas tratamento paliativo. A conduta odontológica consistiu em acompanhamento mensal com sessões de terapia a laser de baixa intensidade, para evitar recorrência de MRONJ.

#### *2.5 Discussão*

O aumento significativo no uso de medicamentos antirreabsortivos, como os BFs, está diretamente relacionado ao envelhecimento da população, uma vez que esses agentes são frequentemente prescritos para idosos (TORO et al., 2019). No entanto, o uso crônico desses fármacos representa um fator de risco considerável para o desenvolvimento de MRONJ. Vários fatores, como a dose, a via de administração, a potência e a frequência de exposição ao medicamento, podem influenciar o risco de MRONJ, especialmente quando se trata de BFs nitrogenados e quando administrados por via endovenosa, como observado em estudos anteriores (BIGUETTI et al., 2019).

Os BFs, como o pamidronato, ácido zoledrônico, alendronato, risedronato e ibandronato, são amplamente utilizados para preservar a saúde óssea em condições como osteoporose, doença de Paget, MM e metástases ósseas em tumores sólidos. Esses medicamentos demonstram seletividade para áreas de reabsorção óssea, exercendo seu efeito inibidor sobre os osteoclastos, conforme observado por STATKIEVICZ *et al.* (2018). Uma característica dos BFs é sua capacidade de acumulação nos ossos, especialmente aqueles contendo nitrogênio, o que resulta na presença persistente desses medicamentos no osso, mesmo após a interrupção do tratamento. (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Um estudo conduzido por JESUS *et al.* (2019) investigou pacientes oncológicos submetidos à terapia com BFs por via endovenosa e tratados com terapia cirúrgica de debridamento. Nos casos clínicos analisados, essa abordagem cirúrgica demonstrou eficácia notável, resultando em reparo tecidual adequado, cicatrização eficiente do rebordo alveolar e reepitelização satisfatória em curto e longo prazo, sem evidências de recidiva das lesões nos pacientes desse estudo.

Os resultados deste estudo destacam a complexidade no manejo da MRONJ em pacientes submetidos à terapia com BFs, ressaltando que, apesar da paciente ter passado pelo procedimento cirúrgico de debridamento, ela ainda desenvolveu exposição óssea. Isso evidencia que, em determinadas situações, a utilização exclusiva dessa técnica cirúrgica tradicional pode ser insuficiente para promover o reparo tecidual necessário. Portanto, enfatiza-se a importância de uma abordagem personalizada e adaptada às necessidades individuais de cada paciente, considerando fatores como a natureza da lesão e a resposta ao tratamento cirúrgico.

Quando se trata de interromper o uso de BFs orais, surgem algumas controvérsias. A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) sugere um intervalo de suspensão de três meses antes e três meses após procedimentos cirúrgicos, principalmente devido ao risco de MRONJ. No entanto, é crucial ressaltar que a decisão de descontinuar a terapia com agentes antirreabsortivos deve ser baseada no estado geral do paciente, levando em consideração não apenas o risco de MRONJ, mas também os possíveis impactos adversos à saúde esquelética, como o desenvolvimento de metástases ósseas, lesões osteolíticas e dor. (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018). No presente estudo a paciente apresentava a doença estável, sendo possível a suspensão do medicamento, no entanto, com a piora da doença de base houve o retorno do BFs. Portanto, a gestão adequada da terapia com BFs requer uma avaliação individualizada e uma compreensão abrangente das implicações de sua interrupção.

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da MRONJ. Além dos fatores relacionados ao uso de medicamentos, incluem-se fatores como história de doença inflamatória, densidade óssea, idade, comorbidades como diabetes e hipotireoidismo, uso de corticosteróides, tabagismo e hábitos pessoais (AUZINA *et al.*, 2019). Outros fatores de risco incluem infecções, traumas cirúrgicos, doenças periodontais e periapicais, imunossupressão, anemia, hipertensão, terapia com corticosteróides e o tipo de câncer, com uma maior incidência relatada em pacientes com câncer de mama, mieloma múltiplo e próstata (OTERI *et al.*, 2018; KIZUB *et al.*, 2021). A paciente deste relato apresentava uma idade avançada e presença de elementos dentários com necessidade de tratamentos odontológicos, como raspagem, por ser uma paciente com doença periodontal ativa, contudo, encontra-se dificuldade, uma vez que a paciente é baixa renda, necessitando de um atendimento de serviço público que muitas vezes não consegue atender todas as demandas ou seja, apresentava fatores de risco.

Para o tratamento eficaz da MRONJ, é crucial determinar o estágio da doença. Conforme a AAOMS, a paciente apresentava MRONJ em estágio 3, com dor relacionada a extensa osteólise na mandíbula, osso exposto e presença de secreção purulenta. A análise radiográfica e clínica corroborou os sintomas e histórico da doença (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Existem diversas opções de tratamento para a MRONJ, variando desde procedimentos cirúrgicos mais invasivos como hemimandibulectomia, o que não seria recomendado para a paciente deste caso dada a idade avançada e o impacto psicológico que causaria, até terapias não cirúrgicas em lesões iniciais, como antissépticos orais e antibióticos o que não seria aplicável na situação desta paciente, pelo avançado estágio (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Terapias complementares, como câmara hiperbárica e laserterapia de baixa potência, demonstraram eficácia no alívio da dor, por apresentar propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

O uso de BFs, particularmente ácido zoledrônico, pode estar associado ao desenvolvimento da MRONJ, e é importante observar os sintomas da doença, que podem se manifestar em estágios distintos (VARELA, 2017). A terapia combinada de desbridamento cirúrgico, antibioticoterapia e terapia adjuvante, como a terapia a laser de baixa intensidade, pode ser uma abordagem eficaz, especialmente em casos avançados, como o caso aqui relatado (RUGANI *et al.*, 2016). Em relação ao tratamento, a cura bem-sucedida após o desbridamento cirúrgico e o acompanhamento a longo prazo são indicativos de uma terapia eficaz para a MRONJ (RISTOW *et al.*, 2014)

A TFDa é um tratamento não invasivo que envolve o uso de uma fonte de luz de baixa energia, como um laser de diodo, juntamente com um fotossensibilizador (PS) capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (EROS) para eliminar microrganismos. Embora o azul de metileno, também conhecido como cloreto de metiltionínio, seja o corante mais comumente empregado na TFDa, outros agentes, como o azul de toluidina e o verde malaquita, podem ser utilizados (ERVOLINO *et al.*, 2019). Todos esses fotossensibilizadores compartilham características químicas e físico-químicas semelhantes, incluindo uma carga catiônica pronunciada que facilita a penetração na membrana externa de bactérias gram-negativas, resultando em uma alta seletividade na eliminação de microrganismos (JOSEPH *et al.*, 2017). Quando a irradiação a laser é realizada com parâmetros ideais e em combinação com um fotossensibilizador, ocorre a geração de EROS e oxigênio altamente citotóxicos, levando a danos e morte das células bacterianas (FRANCO *et al.*, 2018)

A TFDa oferece várias vantagens em comparação com o tratamento com antibióticos sistêmicos. Por exemplo, ela não está associada a efeitos adversos sistêmicos significativos ou desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos (ALBAKER *et al.*, 2018). O uso do laser antes da cirurgia teve como principal objetivo reduzir a carga de microrganismos no local. Acredita-se que a TFDa poderia diminuir a colonização bacteriana nas camadas de biofilme dentro das lesões ósseas e contribuir para a melhora do processo de cicatrização. Além disso, a manipulação cirúrgica subsequente poderia contar com uma menor carga bacteriana, o que é benéfico.

Para além de seu efeito antibacteriano, a TFDa oferece benefícios adicionais graças ao uso do laser de diodo, que promove a biomodulação do tecido e a aceleração do processo de cicatrização (SAHU *et al.*, 2015). Neste estudo, foi observado que a paciente com MRONJ submetida à TFDa relatou alívio dos sintomas já nas primeiras sessões. Há evidências sugerindo que a TFDa, exerce atividade de biomodulação em vários tipos de células, como queratinócitos, fibroblastos, osteoclastos e na promoção da angiogênese, resultando em uma melhoria na regeneração do tecido (DE FREITAS *et al.*, 2016). A terapia a laser de baixa intensidade estimula a enzima citocromo C oxidase na cadeia respiratória mitocondrial. Esse cromóforo, atuando como um fotorreceptor, aumenta a energia celular, desencadeando respostas celulares que, por sua vez, promovem a proliferação, migração, diferenciação e atividade metabólica, processos essenciais para o reparo do tecido (ERVOLINO *et al.*, 2019).

Há especulações na literatura de que múltiplas sessões de TFDa podem resultar em efeitos de cicatrização mais pronunciados (ERVOLINO *et al.*, 2019). Essa observação foi corroborada neste

estudo, em que a paciente apresentava MRONJ e foi tratada com várias sessões de TFDa, notou-se epitelização do tecido mole ao redor da lesão, e a posterior esfoliação espontânea do osso necrótico, resultando em uma aparência saudável da mucosa bucal.

Em pacientes com MRONJ, a ação antimicrobiana local desempenha um papel fundamental. O osso exposto à cavidade bucal e em constante contato com a saliva apresenta desafios para a manutenção da assepsia. Um estudo realizado *in vitro* comparou os efeitos da TFDa, clorexidina e polihexanida contra o gênero bacteriano *Actinomyces*. Este estudo demonstrou que a TFDa em combinação com um fotossensibilizador é a abordagem mais eficaz na redução das unidades formadoras de colônias bacterianas (HAFNER *et al.*, 2018).

Embora ainda não se tenha determinado a análise específica da redução da carga microbiana, estudos *in vitro* já demonstraram a eficácia da TFDa e de outros agentes fotossensibilizantes na inativação de biofilmes e na redução do número de bactérias, tanto em casos de cárie dentária (JOSEPH *et al.*, 2017) quanto em infecções ósseas (ROSA *et al.*, 2015).

A TFDa deve ser evitada quando houver presença de secreção purulenta na região da lesão ou sangramento excessivo em um alvéolo recém-extraído. Isso ocorre porque esses fluidos podem atuar como barreiras que impedem o contato adequado do corante fotossensibilizante com a área a ser tratada. Além disso, nesses casos, tanto o fotossensibilizante quanto o sangue agirão como escudos ópticos durante a irradiação a laser, comprometendo assim a eficácia da TFDa.

O uso de antibióticos sistêmicos faz parte do protocolo, sendo indicado com base no risco de infecção se espalhar para áreas críticas, como espaços parafaríngeos, seios ou o assoalho da boca. Além disso, em pacientes com comorbidades que afetam o sistema imunológico, considera-se a administração de antibióticos. No protocolo proposto para a TFDa, foi utilizado um laser vermelho de 660nm. Quando se faz necessário o tratamento com terapia a laser de baixa intensidade, utiliza-se um laser infravermelho de 808nm devido à sua maior capacidade de penetração nos tecidos humanos. Estudos experimentais anteriores em modelos animais, especificamente em ratos, já demonstraram a eficácia de ambos os tipos de laser no tratamento da MRONJ (ERVOLINO *et al.*, 2019).

A decisão de adotar uma abordagem terapêutica combinada, envolvendo a TFDa e a terapia a laser de baixa intensidade com luz infravermelho, foi baseada principalmente na avaliação das condições clínicas da ferida e nos sintomas relatados pela paciente. Quando a ferida não apresentava uma adequada cobertura mucosa e havia risco de reinfecção, iniciava-se sessões

semanais de TFDa intraoral, repetindo-as até que houvesse evidências clínicas de recobrimento da mucosa.

O propósito da terapia a laser de baixa intensidade era estimular a angiogênese nos tecidos mais profundos, visando facilitar o processo de cicatrização. Mesmo nos casos em que a mucosa estava completamente coberta e não havia sinais de exposição óssea, a terapia extraoral com terapia a laser de baixa intensidade era considerada se o paciente apresentasse queixas de dor ou desconforto. O tratamento da MRONJ envolveu estratégias combinadas que incluíram o uso de antibióticos ciprofloxacino e clindamicina, entre outros, com o objetivo de gerenciar eficazmente a condição.

Conforme evidenciado por outros estudos observacionais que acompanharam pacientes em tratamento contínuo com bifosfonatos, fatores como o período de administração, o tempo de exposição ao medicamento, o método de administração dos bifosfonatos (oral ou intravenosa), a idade e o gênero dos pacientes não parecem exercer um papel significativo na identificação dos indivíduos com maior risco de sofrer atrasos na cicatrização ou desenvolver MRONJ. Parece que a exposição aos bifosfonatos é o principal fator que prejudica a capacidade de cicatrização da mucosa bucal em pacientes que apresentam atrasos na cicatrização do osso alveolar (MIGLIORATI *et al.*, 2013). No entanto, o risco de MRONJ aumenta quando existe presença de biofilme bacteriano na área do osso alveolar comprometido (ERVOLINO *et al.*, 2019).

Por fim, é relevante destacar que o uso de medicamentos antirreabsortivos para o tratamento de doenças ósseas está se tornando cada vez mais comum em todo o mundo, o que coloca um número significativo de pacientes em risco de desenvolver complicações, como a MRONJ. Nesse contexto, a abordagem terapêutica proposta neste estudo pode ser vista como uma alternativa viável, uma vez que é desprovida de efeitos colaterais indesejados, é de baixo custo, de fácil execução e demonstra eficácia tanto na prevenção quanto no tratamento dessas lesões.

## 2.6 Conclusão

A partir dos resultados observados neste relato de caso, levando em consideração suas limitações, podemos concluir que a abordagem cirúrgica que combina o debridamento com a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa), podendo ser uma alternativa promissora para a melhora de sinais e sintomas da osteonecrose, sem a necessidade de procedimentos mais invasivos.

## REFERÊNCIAS

ALBAKER AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Abduljabbar T. Effect of photodynamic and laser therapy in the treatment of peri-implant mucositis: A systematic review. **Photodiagnosis Photodyn Ther.** 2018;21:147-52. <http://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.011>.

AUZINA, Daiga et al. A population based study of multiple myeloma patients with medication- related osteonecrosis of the jaw. **Stomatologija**, v. 21, n. 1, p. 13-7, 2019.

BIGUETTI, C. C. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. **PLoS One**, v. 14, n. 6, e0214173, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0214173.

Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério- Homem MG. Osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos. **Rev Brás Reumatol.** 2012;52(2):265-70. Faça: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200010>.

CAMILOTTI, R. S. **Pontifícia universidade católica do rio grande do sul effect of low level laser therapy on tissue repair post teeth extraction in rats submitted to zoledronic acid and dexamethasone therapy.** [s.l.: s.n.].

CARVALHO, Lidia Nunes Vilela; DUARTE, Nathália Tuany; FIGUEIREDO, Marília Andrade; ORTEGA, Karem López. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção.** Revista CES Odontologia, Medellín, v. 31, ed. 2, p. 48-63, 2018. Disponível em: < <http://www.fo.usp.br/pos/wp-content/uploads/2019/08/Osteonecrose.pdf> >. Acesso em: 12 set 2021.

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, 1 dez. 2016.

DE FREITAS LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low- Level Light Therapy. **IEEE J Sel Top Quantum Electron.**; 2016. <http://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>.

DE JESUS, Adriele Pereira et al. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019.

DIAZ-REVERAND, S. A. et al. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v. 40, n. 3, p. 104–111, 1 jul. 2018.

ERVOLINO E, Statkiewicz C, Toro LF, de 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. **Bone.** 2019; 120:101-13. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.014>.

ERVOLINO, E. 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. **Bone**, v. 120, p. 101–113, 1 mar. 2019.

FRANCO TPM, Dos Santos APP, Canabarro A. The effects of repeated applications of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets: a systematic review. **Lasers Med Sci.** 2018. <http://doi.org/10.1007/s10103-018-02703-2>.

HAFNER S, Ehrenfeld M, Neumann AC, Wieser A. Comparison of the bactericidal effect of cold atmospheric pressure plasma (CAPP), antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), and polihexanide (PHX) in a novel wet surface model to mimic oral cavity application. **J Craniomaxillofac Surg.** 2018 Dec;46(12):2197-2202. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.006>.

JOSEPH B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. **Biomolecules.** 2017;7(4) pii: E79.<http://doi.gov/10.3390/biom7040079>.

KIZUB, Darya A. et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 5, p. 2509-2517, 2021.

MIGLIORATI CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144:406-14. **JAm Dent Assoc.** 144:472. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0134>.

OTERI, Giacomo et al. Could the Combined Administration of Bone Antiresorptive Drug, Taxanes, and Corticosteroids Worsen Medication Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients?. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

PEREIRA, Adriana Soares et al. **Metodologia da pesquisa científica.[e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.** Disponível em: [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf), 2018.

RISTOW O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. **Int J Oral Maxillofac surg.**2014;43(11):1391-3- doi: 10.1016/j.ijom.2014.07.017.

ROSA LP, da Silva FC, Nader SA, Meira GA, Viana MS. Antimicrobial photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus* biofilms in bone specimens using methylene blue, toluidine blue ortho and malachite green: An in vitro study. **Arch Oral Biol.**2015;60(5):675-80. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.010>.

RUGANI, Petra et al. Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 32, 2016.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg;** v.72; n.10; p.1938-1956, 2014.

RUGGIERO, Salvatore 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**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.1938-1956, out. 2020

SAHU K, Sharma M, Dube A, Gupta PK. Topical antimicrobial photodynamic therapy improves angiogenesis in wounds of diabetic mice. **Lasers Med Sci.** 2015; Sep;30(7):1923-9 <http://doi.org/10.1007/s10103-015-1784-8>.

Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto 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. **J Photochem Photobiol B.** 2018;184:7-17. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004>.

TEIXEIRA, Cristina Martins. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento. Universidade do Sul de Santa Catarina. **Odontologia-Tubarão**, 2019. Trabalho de Conclusão de Curso.

TORO, L. F. *et al.* Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, 22, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-37063-y.

VARELA, Kelly Meireles. **Identificação de fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos ao tratamento de câncer com bisfosfonatos**. 2017. Dissertação de Mestrado.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental que os cirurgiões dentistas dediquem uma atenção especial à avaliação de pacientes idosos, sobretudo no que diz respeito ao histórico médico, visto que essa faixa etária costuma apresentar uma série de condições crônicas de saúde e fazer uso de um amplo espectro de medicamentos. Entre esses medicamentos, é comum o uso de antirreabsortivos, os quais podem ter um impacto direto sobre o tratamento odontológico e a qualidade de vida desses pacientes.

Em situações em que o paciente desenvolve osteonecrose da mandíbula, há um risco de fraturas patológicas. Nesse contexto, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) emerge como uma opção terapêutica vantajosa. A TFDa não só evita o desenvolvimento de resistência microbiana, mas também não apresenta contraindicações conhecidas, o que a torna uma escolha atrativa. Além disso, a aplicação da TFDa tem o potencial de estimular o reparo do osso alveolar, contribuindo, conseqüentemente, para a prevenção da osteonecrose da mandíbula.

Entretanto, é importante ressaltar que é necessária a realização de estudos clínicos adicionais para solidificar a eficácia da TFDa no tratamento da osteonecrose induzida por medicamentos. Isso, por sua vez, incentivaria uma abordagem mais segura e eficaz no tratamento dessa condição complexa, reforçando a importância do papel do cirurgião dentista no cuidado personalizado da saúde bucal de pacientes idosos e na gestão da osteonecrose dos maxilares.

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBAKER AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Abduljabbar T. Effect of photodynamic and laser therapy in the treatment of peri-implant mucositis: A systematic review. **Photodiagnosis Photodyn Ther**. 2018;21:147-52. <http://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.011>.

ANESI, Alexandre; GENERALI, Luigi; SANDONI, Laura; POZZI, Samantha GRANDE, Alexis. **From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights**. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 20, n. 4925, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801843/> >. Acesso em: 17 set 2021

ANTUNES, J. **Osteonecrose Maxilar associada ao uso de Bifosfonatos**. Instituto Universitário Egas Moniz. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Universidade Estadual de Maringá, (UEM) – Maringá. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/23520> Acesso em: 20 de set. 2020.

ARAÚJO, Rubens et al. **Influência dos bifosfonatos na indução da osteonecrose: uma revisão da literatura. Publicado em Congresso Internacional em Saúde**, 2021. Disponível em: < <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/download/19032/17765> >. Acesso em: 18 set 2021.

AUZINA, Daiga et al. A population based study of multiple myeloma patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. **Stomatologija**, v. 21, n. 1, p. 13-7, 2019.

BARBOSA, I. M. G. ALBUQUERQUE, G. G. AMORIM, J. S. **L-PRF como tratamento de pacientes com osteonecrose: Revisão de Literatura**. da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Admin/Documents/TCC/tratamento.pdf> Acesso em: 20 de set. de 2020.

BARIN, L. M. *et al.* **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: Uma Revisão de Literatura**. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2016; 28(2): 126- 34, mai-ago Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar?oe=utf-8&client=firefox-b-ab&um=1&ie=UTF8&lr&q=related:VjwHh36LuvqUyM:scholar.google.com/> Acesso em 21 de fev. 2021.

BIGUETTI, C. C. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. **PLoS One**, v. 14, n. 6, e0214173, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0214173.

Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério- Homem MG. Osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos. **Rev Brás Reumatol**. 2012;52(2):265-70. Faça: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200010>.

CAMILOTTI, R. S. **Pontifícia universidade católica do rio grande do sul effect of low level laser therapy on tissue repair post teeth extraction in rats submitted to zoledronic acid and dexamethasone therapy**. [s.l: s.n.].

CARVALHO, Lidia Nunes Vilela; DUARTE, Nathália Tuany; FIGUEIREDO, Marília Andrade; ORTEGA, Karem López. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção**. Revista CES Odontologia, Medellín, v. 31, ed. 2, p. 48-63, 2018. Disponível em: < <http://www.fo.usp.br/pos/wp-content/uploads/2019/08/Osteonecrose.pdf> >. Acesso em: 12 set 2021.

CHAVES, Rômulo Augusto da Costa; QUEIROZ, Thallita Pereira; FALONI, Ana Paula de Souza; ÓRFÃO, Antônio Marcos Arildo; BETONI-JÚNIOR, Walter. **Bifosfonatos e denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia**. Revista Brasileira Multidisciplinar, Araraquara, v. 21, n. 2, p. 66-80, 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, 1 dez. 2016.

DE FREITAS LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low- Level Light Therapy. **IEEE J Sel Top Quantum Electron.**; 2016. <http://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>.

DE JESUS, Adrielle Pereira et al. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019.

DE QUEIROZ GATIS, Michelly Cauás et al. Bifosfonatos e as repercussões nos maxilares: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e28410917923- e28410917923, 2021.

DIAZ-REVERAND, S. A. et al. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v. 40, n. 3, p. 104–111, 1 jul. 2018.

ERVOLINO E, Statkievicz C, Toro LF, de 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. **Bone**. 2019; 120:101-13. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.014>.

ERVOLINO, E. 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. **Bone**, v. 120, p. 101–113, 1 mar. 2019.

ERVOLINO, Edilson 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. **Bone**, v. 120, p. 101-113, 2019.

FERREIRA, G. E *et al.* **Uso de bifosfonatos em idosos: complicações e condutas em odontologia.** Revista Intercâmbio - vol. X – 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/207-604-1-PB.pdf> Acesso em 14 de mar. de 2021.

FILGUEIRA, S. L. **Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos.** Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José - Ciência Atual, Rio de Janeiro. Volume 13, No 1. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/filgueira.pdf> Acesso em 9 de mar. De 2021.

FRANCO TPM, Dos Santos APP, Canabarro A. The effects of repeated applications of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets: a systematic review. **Lasers Med Sci**. 2018. <http://doi.org/10.1007/s10103-018-02703-2>.

GALVÃO, L. G. MOURA, R. P. **Uso de bifosfonatos e sua relação com a Osteonecrose dos maxilares.** 2019. 33 f. (Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade de Taubaté, São Paulo) Disponível em: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Leticia%20Goncalves%20Galvao\\_Rafaella%20Porto%20de%20Moura\(3\).pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Leticia%20Goncalves%20Galvao_Rafaella%20Porto%20de%20Moura(3).pdf) Acesso em 12 de mar. de 2021.

HAFNER S, Ehrenfeld M, Neumann AC, Wieser A. Comparison of the bactericidal effect of cold atmospheric pressure plasma (CAPP), antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), and polihexanide (PHX) in a novel wet surface model to mimic oral cavity application. **J**

**Craniomaxillofac Surg.** 2018 Dec;46(12):2197-2202.  
<http://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.006>.

HE, Lina; SUN, Xiangyu; LIU, Zhijie; NIU, Yumei. **Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw.** *International Journal of Oral Science*, Sichuan, v. 12, n. 30, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2> >. Acesso em: 20 set 2021.

JOSEPH B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. **Biomolecules.** 2017;7(4) pii: E79.<http://doi.gov/10.3390/biom7040079>.

JUNIOR, A. A. C. P *et. al* **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de bifosfonatos. Artigo caso clínico.** *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe* v.17, n.1, p. 40-45, jan./mar. 2017. Disponível em: <https://www.revistacirurgiabmf.com/2017/01/Artigos/08ArtigoscasoclinicoOsteonecrose.pdf> Acesso em: 28 abr. de 2021.

KIZUB, Darya A. et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 5, p. 2509-2517, 2021.

LIMA, B *et al.* **Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bifosfonatos.** *Rev. Investig, Bioméd,* 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/131-353-1-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/131-353-1-PB%20(2).pdf). Acesso em 02 de abr. de 2021.

MIGLIORATI CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144:406-14. **JAm Dent Assoc.** 144:472. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0134>.

Minamisako, Mariana Comparotto, Guilherme Henrique Ribeiro, Mariáh Luz Lisboa, Mabel Mariela, Rodríguez Cordeiro, and Liliane Janete Grando. 2016. “**Case Report Medication- Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach**” 2016.

OTERI, Giacomo et al. Could the Combined Administration of Bone Antiresorptive Drug, Taxanes, and Corticosteroids Worsen Medication Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients?. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

PEREIRA, Adriana Soares et al. **Metodologia da pesquisa científica.[e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.** Disponível em: [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf), 2018.

PINTO, Nathália Ferrare. **Osteonecrose por uso de medicamentos: estudo in vivo e revisão sistemática.** 2021. Tese de doutorado. Universidade de Brasília.

POLI, Pier Paolo et al. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: A case series. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 27, p. 117- 123, 2019.

POLI, Pier Paolo; SOUZA, Francisley Ávila; MAIORANA, Carlo. 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, 2018.

RIBEIRO, G. H. **Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento.** Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/ribeiro.pdf> Acesso em 12 de abr. de 2021.

RISTOW O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. **Int J Oral Maxillofac surg.**2014;43(11):1391-3- doi: 10.1016/j.ijom.2014.07.017.

ROSA LP, da Silva FC, Nader SA, Meira GA, Viana MS. Antimicrobial photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus* biofilms in bone specimens using methylene blue, toluidine blue ortho and malachite green: An in vitro study. **Arch Oral Biol.**2015;60(5):675-80. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.010>.

RUGANI, Petra et al. Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 32, 2016.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**; v.72; n.10; p.1938-1956, 2014.

RUGGIERO, Salvatore 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**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.1938-1956, out. 2020

RUGGIERO, Salvatore 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**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.1938-1956, out. 2020

SAHU K, Sharma M, Dube A, Gupta PK. Topical antimicrobial photodynamic therapy improves angiogenesis in wounds of diabetic mice. **Lasers Med Sci.** 2015; Sep;30(7):1923-9 <http://doi.org/10.1007/s10103-015-1784-8>.

SALES, K. CONCEIÇÃO, L. S. **A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma Revisão de Literatura.** J Business Techn. 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/562-1858-1-PB.pdf> Acesso em 10 de set. de 2020.

SANTOS, W. B *et al.* **Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bifosfonatos: relato de caso.** Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/2398-Artigo-23957-1-10-20200217\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/2398-Artigo-23957-1-10-20200217(1).pdf) Acesso em 23 de mar. de 2021.

SHIBAHARA, Takahiko. **Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone.** **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, Miyagi, v. 247, ed. 2, p. 75-86, 2019. Disponível em: < [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/247/2/247\\_75/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/247/2/247_75/_article) >. Acesso em: 12 set 2021.

SOUZA, Thays Bermeo. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 2020.

Statkievicz C, Toro LF, Mello-Neto 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. **J Photochem Photobiol B.** 2018;184:7-17. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004>.

TARTAROTI, Natália Caroline 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, 2020.

TEIXEIRA, Cristina Martins. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento. Universidade do Sul de Santa Catarina. **Odontologia-Tubarão**, 2019. Trabalho de Conclusão de Curso.

TORO, L. F. *et al.* Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, 22, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-37063-y.

TRUJILLO, A. DITZEL, A. S. MANFRON, A. P. T. **Características radiográficas de pacientes com Osteonecrose por Bifosfonato: revisão de literatura**. Rio Grande do Sul. Revista Gestão & Saúde, 2017. Disponível em: file:///C:/Users/Admin/Documents/TCC/tabela%20osteonecrose.pdf Acesso em: 15 set. 2020.

VARELA, Kelly Meireles. **Identificação de fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos ao tratamento de câncer com bisfosfonatos**. 2017. Dissertação de Mestrado.

VELASKI, Danielle Pereira, HOCHMULLER, Mileny Bezerra, KOTH, Valesca Sander, BARBIERI, Silene. **Etiopatogenia da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos**. **Revista Biosáude**, Londrina, v. 22, n. 2, p. 84-96, 2020. Disponível em: < <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/41748> >. Acesso em: 12 set 2021.

VILELA-CARVALHO, Lidia Nunes et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontología**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.

## 5. ANEXOS

## ANEXO A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**

 FUNDAÇÃO Instituída nos termos da Lei nº. 5.152 de 21/10/1966  
 SÃO LUÍS - MARANHÃO

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
 COORDENAÇÃO DO CURSO DE ODONTOLOGIA**
**ANEXO E**
**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
 PARA OBTENÇÃO E UTILIZAÇÃO DE IMAGENS DE PACIENTES**

IDENTIFICAÇÃO DO(A) PACIENTE				
Nome Completo:		Josefa Cardoso		RG
				045063612012-3
Endereço Completo:				
R21, número 27 - Cohabtrae IV				
Número	Complemento	Município		
27		São Luís		
CEP	U.F.	Telefone Celular	Telefone Fixo	Ramal
65054730	MA			
E-mail pessoal:				

Eu Josefa Cardoso, por meio deste termo de consentimento Livre e Esclarecido, consinto que o(a) Dr(a) Carolina Raiane Leite Dourado M.D. CRO-Ma 3933, faça fotografias e outros tipos de imagens e registro meus e sobre meu caso clínico.

Consinto que estas imagens, bem como, as informações relacionadas ao meu caso clínico sejam utilizadas para finalidade Didática (aulas, painéis científicos, trabalho de conclusão de curso (TCC), palestras, conferências, cursos e congressos), resguardando a minha identidade e qualquer imagem que possa fazer com que eu seja reconhecido.

Consinto, também, que as imagens de meus exames, como radiografias, tomografias computadorizada, ressonâncias magnéticas, ultra-sonografias, eletromiografias, histopatológicos (exames no microscópio da peça cirúrgica retirada - biópsia) e outros sejam utilizados e divulgados.

Fui esclarecido que este consentimento pode ser revogado, sem qualquer ônus ou prejuízo à minha pessoa, a meu pedido ou solicitação, desde que a revogação ocorra antes da publicação. Este consentimento é instituído por prazo indeterminado.

Fui esclarecido de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento pelo uso das minhas imagens e também compreendi que o profissional/equipe que me atende e atenderá durante todo o tratamento proposto, não terá qualquer tipo de ganhos financeiros/comerciais com a exposição da minha imagem nas referidas publicações. Também, fui esclarecido de que a minha participação ou não nestas publicações não implicará em alterações do direito a mim conferido em continuar o tratamento odontológico adequado proposto e aceito inicialmente.

Josefa Cardoso

Assinatura do(a) Paciente

CPF: Josefa Cardoso

RG: 045063612012-3

São Luís-MA: 24 / 03 / 2022

Carolina Raiane Leite Dourado

Assinatura do(a) Profissional Responsável

CPF: 017497173-79

RG: 019960382002-2

C.F., art. 5º, X – são invioláveis, a vida privada, a honra e a imagem das pessoas, assegurado o direito a indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação,"(Constituição da República Federativa do Brasil, 1988) C.C., art.20. Salvo se autorizadas, ou se necessárias à administração da justiça ou à manutenção da ordem pública, a divulgação de escritos, a transmissão da palavra, ou a publicação, a exposição ou a utilização da imagem de uma pessoa poderão ser proibidas, a seu requerimento e sem prejuízo da indenização que couber, se lhe atingirem a honra, a boa fama ou a responsabilidade, ou se destinarem a fins comerciais.

Parágrafo único. Em se tratando de morte ou de ausente, são parte legítimas para requerer essa proteção o cônjuge, os ascendentes ou os descendentes." (Código Civil. Lei nº 10.406, de Janeiro de 2002).

## ANEXO B - Diretrizes para autores da Editora Amplla

### Capítulo de Livro

O processo de submissão e avaliação é totalmente gratuito, a taxa de publicação é solicitada apenas em caso de aceite;  
São aptos à submissão artigos originais, artigos de revisão, estudos de caso e relatos de experiência;  
Não exigimos titulação mínima para submissão;  
Cada capítulo deverá possuir entre 8 e 15 páginas\*;  
O artigo deverá ser fruto da pesquisa de no máximo 6 autores (incluindo autor principal)\*;

*\*A inclusão de autores e páginas acima do limite pré estabelecido acarretará custos extras, verifique o Modelo de Publicação.*

O autor(a) responsável deverá submeter o trabalho em nosso Painel de Controle, conforme ilustrado no fluxograma ao lado. O trabalho submetido deve seguir o modelo e instruções presentes no Modelo de Publicação. O valor para publicação está tabelado na aba “Serviços”.

Verifique com atenção o título da chamada pretendida, para evitar problemas com a submissão.



## **Modelo de Publicação:**

[https://ampllaeditora.com.br/books/2023/01/Template\\_Amplla.docx](https://ampllaeditora.com.br/books/2023/01/Template_Amplla.docx)

**Artigos que não estiverem de acordo com as diretrizes presentes neste modelo, não serão encaminhados para avaliação.** Para otimizar o tempo e adequar-se melhor às normas, redija o seu trabalho neste documento, seguindo todas as instruções. Os trabalhos podem conter **até 6 autores**, caso o número de autores ultrapasse esse limite, haverá uma taxa de R\$30,00 para cada autor extra. Os manuscritos devem ser redigidos em português, outros idiomas são permitidos em chamadas específicas (conferir na página de chamadas abertas). O resumo deverá ser justificado, sem deslocamento, com espaçamento simples, devendo possuir no máximo 250 palavras.

**Utilize os estilos pré-definidos** (Figura 1) para identificar os tópicos e facilitar a adequação do trabalho às normas. Os artigos destinados a publicação em capítulos de livro devem possuir de **8 a 15 páginas** (a partir da 16ª página, há um custo de R\$10,00 por página extra), devem ser escritos em **Calibri (Corpo)**, tamanho **12**, com **espaçamento 1,5**. Margens superior/esquerda e inferior/direita 2,5 cm. As ilustrações (figuras, desenhos, esquemas, fluxogramas, fotografias, gráficos, mapas, organogramas, plantas, quadros, retratos e outros) deverão estar assinaladas no texto, com identificação na parte superior, precedida da palavra Figura, centralizada, seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos, do respectivo título. Na parte inferior, deve ser indicada a fonte, legenda, notas e outras informações necessárias.

As tabelas (informações tratadas estatisticamente) devem ser numeradas com números arábicos, com identificação na parte superior, precedida da palavra Tabela, centralizada. A fonte deve ser colocada abaixo da tabela. Um exemplo de tabela está indicado na Tabela 1. **Não serão aceitas páginas em orientação paisagem.**

Uso de imagens de terceiros: A maioria das editoras e periódicos (assim como a Amplla) utilizam a licença Creative Commons (CC). A atribuição CC BY: permite a cópia, reprodução, modificação e distribuição para fins lucrativos ou não, desde que seja atribuído o crédito ao autor. Dessa forma, os autores devem verificar o tipo de licença que o local de publicação da figura utiliza, para evitar problemas futuros relacionados a direitos autorais.

Para mais informações, verificar a **Lei 9.610/98**. Todas as Figuras compostas por fotografias devem borrar o rosto de pessoas envolvidas, conforme previsto pelo Código Civil - Lei 10406/02. *Utilize itálico para termos em outros idiomas.*

Os tópicos devem ser enumerados, em maiúsculas. Subtópicos devem ser enumerados conforme a sequência lógica, em itálico, com a primeira letra da frase em maiúscula. **Os tópicos presentes neste modelo servem apenas para nortear os autores, suas nomenclaturas podem alterar de acordo com as necessidades de cada trabalho.** Utilize os estilos 'Título 1', 'Título 2', 'Título 3' e 'Título 4' para facilitar o processo de numeração e evitar erros no processo de diagramação. Se houver agradecimentos, estes devem ser inseridos após as conclusões (ou considerações finais).

Referências: Deverão apresentar apenas as referências utilizadas no texto. As referências, com todos os dados da obra citada, devem seguir as normas da **NBR 6023:2002 ou NBR 6023:2018** da ABNT. Para citações, utilize a **NBR 10520:2002**. Em citações diretas ao longo do texto, o autor deve indicar, entre parênteses, logo depois da referida citação, o nome do autor em letra maiúscula, o ano da publicação e a página em que se encontra a citação. Para citações com mais de 4 linhas, utilizar recuo de 4 cm, espaçamento simples e fonte tamanho 11. Nas referências, sempre que possível, colocar as informações completas das obras.

**A Amplla não cobra taxas de submissão.** Caso o artigo seja aceito, as informações referentes a taxa de editoração e publicação serão encaminhadas por e-mail, de acordo com os valores estabelecidos pela editora (para informações sobre valores, acesse o portal ([www.ampllaeditora.com.br](http://www.ampllaeditora.com.br))). **Lembre-se:** A Amplla jamais irá solicitar dados bancários contendo senhas dos usuários.