

## **OSTEONECROSE MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS: TRATAMENTO COM TERAPIA FOTODINÂMICA**

Iasmim Lima Menezes <sup>1</sup>  
Julianna Mendes Sales <sup>2</sup>  
Sandra Aparecida Marinho <sup>3</sup>

### **RESUMO**

Atualmente, os países estão sofrendo um aumento no ritmo de envelhecimento da população, sendo de fundamental importância que os sistemas de saúde acompanhem essa transição demográfica. Grande parte dos problemas de saúde enfrentados pelos idosos estão relacionados a doenças crônicas. O controle das mesmas demanda a utilização de medicações, sendo que as drogas antirreabsortivas, como os bisfosfonatos, estão entre as mais utilizadas pelos idosos. Os bisfosfonatos são indicados para o tratamento de doenças comuns em idosos, como a osteoporose, todavia, representam fatores de risco para a osteonecrose da mandíbula. Assim sendo, uma opção de tratamento para a osteonecrose é a terapia fotodinâmica antimicrobiana. Esta revisão foi desenvolvida por meio de uma busca na base de dados *online* PubMed/Medline, no mês de julho de 2020. Verificou-se que os bisfosfonatos são fatores de risco para a osteonecrose da mandíbula, e que o tratamento com a terapia fotodinâmica pode ser eficiente e promissor. Outrossim, é indispensável uma anamnese cuidadosa, enfocando a história médica de modo detalhado, para detecção de doenças sistêmicas e uso de medicamentos que possam afetar o tratamento odontológico dos idosos.

**Palavras-chave:** Osteonecrose, Idoso, Difosfonatos, Fotoquimioterapia.

### **INTRODUÇÃO**

Mundialmente, está ocorrendo aumento e aceleração no padrão de envelhecimento da população, com os indivíduos vivendo por mais tempo. Atualmente, existem 125 milhões de indivíduos com 80 anos ou mais, e estimativa de que, em 2050, a população global acima de 60 anos dobre de 12% para 22%, em relação a 2015, atingindo dois bilhões de pessoas. Para que haja um envelhecimento de modo saudável, a maioria dos países estão passando por intensos desafios para se certificarem de que os sistemas de saúde estejam preparados para essa mudança demográfica (OMS, 2018). No Brasil, de 2012 a 2017, ocorreu um aumento de 18% da população com mais de 60 anos, excedendo a marca de 30,2 milhões de idosos (BRASIL, 2018).

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, Araruna - PB, [iasmimlimamenezes@gmail.com](mailto:iasmimlimamenezes@gmail.com);

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, Araruna - PB, [julianna.mendessales@gmail.com](mailto:julianna.mendessales@gmail.com);

<sup>3</sup> Professora orientadora: Doutora, Professora do Curso de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, Araruna-PB, [san\\_mar2000@yahoo.com.br](mailto:san_mar2000@yahoo.com.br).

A maior parte das complicações de saúde dos idosos estão relacionadas a várias doenças crônicas, que podem ser concomitantes. Dessa forma, quanto mais se envelhece, mais deficiente se torna a saúde, com as doenças se tornando mais complexas e crônicas (SBGG, 2015), necessitando de medicações para controlá-las. Entre estas, estão as drogas antirreabsortivas, eficazes e bastante utilizadas para doenças habituais de idosos (TORO *et al.*, 2019).

Os bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos utilizados para a terapia de osteoporose e doenças ósseas metabólicas, como doença de Paget, osteogênese imperfeita, além de hipercalcemia, mieloma múltiplo e para o controle de outras neoplasias (AKRAM *et al.*, 2016; TORO *et al.*, 2019; SÁNCHEZ *et al.*, 2020). Os bisfosfonatos diminuem a possibilidade de fraturas em pacientes portadores de osteoporose, além de serem aplicados na terapia de doenças neoplásicas metastáticas, em pacientes com estágios avançados, como portadores de câncer de próstata e de mama (OTTO *et al.*, 2012). Contudo, estes medicamentos são um dos principais agentes responsáveis para o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula, associada à medicação. A osteonecrose é uma situação patológica, na qual os ossos maxilares, principalmente a mandíbula, ficam expostos na cavidade oral, provocando incômodo, dor e infecção. O período de duração do tratamento e a via de administração dos bisfosfonatos estão intimamente relacionados ao surgimento da osteonecrose, com a utilização da via parenteral, em longo prazo, apresentando maior risco aos pacientes (MINAMISAKO *et al.*, 2016; AKRAM *et al.*, 2016; BIGUETTI *et al.*, 2019; SÁNCHEZ *et al.*, 2020).

Com esse aumento do número de pacientes idosos no consultório odontológico, que utilizam medicamentos antirreabsortivos de forma crônica, os cirurgiões dentistas devem-se atentar nas possíveis intervenções odontológicas capazes de provocar a osteonecrose. Intervenções cirúrgicas, relacionadas a lesões intraósseas mais agressivas, exodontias ou até mesmo implantes dentários podem ser considerados fatores desencadeantes da doença. Ainda não há um protocolo clínico definitivo para o tratamento de osteonecrose na mandíbula, entretanto, a terapia tem por finalidade diminuir a sintomatologia dolorosa, reduzir a progressão da necrose óssea e conter a infecção (MINAMISAKO *et al.*, 2016; AKRAM *et al.*, 2016; BIGUETTI *et al.*, 2019; SÁNCHEZ *et al.*, 2020).

Uma opção de tratamento da osteonecrose vem a ser a terapia fotodinâmica antimicrobiana (*Antimicrobial Photodynamic Therapy* - aPDT), que utiliza a aplicação de luz laser associada a um corante fotossensibilizador que, por sua vez, é estimulado por esta luz.

Esta reação produz espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species- ROS*), ocasionando assim, a diminuição e morte microbiana. Esta terapia tem a vantagem de não provocar resistência bacteriana, sendo indicada quando há infecção ou supuração (MINAMISAKO *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2018).

## **METODOLOGIA**

O presente estudo caracterizou-se por uma revisão da literatura sobre a aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana como forma de tratamento da osteonecrose induzida pela utilização dos bisfosfonatos. A busca, referente aos últimos cinco anos, foi realizada no mês de julho de 2020, através da base de dados online *National Center for Biotechnology Information - NCBI (PubMed)* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), sendo utilizado os termos “*antimicrobial photodynamic therapy*” and “*osteonecrosis*”, como mecanismo de busca. Outra busca também foi realizada, com os termos “*antimicrobial photodynamic therapy*” and “*osteonecrosis*”, or “*elderly*” and “*bisphosphonates*”.

Foram incluídos artigos referentes ao tema, que se enquadravam no enfoque do trabalho, em termos de delineamento e informações, os escritos na língua inglesa e os disponíveis em sua forma completa. Foram excluídos artigos em que apenas estavam disponíveis seus resumos.

Alguns dados referentes às medicações utilizadas que podem provocar osteonecrose em ossos e também da aPDT, foram obtidos por meio de busca manual em listas de referências dos artigos selecionados, além da utilização de dados epidemiológicos nacionais e internacionais, como Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Organização Mundial da Saúde e Sociedade Brasileira de Gerontologia e Geriatria.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

### **Mecanismo de ação dos bisfosfonatos**

Os medicamentos antirreabsortivos, bisfosfonatos, afetam a atividade dos osteoclastos e inibem a reabsorção óssea. Dessa forma, essas drogas criam uma instabilidade entre a deposição óssea (atividade osteoblástica) e a reabsorção óssea (atividade osteoclástica) (AKRAM *et al.*, 2016; MINAMISAKO *et al.*, 2016). Os bisfosfonatos podem ser classificados como bisfosfonatos nitrogenados, onde citam-se: ácido zoledrônico, ácido

alendrônico, ácido risedrônico e pamidronato dissódico (OIZUMI *et al.*, 2016; BIGUETTI *et al.*, 2019). Os não nitrogenados incluem o ácido etidrônico e o ácido clodrônico. O ácido etidrônico pode ser considerado uma terapia substitutiva dos bisfosfonatos nitrogenados, pois tem capacidade de eliminá-los do osso, além de apresentar um efeito analgésico mais potente (OIZUMI *et al.*, 2016).

Os bisfosfonatos nitrogenados têm atividade na inibição da enzima farnesil difosfato sintase, resultando assim no bloqueio da osteoclastogênese, que impossibilita a ativação dos osteoclastos maduros e provoca a apoptose de osteoclastos inativos (OIZUMI *et al.*, 2016; TORO *et al.*, 2019). É válido ressaltar que a diferenciação dos osteoclastos exerce papel fundamental na cicatrização e remodelação ósseas (RUGGIERO *et al.*, 2014).

O ácido zoledrônico é o mais potente bisfosfonato nitrogenado, dessa forma, é a principal opção no tratamento de metástase óssea, sendo também bastante eficaz para tratamento de osteoporose de mulheres após a menopausa (BIGUETTI *et al.*, 2019). Contudo, o tratamento com ácido zoledrônico desempenha resultados negativos nos osteoblastos, queratinócitos e fibroblastos (TORO *et al.*, 2019). A redução da diferenciação e migração das células endoteliais é consequência da terapia com o ácido zoledrônico, afetando também o processo de reparo de tecidos duros e moles. O nível do fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Fator-VEGF*) também é reduzido, podendo ocorrer necrose avascular do tecido ósseo (RUGGIERO *et al.*, 2014; TORO *et al.*, 2019).

Todavia, os bisfosfonatos diminuem a possibilidade de fraturas em pacientes portadores de osteoporose e também estão indicados para pacientes com metástase, em estágios avançados de câncer de próstata, mama e para o mieloma múltiplo (OTTO *et al.*, 2012).

### **Osteonecrose da Mandíbula**

Ainda que os bisfosfonatos apresentem muitos benefícios para os pacientes idosos, a sua utilização está relacionada à osteonecrose da mandíbula (KIM *et al.*, 2019). A osteonecrose pode ser considerada como o bloqueio do suprimento vascular ou como uma necrose avascular. Esta condição patológica, que pode afetar a mandíbula ou maxila, é classificada em diferentes estágios, de acordo com o desenvolvimento da doença nos pacientes. No estágio 0, não há sinal clínico de necrose, apenas evidências radiográficas e sintomas inespecíficos. O estágio 1 é caracterizado por exposição e necrose ósseas, ou fístula, sem indícios de infecção. No estágio 2, há a presença de infecção e sintomatologia dolorosa,

além de eritema local. No estágio 3, o osso exposto e necrótico se expande além da área do osso alveolar, podendo sofrer fratura patológica (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Os portadores de osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos apresentam as características: uso de terapias antirreabsortiva e antiangiogênica (recente ou passada); sondagem óssea via fístula ou exposição óssea por mais de oito semanas; ausência de histórico de radioterapia e metástase nas regiões da mandíbula e maxila (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Otto *et al.* (2012) avaliaram pacientes com osteonecrose da mandíbula e verificaram que a maioria (n= 92, 73%) destes eram mulheres, com idade média de 66,2 anos, no momento do diagnóstico da osteonecrose. Os portadores de osteoporose (n= 9, 7,1%) apresentaram idade média de 74 anos. Os bisfosfonatos foram administrados a 117 (92,9%) destes pacientes, em consequência de doenças como câncer de mama (n= 57, 45,2%), osteoporose ou artrite reumatoide (n= 9, 7,1%). O ácido zoledrônico foi o bisfosfonato mais utilizado pelos portadores de osteonecrose (n= 60, 47,6%).

No estudo de Minamisako *et al.* (2016) foi relatado o caso de um paciente masculino, de 85 anos de idade, que fazia uso de ácido alendrônico semanalmente, durante oito anos. Esse paciente apresentou osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos, decorrente de uma exodontia realizada há dois anos.

No estudo de Schiodt *et al.* (2018), os indivíduos portadores de neoplasia maligna que estavam fazendo uso de bisfosfonatos exibiram outros fatores de risco relacionados a osteonecrose, como procedimentos odontológicos, tratamento com imunossupressores e medicamentos antiangiogênicos.

Chiu *et al.* (2018) observaram que a exodontia estava significativamente relacionada a maior chance de osteonecrose em pacientes que utilizaram bisfosfonatos por mais de três anos.

Em contrapartida, Soutome *et al.* (2018) observaram 80 pacientes com neoplasias malignas e verificaram que 11 destes, que faziam uso de ácido zoledrônico e foram submetidos a exodontias, apresentaram osteonecrose. Os autores relacionaram o desenvolvimento da osteonecrose pela presença de infecção local já instalada, e não devido ao ato exodôntico.

Pacientes portadores de osteoporose que utilizam o bisfosfonato por via oral são classificados de baixo risco para desenvolver osteonecrose de mandíbula. Já os portadores de neoplasias malignas, apresentam alto risco. Todavia, há fatores que podem desencadear a

doença nesses pacientes, como a exodontia (n= 29, 91%) e remoção cirúrgica de implante (n= 1, 3,1%) (PETROVIC *et al.*, 2019).

Kim *et al.* (2019) relataram casos clínicos de três mulheres diagnosticadas com osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos. Todas possuíam histórico médico de terapia com bisfosfonatos e esteroides, com administração intravenosa ou oral. Uma paciente de 67 anos, portadora de osteoporose, fazia uso de bisfosfonatos e esteroides por via oral durante 10 anos. Outra paciente, de 86 anos, também portadora de osteoporose, fez uso de bisfosfonatos durante cinco anos, por via endovenosa a cada três meses. A última paciente, de 86 anos, era portadora de osteoporose e câncer de pâncreas e fez uso oral de bisfosfonato por oito anos.

De acordo com Sturrock *et al.* (2019), a osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos pode ser evitada, mas que é necessário que cuidados preventivos e a apropriada educação de saúde bucal sejam evidenciadas a todos os profissionais de saúde que lidam com esse grupo de pacientes. Além da importância do papel desses profissionais de informar aos pacientes sobre os riscos relacionados a utilização dos bisfosfonatos.

### **Terapia Fotodinâmica**

A terapia fotodinâmica antimicrobiana baseia-se na aplicação tópica de um agente corante fotossensibilizador, e após, aplicação de uma luz, em um comprimento de onda característico (630-880nm). Esta luz, por sua vez, estimula o fotossensibilizador, que a absorve, gerando as espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas espécies são bastante citotóxicas aos micro-organismos corados pelo fotossensibilizador (POLI *et al.*, 2018; EVORLINO *et al.*, 2019; POLI *et al.*, 2019). O azul de metileno é o corante mais empregado na aPDT, além do azul de toluidina, ambos com características físico-químicas semelhantes (TARTAROTI *et al.*, 2020).

Alguns aspectos influenciam a eficiência da aPDT, como o tipo e concentração do fotossensibilizador, a microbiota presente, a potência e comprimento de onda da irradiação da luz, além do tempo de exposição e energia aplicada (ERVOLINO *et al.*, 2019). A aplicação dessa terapia é considerada como uma ferramenta eficiente contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, assim como para fungos, vírus e parasitas (POLI *et al.*, 2019). A aPDT é uma forma de tratamento não invasivo que provoca a morte sem causar resistência microbiana, nem efeitos colaterais ao paciente (RIBEIRO *et al.*, 2018; TARTAROTI *et al.*, 2020).



Minamisako *et al.* (2016) relataram um caso clínico de um paciente de 85 anos, portador de osteonecrose da mandíbula relacionada ao uso do ácido alendrônico por oito anos, tratado com dois protocolos simultâneos: aPDT (com azul de metileno e laser diodo) e fotobiomodulação, utilizando laser diodo de baixa potência, durante 12 meses (um total de 37 sessões, semanais ou quinzenais, dos dois protocolos, até cura clínica do sequestro ósseo). Após o tratamento o paciente apresentou melhora clínica, cicatrização da mucosa e atenuação da dor. Paciente foi acompanhado bimensalmente, durante seis meses, sem recorrência.

Poli *et al.* (2018) relataram um caso clínico de emprego de aPDT como tratamento para osteonecrose da mandíbula em uma paciente de 62 anos, portadora de osteoporose. Através do acompanhamento do caso, durante seis meses, foi observado resultado satisfatório, sem indícios de infecção residual, osso necrótico ou fístula na região da cirurgia de remoção do osso necrótico.

Ervolino *et al.* (2019), em um estudo com 28 ratas, analisaram a terapia fotodinâmica antimicrobiana como forma de prevenção para a osteonecrose. Para isso, as ratas foram medicadas com ácido zoledrônico de três em três dias, no decorrer de sete semanas. Estas foram submetidas a três sessões de aPDT após a remoção dentária. Os autores observaram que três sessões de aPDT (dias 0, 2 e 4 pós exodontia) auxiliaram no desenvolvimento do reparo alveolar e preveniram o surgimento da osteonecrose.

Em uma série de casos apresentados por Poli *et al.* (2019), 11 pacientes (três homens e oito mulheres), com idades entre 65-79 anos (média etária de 72,5 anos), portadores de osteoporose, sob tratamento com medicamentos antirreabsortivos, foram submetidos a aPDT após exodontia, com o objetivo de compreender a utilização dessa terapia na prevenção de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos. No decorrer do acompanhamento, que variou de seis meses a um ano, nenhum dos pacientes demonstrou evidência clínica ou radiológica da doença. Sendo assim, os autores concluíram que a aPDT pode ser uma forma promissora como terapia preventiva para diminuir os riscos de osteonecrose.

Em uma série de 35 casos relatados por Tartaroti *et al.* (2020), (17 pacientes já diagnosticados com osteonecrose e 18 pacientes utilizando antirreabsortivos, sem osteonecrose), que foram submetidos a cirurgia odontológica, receberam dois diferentes protocolos de tratamento e prevenção da osteonecrose: aPDT (com azul de metileno e laser diodo) e terapia de fotobiomodulação (com laser diodo de baixa intensidade). Os pacientes com osteonecrose também fizeram uso de antibioticoterapia por sete dias. Para prevenção da osteonecrose, imediatamente antes da exodontia, o paciente recebia aPDT. Para o tratamento

da mesma, o paciente recebeu aPDT pré-operatoriamente, até que os sinais e sintomas de infecção estivessem reduzidos. Então, após remoção do sequestro ósseo necrótico, aplicou-se a aPDT semanalmente, até sinais de cura. Os autores observaram que 16 (94%) pacientes diagnosticados com osteonecrose da mandíbula, que receberam o protocolo da aPDT e fotobiomodulação mostraram regressão total das lesões. Estes também revelaram alívio da sintomatologia dolorosa e da halitose, já nas primeiras sessões de aPDT. Já os pacientes sem osteonecrose, imediatamente após exodontia, receberam aPDT e nenhum deles apresentou sinais da doença, após acompanhamento de seis meses. Após realização dos protocolos nos pacientes com osteonecrose, foi verificada reepitelização de tecidos moles e sequestro natural do osso necrótico, tornando assim a mucosa da cavidade oral saudável e mostrando que diversas aplicações das terapias podem ter melhor resultado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resultados

Nas buscas referentes aos últimos cinco anos, foram levantados 64 artigos (32 sobre aPDT e osteonecrose e 32 relacionados a osteonecrose e bisfosfonatos), com exclusão de 34 (53,1%) não referentes ao tema, nove (14%) revisões de literatura, e quatro (6,3%) resumos. Dessa forma, o resultado final foi de 17 (26,6%) artigos pertinentes.

Dos 32 artigos referentes ao tema aPDT e osteonecrose, 13 (40,6%) foram excluídos por não se adequarem a este tema, cinco (15,6%) foram excluídos por serem revisões de literatura e quatro (12,5%) por se tratarem de resumos, com número final de 10 (31,3%) artigos. Dos 32 artigos referentes à osteonecrose e bisfosfonatos, 21 (65,6%) foram excluídos por não se adequarem ao tema e quatro (12,5%) foram excluídos por serem revisões de literatura, com número final de sete (21,9%) artigos.

### Discussão

O uso de drogas antirreabsortivas foi ampliado de forma significativa como resultado do envelhecimento da população, tendo em vista que esses medicamentos são bastante utilizados pelos idosos (TORO *et al.*, 2019). A utilização crônica de fármacos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos, representa um fator de risco para a osteonecrose. Assim sendo, a posologia, via de administração, potência e frequência de exposição ao medicamento também influenciam para o surgimento da osteonecrose. Os bisfosfonatos



nitrogenados, principalmente se administrados por via endovenosa, intensificam ainda mais o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula (OTTO *et al.*, 2012; KRSTEVSKA *et al.*, 2015; BIGUETTI *et al.*, 2019).

A terapia fotodinâmica antimicrobiana vem a ser uma forma alternativa local de tratamento da osteonecrose de mandíbula relacionada a medicamentos. Apresenta as vantagens de não ser invasiva e provocar morte microbiana sem acarretar resistência do micro-organismo, nem apresentar efeitos colaterais, em relação à antibioticoterapia sistêmica (RIBEIRO *et al.*, 2018; TARTAROTI *et al.*, 2020). Outrossim, tem atividade nas bactérias gram-negativas e gram-positivas, e também nos vírus, parasitas e fungos (POLI *et al.*, 2019). A aplicação de várias sessões de aPDT pode apresentar melhor resultado (TARTAROTI *et al.*, 2020), além de contribuir no processo de reparo alveolar (ERVOLINO *et al.*, 2019) e também servir como tratamento preventivo para reduzir os riscos de desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula (ERVOLINO *et al.*, 2019; POLI *et al.*, 2019).

Pacientes portadores de osteonecrose da mandíbula tratados unicamente com a aPDT (POLI *et al.*, 2018) e da aPDT associada a fotobiomodulação, apresentaram melhora clínica, com controle de infecção, sem sinal clínico nem radiográfico de osso necrótico, reparo e cicatrização da mucosa que recobre o osso, além de alívio da dor (MINAMISAKO *et al.*, 2016; TARTAROTI *et al.*, 2020).

Pela aPDT ser um tratamento local, não promove interações com os inúmeros medicamentos que estes pacientes idosos já utilizam, tornando-se uma alternativa eficaz e inócua aos pacientes geriátricos, principalmente aqueles com a saúde mais seriamente comprometida.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cirurgiões dentistas devem dispender maior atenção na anamnese de pacientes idosos, principalmente no histórico médico, já que estes são portadores de diversas doenças crônicas e fazem uso de um grande arsenal de medicações. Dentre estas medicações, são comuns os antirreabsortivos, que podem afetar diretamente no tratamento odontológico e na qualidade de vida destes pacientes.

Dessa forma, os cirurgiões dentistas devem informar aos pacientes os riscos que possam vir a sofrer com a realização de procedimentos odontológicos invasivos, enquanto estão sob o tratamento com drogas antirreabsortivas.

Uma vez portador da osteonecrose da mandíbula, este paciente está sujeito a fraturas patológicas e o tratamento com aPDT vem a ser uma opção terapêutica vantajosa, já que, no caso de infecções, não promove resistência microbiana nem apresenta contraindicações. A utilização da aPDT também pode promover o reparo alveolar, e assim, conseqüentemente, auxiliar na prevenção da osteonecrose da mandíbula.

Ainda são necessários mais estudos clínicos para melhor comprovação da eficácia da aPDT para o tratamento da osteonecrose induzida por medicamentos.

## REFERÊNCIAS

AKRAM, Z. *et al.* Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, v. 83, n. 3, p. 444-454, 2017.

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.

BRASIL, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017*. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 30 jun. 2020.

CHIU, W. Y. *et al.* The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One*, v. 13, n. 4, p. e0196419, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0196419.

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, 2019. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.014.

KIM, M. S. *et al.* Immediate reconstruction of mandibular defect after treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with rhBMP-2/ACS and miniplate: Review of 3 cases. *Int J Surg Case Rep*, v. 66, p. 25-29, 2020. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.038.

KRSTEVSKA, S. *et al.* Osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment in patients with multiple myeloma. *Med Arch*, v. 69, n. 6, p. 367-370, 2015.

MINAMISAKO, M. C. *et al.* Medication-related osteonecrosis of jaws: A low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy case approach. *Case Rep Dent*, v. 2016, 6267406, 2016. doi: 10.1155/2016/6267406.

OIZUMI, T. *et al.* A strategy against the osteonecrosis of the jaw associated with nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs): Attempts to replace N-BPs with the non-N-BP etidronate. *Biol Pharm Bull*, v. 39, n. 9, p. 1549-1554, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). *Folha informativa: Envelhecimento e saúde*. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820). Acesso em: 30 jun. 2020.

OTTO, S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*, v. 40, n. 4, p. 303-309, 2012.

PETROVIC, M. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws: two center retrospective cohort studies. *Biomed Res Int*, v. 2019, 8345309, 2019. doi: 10.1155/2019/8345309.

POLI, P. P. *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 Photodyn Ther*, v. 27, p. 117-123, 2019. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.037.

POLI, P. P.; SOUZA, F. A.; MAIORANA C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, v. 23, p. 99-101, 2018. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.

RIBEIRO, G. H. *et al.* Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci*, v. 26, p. e20170172, 2018. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0172.

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.

SÁNCHEZ, M. D. P. R. *et al.* The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci*, v. 11, n. 1, p. 98-103, 2020.

SCHIODT, M. *et al.* A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supp Care Cancer*, v. 26, n. 6, p. 1905-1915, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA (SBGG). *Relatório mundial de envelhecimento e saúde*. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>. Acesso em: 7 jul. 2020.

SOUTOME, S. *et al.* Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor?. *PLoS One*, v. 13, n. 7, p. e0201343, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0201343.

STURROCK, A. *et al.* Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open*, v. 9, n. 3, p. e024376, 2019. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024376.

TARTAROTI, N. C. *et al.* Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, v. 29, p. 101651, 2020. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101651.

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.