



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

**THIAGO DE SOUZA SERRÃO**

**O USO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO  
DA OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES. UMA REVISÃO DA  
LITERATURA.**

**BELÉM-PA  
2020**

**THIAGO DE SOUZA SERRÃO**

**O USO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO  
DA OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES. UMA REVISÃO DA  
LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso  
Orientado pela Prof. Dr. Aladim Gomes  
Lameira e Co-orientador: Prof.  
Eduardo Luís de Souza Cruz  
apresentado ao curso de Bacharelado  
em Odontologia do Instituto de  
Ciências da saúde como requisito  
parcial para obtenção de título de  
cirurgião-dentista pela Universidade  
Federal do Pará

BELÉM-PA  
2020

**THIAGO DE SOUZA SERRÃO**

**O USO DA LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DA  
OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES. UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

Data de Defesa:

Conceito: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador Profº. Dr. Aladim Gomes Lameira  
Universidade Federal do Pará / UFPA

---

Examinadora interna Profº. Dr. Newton Guerreiro Da Silva Junior  
Universidade Federal do Pará / UFPA

---

Examinadora interna Profº. Dr. Wagner Almeida, De Andrade  
Universidade Federal do Pará / UFPA

Aos meus pais, minha irmã,  
minha avó Adélia, a minha  
companheira e minha filha que  
sempre me deram apoio  
quando mais precisei e  
estiveram ao meu lado nessa  
jornada.

Dedico

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente, a Deus, que em sua bondade e infinita misericórdia, me permitiu realizar esse sonho de infância; me guiou; protegeu; sustentou e abençoou desde o início da minha existência, durante a minha trajetória dentro e fora do curso e, principalmente agora, no término de mais um ciclo me deu forças para seguir em frente principalmente nesse período de pandemia com todas as incertezas que estamos vivendo nesse momento.

Aos meus Pais, Romana e Carlos e minha irmã Karina que sempre me apoiaram, foram os meus maiores incentivadores e nunca mediram esforços para me apoiar e acompanharam toda a minha trajetória, desde do início da minha vida de estudante, me apoiando sempre que resolvi fazer uma nova graduação (olha que já estou concluindo a terceira), sempre prontos para estarem ao meu lado me ajudando tanto financeiramente, tanto, com um abraço quando mais precisava, com uma palavra de incentivo quando estava triste, quantas e quantas vezes quis desistir e vocês estavam lá prontos para me ajudarem, não tenho palavras para expressar todo carinho, a admiração e amor que tenho por vocês, vejo todo os esforço que fizeram e fazem para que eu continue nessa jornada que foi uma das mais difíceis da minha vida, até então. Só tenho a dizer duas coisas obrigado e em especial a minha mãe Romana, “Mãe, vais ter um filho formado por uma universidade pública, a mesma que te formou”

Agradeço de forma especial a minha avó Adélia, que é uma guerreira com mais de 100 anos está firme e forte aguentando mesmo com todos seus problemas de saúde, pois prometi a ela que iria colocar o anel no meu dedo e tenho certeza que está muito ansiosa para isso.

Agradeço as duas pessoas muito importantes da minha vida que são minha esposa Rosane que acompanhou toda essa trajetória na odontologia, minhas noites mal dormidas, meus stress diários (e olha que me estressei nesse curso), meus fracassos, minhas vitórias, mas sempre me apoiando e segurando minha mão quando precisei. Lógico que não poderia deixar de falar da minha filha Liz, meus Deus, meu bem mais precioso, e acho que foi o gás que faltava para querer terminar essa graduação pois, é nela e por ela que é a minha mais nova razão de viver.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Aladim Lameira um professor que admiro muito e espelho como profissional, que abraçou junto comigo esse

trabalho que não mediu esforços para me ajudar em tudo que precisei, meu muito obrigado.

Agradeço ao meu Co-orientador Prof. Eduardo Cruz, por toda a dedicação, a atenção, paciência, uma pessoa que admiro e levo como exemplo para vida como pessoa, profissional e amigo, que me ensinou muito nessa trajetória, sempre disposto a ajudar, fazer, ensinar, só tenho a agradecer por tudo.

Aos meus colegas, presentes de Deus que a UFPA me deu, em especial a minha amiga Victoria Borges, uma amiga, eterna dupla, parceira das ações sociais e missões, que sempre esteve ao meu lado, me dando dicas, me emprestando material, me enviando resumos, me ajudando em tudo que pode, mesmo quando já tinha formado obrigado por tudo.

Como não deixar de agradecer a eles meus amigos de sala de aula, os que dividir esses cinco anos de graduação, com quem vivi todos os dias de luta, de derrotas e vitórias, Larissa, Carol, Beatriz, Thais, Sérgio, Rayann, Yago, Rebeca, Leandro, Emanuel, Oberdan e demais. Obrigado por estarem comigo todos dias, compartilhando as experiências, os conteúdos, materiais e tantas outras coisas. Sem vocês não seria nada fácil. Vocês marcaram a minha vida e serão inesquecíveis para mim.

## RESUMO

A osteorradionecrose (ORN) é um dos mais graves efeito colateral da radioterapia que se caracteriza por um processo necrótico nos maxilares que persiste por, pelo menos, 3 meses após o tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço. Por ser de uma doença que apresenta piora do quadro clínico (dor, mau odor, supuração, fístula, sequestro ósseo) com o passar do tempo e não apresenta cura; entretanto, é passível de ser controlada. Com uma incidência variável entre 2% e 40% (MONNIER *et al.*, 2011). Os lasers de baixa potência geram efeitos biológicos positivos, de caráter analgésico, anti-inflamatório e cicatrizante, através de um fenômeno de bioestimulação. A radiação emitida pelos *lasers* de baixa potência tem evidenciado efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes, e vem sendo bastante utilizada no processo de reparo tecidual.

Este trabalho de revisão de literatura tem como objetivo estudar o uso da Laserterapia de baixa potência como método auxiliar de tratamento da ORN. Para esse trabalho foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico de livros, artigos e sites científicos publicados do período de 2000– 2020, utilizando como base de dados eletrônicos Medline, PubMed, SCiELO, BIREME, e Google Acadêmico. A pesquisa incluiu artigos publicados em revistas e jornais odontológicos, na língua inglesa e portuguesa e espanhola, assim como livros e outras publicações científicas. Todos os artigos selecionados preencheram os critérios de serem relatos ao tema do trabalho, revisões bibliográficas ou revisões sistemáticas e estudos retrospectivos e observacionais de inclusão definidos. Com base nos artigos encontrados podemos concluir, que a terapia com laser de baixa potência pode ter papel relevante na cicatrização de feridas.

Embora na literatura se encontre muitos estudos controversos a respeito do assunto pesquisas destacam-se pelos seus resultados promissores evidenciaram que a laserterapia e a fototerapia associadas aos tratamentos convencionais, apresentaram bons resultados, recomendando sua utilização como tratamento adjuvante no controle clínico da ORN.

Palavras chaves: “osteorradionecrose”, “laserterapia de baixa potência”, “terapia fotodinâmica”, “laserterapia”

## **ABSTRACT**

Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most serious side effects of radiotherapy that is characterized by a necrotic process in the jaws that persists for at least 3 months after treatment of head and neck neoplasms. Because it is a disease that worsens the clinical condition (pain, bad odor, su-purification, fistula, bone sequestration) over time and has no cure; however, it can be controlled. With a variable incidence between 2% and 40% (MONNIER et al., 2011). Low-power lasers generate positive biological effects, of an analgesic, anti-inflammatory and healing nature, through a biostimulation phenomenon. The radiation emitted by low-power lasers has shown analgesic, anti-inflammatory and healing effects, and has been widely used in the tissue repair process.

This literature review work aims to study the use of low-level laser therapy as an auxiliary method of treating ORN. This work was carried out through a bibliographic survey of books, articles and scientific websites published from 2000–2020, using Medline, PubMed, SCiELO, BIREME, and Google Scholar as electronic databases. The research included articles published in dental magazines and newspapers, in English, Portuguese and Spanish, as well as books and other scientific publications. All selected articles met the criteria of being reports on the topic of the work, bibliographic reviews or systematic reviews and defined retrospective and observational studies of inclusion. Based on the articles found, we can conclude that low-level laser therapy can play a relevant role in wound healing.

Although there are many controversial studies in the literature on the subject, research stands out for its promising results, showing that laser therapy and phototherapy associated with conventional treatments have shown good results, recommending its use as an adjunctive treatment in the clinical control of ORN.

Key words: “osteoradionecrosis”, “low power laser therapy”, “photodynamic therapy”, “laser therapy”

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1:</b> Famílias dos fármacos fotossensibilizadores comercializados no mundo.....                    | 20 |
| <b>Quadro 2:</b> Classificação da ORN baseada na extensão da lesão visualizada à radiografia panorâmica. .... | 24 |
| <b>Quadro 3:</b> Classificação da ORN conforme achados clínico-radiográficos.....                             | 24 |
| <b>Quadro 4:</b> Indicações para as quais a aplicabilidade dos lasers pode promover benefícios.....           | 30 |
| <b>Quadro 5.</b> Protocolo de aplicação do laser (LT e PDT) para ORN, proposto pelos autores. ....            | 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AINES** Anti-inflamatórios não esteroides

**ATB** Antibioticoterapia

**cm** Centímetro (unidade de medida de comprimento)

**cm<sup>2</sup>** Centímetro quadrado (unidade de medida de área)

**FGF- $\beta$**  *Fibroblast Growth Factor Beta* ou Fator de Crescimento de Fibroblasto Beta

**FS** Fotossensibilizante

**Gy** Greys (unidade de medida de radiação)

**J** Joule (unidade de medida de energia)

**J/cm<sup>2</sup>** Joule por centímetro quadrado (unidade de medida de fluência)

**LASER** *Light Amplification by Stimulated Emission of*

**LT** Laserterapia

**LLLT** Low Level Laser Therapy

**TLBP** Terapia a *laser* de Baixa Potência

**mm** Milímetro (unidade de medida de comprimento)

**mW** MiliWatt (unidade de medida de potência)

**nm** Nanômetro (unidade de medida de comprimento)

**OHB** Oxigenação Hiperbárica

**ORN** Osteorradionecrose

**PDT** *Photodynamic Therapy* ou Terapia Fotodinâmica

**pH** Potencial Hidrogeniônico

**s** Segundos (unidade de medida de tempo)

**TGF- $\beta$ 1** *Transforming Growth Factor Beta1* ou Fator de Transformação de Crescimento Beta1

**TNF- $\alpha$**  *Tumor Necrosis Factor Alpha* ou Fator de Necrose Tumoral Alfa

**W/cm<sup>2</sup>** Watt por centímetro quadrado (unidade de medida de irradiância)

**$\lambda$**  Lambda (unidade de comprimento de onda da luz)

## SUMÁRIO

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.INTRODUÇÃO.....</b>                                           | <b>12</b> |
| <b>2.OBJETIVOS.....</b>                                            | <b>14</b> |
| <b>2.1.OBJETIVO GERAL .....</b>                                    | <b>14</b> |
| <b>2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>                              | <b>14</b> |
| <b>3.METODOLOGIA.....</b>                                          | <b>15</b> |
| <b>4.REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                | <b>16</b> |
| <b>4.1.LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA.....</b>                     | <b>16</b> |
| <b>4.1.2.EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO.....</b>                         | <b>18</b> |
| <b>4.1.3.EFEITO ANALGÉSICO.....</b>                                | <b>18</b> |
| <b>4.1.4.EFEITOS BIOESTIMULANTES DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO</b> |           |
| <b>PROCESSO DE REPARO.....</b>                                     | <b>19</b> |
| <b>4.2.TERAPIA FOTODINÂMICA.....</b>                               | <b>20</b> |
| <b>4.3 OSTEORRADIONECROSE.....</b>                                 | <b>21</b> |
| <b>4.3.1 FATORES DE RISCO.....</b>                                 | <b>22</b> |
| <b>4.3.2 DIAGNÓSTICO.....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>4.3.3 TRATAMENTO.....</b>                                       | <b>25</b> |
| <b>5- DISCUSSÃO.....</b>                                           | <b>28</b> |
| <b>5.2- LASERTERAPIA E TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO</b>    |           |
| <b>ADJUVANTE.....</b>                                              | <b>36</b> |
| <b>6- CONCLUSÃO.....</b>                                           | <b>38</b> |
| <b>Referências.....</b>                                            | <b>39</b> |

## 1.INTRODUÇÃO:

O câncer é uma patologia que vem crescendo de forma significativamente nos últimos anos, e caracteriza-se pelo crescimento descontrolado de células atípicas. Dentre as formas de tratamento podemos destacar: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Sendo a radioterapia o tipo de tratamento que apresenta melhores resultados, porém ela pode levar a alguns efeitos colaterais, que podem se manifestar na cavidade oral. Os efeitos colaterais podem surgir de acordo com o tipo e dose de radiação, duração do tratamento, os quais podemos destacar, como mais frequentes, estão: mucosite, candidose, xerostomia, cárie de radiação, disgeusia, perda do paladar, trismo muscular, alterações vasculares e osteorradioneecrose.

Dentre os efeitos colaterais já citados, o mais preocupante é a osteorradioneecrose (ORN), que se caracteriza pela necrose óssea que ocorre devido a hipóxia, hipovascularização e hipocelularização tecidual.

Outra importante complicação associada a ORN que pode surgir após o tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço. Está acompanhada à infecção bacteriana secundária, podendo causar dor, odor fétido, disgeusia, disestesia, trismo, dificuldade na mastigação, deglutição e fonação, formação de fístula, fratura patológica e sepse (NEVILLE et al., 2009)

A ORN é um efeito tardio da radioterapia, que apresenta incidência de aproximadamente 40% nos pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, mais comumente identificada naqueles pacientes que foram expostos a doses de radiação acima de 6500 Gy, e se caracteriza pela destruição do tecido cutâneo boca e consequente exposição do tecido ósseo necrótico, variando entre 3 e 6 meses. Dentre as regiões com maior incidência podemos destacar a mandíbula que é o osso mais afetado.

Por causa das suas propriedades biomoduladoras, a laserterapia (LT) ou terapia com *laser* de baixa potência (TLBP) pode ser útil como tratamento adjuvante a esta lesão. Como a cura ORN extensa é difícil, é importante a associação de técnicas para estabilizar a lesão. A TLPB vem sendo um procedimento importante,

que ao se juntar às demais técnicas já existentes e pode contribuir para a melhora significativa na qualidade de vida do paciente (MINAMISAKO et al., 2014).

Com esse trabalho busco estudar o uso da TLBP como método auxiliar de tratamento da ORN.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

- Estudar o uso da TLBP como método auxiliar de tratamento da ORN.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Revisar a literatura sobre os temas ORN e o uso da TLBP em Odontologia nesta doença;
- Analisar como a aplicação do TLBP pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ORN.
- Realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de descrever o uso de laser de baixa potência como mecanismo auxiliador no tratamento de pacientes da ORN dos maxilares.

### 3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico de livros, artigos e sites científicos publicados do período de 2000– 2020, utilizando como base de dados eletrônicos Medline, PubMed, SCiELO, BIREME, e Google Acadêmico. A pesquisa incluiu artigos publicados em revistas e jornais odontológicos, na língua inglesa e portuguesa e espanhola, assim como livros e outras publicações científicas. As palavras-chaves utilizadas para esta pesquisa listando com as combinações a seguir: “*osteoradionecrosis of the mandible*”, “*osteoradionecrosis*”, “*low-level laser therapy*”, “*photodynamic therapy*”, “osteorradiationecrose”, “laserterapia de baixa potência”, “terapia fotodinâmica”. Todos os artigos selecionados preencheram os critérios de serem relatos ao tema do trabalho, revisões bibliográficas ou revisões sistemáticas e estudos retrospectivos e observacionais de inclusão definidos.

## **4. REVISÃO DE LITERATURA**

A palavra laser corresponde a uma sigla composta pelas primeiras letras de light amplification by stimulated emission of radiation, que significa “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação”. Ao se saber da capacidade do laser em proporcionar ao organismo uma melhor resposta inflamatória, como resultado, redução de edema, minimização da sintomatologia dolorosa e bioestimulação celular, a terapia a laser se revela como uma alternativa para processos de resposta a reação inflamatória, dor e necessidade de regeneração tecidual.

O laser representa um dispositivo constituído por substâncias de origem sólida, líquida ou gasosa que produzem um feixe de luz, frequentemente denominado de “raio laser”, quando excitadas por uma fonte de energia. Tal dispositivo pode ser classificado em duas categorias: lasers de alta potência ou cirúrgicos, com efeitos térmicos apresentando propriedades de corte, vaporização e hemostasia, e lasers de baixa potência ou terapêuticos, apresentando propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e de bioestimulação (BARROS et al., 2008)

A radiação emitida pelos lasers de baixa potência tem demonstrado efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes, sendo, por isso, bastante utilizada no processo de reparo tecidual, em virtude das baixas densidades de energia usadas e comprimentos de onda capazes de penetrar nos tecidos.

Ressalta-se que o laser terapêutico não tem efeito diretamente curativo, mas atua como um importante agente antiálgico, proporcionando ao organismo uma melhor resposta a inflamação, com consequente redução do edema e minimização da sintomatologia dolorosa, além de favorecer de maneira bastante eficaz a reparação tecidual da região lesada mediante a bioestimulação celular.

### **4.1 LASERTERAPIA DE BAIXA POTÊNCIA**

A laserterapia de baixa potência (LLLT, do inglês, Low Level Laser Therapy) é uma técnica usada no intuito de gerar alterações fotoquímicas nos tecidos-alvo sem

que haja perda estrutural (FREITAS et al., 2015) ou alteração de temperatura no local, ocasionada pela irradiação da luz laser, ou seja, em menos de 1° C (BRUGNERA et al., 2006). Essas alterações são provocadas por conta da absorção pelo tecido alvo da luz proferida pela LLLT.

As propriedades do laser, como comprimento de onda, densidade de força (ou irradiância), densidade de energia ou fluência e potência são determinantes para que se saiba o quanto de luz poderá ser absorvida pelo tecido. Porém é preciso que seja considerado, as características da região, como anatomia, fisiologia, patologia e óptica tecidual, além de outros fatores como, a idade e estado de saúde do paciente, que são relevantes para que possa alterar o percentual de absorção da luz durante a terapia. Logo, são terminantes na decisão da dose de energia a ser aplicada. Embora os benefícios da LLLT estejam diretamente ligados a dose usada, a aplicação do laser com intensidade superior a indicada está relacionada à inibição do efeito desejado (PINHEIRO et al., 2006).

Os benefícios da LLLT se dão por conta de efeitos nos processos bioquímicos patofisiológicos, com ênfase na absorção de raios vermelhos pelos citocromos-c oxidase da cadeia respiratória. O que estimula a respiração celular, a síntese de ATP, a propagação celular (MOORE et al., 2005;), a diferenciação celular (STEIN et al., 2005) a mobilidade celular, a regulação de citocinas e fatores de crescimento (BOSCHI et al., 2008), o que colabora para alterações locais e sistêmicas e, por fim, gerar resultados antiedema, e analgésico (POZZA et al., 2008), anti-inflamatório (AIMBIRE et al., 2006), angiogênico (MELO et al., 2011), cicatrizante, provocando o aumento da produção e remodelação do colágeno (ARAÚJO et al., 2007)

Nos últimos anos, a fototerapia por luzes coerentes (*lasers*) destaca-se como um bioestimulador para o reparo tecidual, aumentando a circulação local, a proliferação celular e a síntese de colágeno. Com o objetivo de investigar o comportamento de feridas cutâneas provocadas na região dorsal de ratos Wistar, Rocha Junior em sua pesquisa se utilizaram um *laser* de baixa intensidade com 3,8 J/cm<sup>2</sup> de dosagem, 15mW de potência e tempo de aplicação de 15 segundos e comprovaram um aumento na neovascularização e na proliferação fibroblástica, além de uma redução da quantidade de infiltrado inflamatório nas lesões cirúrgicas submetidas a terapia a *laser*.

Muitos são os benefícios que podem justificar o uso da LLLT na odontologia, como em casos de: alveolite, disfunção temporomandibular, mucosite, neuralgia trigeminal, aftas, paralisia facial de Bell, pericoronarite, queilite angular, herpes simples, úlcera traumática, aftas, dentre várias outras (PINHEIRO et al., 2006;)

#### **4.1.2 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO**

A LLLT é capaz de desacelerar o processo inflamatório ao inibir a expressão e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como: Prostaglandina E2 (PGE2), Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (GAO et al., 2009). A inibição destes mediadores, por sua vez, é capaz de produzir redução da infiltração de neutrófilos (AIMBIRE et al., 2008;), da necrose tecidual (BARBOSA et al., 2009) e do edema (DE MORAIS et al., 2010), todos indicadores de redução de processo inflamatório. Bjordal et al, em 2010, então, constataram que os benefícios da LLLT, quando aplicada na dose entre 0.6 - 9.6J, são de intensidade semelhante aos providos por anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), corroborando com estudos que compararam o efeito da laserterapia com o dos seguintes AINES: indometacina, meloxicam, celecoxibe (AIMBIRE et al., 2005) e diclofenaco (ALBERTINI et al., 2004). Ademais, pacientes que possuem alergia aos AINES podem ser incluídos em um grupo a parte para observar os efeitos do LLLT.

Por outro lado, os autores ainda divergem de opinião acerca da comparação da LLLT com corticoesteróides (REIS et al., 2008; CASTANO et al., 2007; PESSOA et al., 2004; DE MORAIS et al., 2010; AIMBIRE et al., 2007) e, ainda, um estudo observou inibição do efeito anti-inflamatório do fármaco associado ao LASER. Apesar dos resultados conflitantes, a LLLT deve ser considerada uma opção valiosa, visto que não está associada a efeitos colaterais associados ao uso de muitos fármacos anti-inflamatórios (JORDAN et al., 2003).

#### **4.1.3. EFEITO ANALGÉSICO**

A LLLT é capaz de reduzir o potencial de ação e bem como a velocidade do

impulso nociceptivo (CHOW et al., 2011; CHAN & ARMATI, 2012), mesmo quando utilizado transcutaneamente (YAN et al., 2011; NELSON & FRIEDMAN et al., 2001). Adicionalmente, o LASER é capaz de bloquear o potencial de ação produzido por mediadores pró-inflamatórios, como formalina e turpentina, inibir a inflamação neurogênica (FREITAS et al., 2015) e reduzir a liberação de mediadores pró-inflamatórios capazes de sensibilizar nociceptores (BJORDAL et al., 2006; MIZUTANI et al., 2004).

A analgesia começa poucos minutos após a aplicação em virtude do bloqueio periférico do nociceptor (FREITAS et al., 2015). Em seguida, efeitos centrais começam a acontecer, reduzindo a transmissão sináptica a nível de coluna espinhal e, por consequência, promovendo ainda mais analgesia. A analgesia provida pela LLLT provê mais conforto ao paciente, bem como contribui para menos uso de fármacos (KREISLER et al., 2004). Também, é utilizada como modalidade terapêutica para muitas condições, como: hipersensibilidade dentinária (SCHWARZ et al., 2002), disfunções temporomandibulares (MAZZETTO et al., 2007), neuralgia do trigêmeo, dentre outras (ECKERDAL et al., 1996).

#### **4.1.4 EFEITOS BIOESTIMULANTES DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO PROCESSO DE REPARO**

O princípio da bioestimulação promovida pelo laser terapêutico foi introduzido há mais de 20 anos, sendo aplicado, primariamente, na dermatologia, especialmente, no processo de reparo de feridas cutâneas. Logo em seguida, foi sugerido que bioestimulação também poderia ser útil para acelerar a cicatrização de feridas produzidas dentro da boca, sendo, então, bastante utilizada em casos de aftas, herpes labial, queilite angular, trismo, parestesias, hipersensibilidade dentinária e pós-operatórios.

As características terapêuticas dos lasers estão sendo estudadas desde a sua descoberta, sendo a sua ação analgésica observada, particularmente, sobre as formas da dor crônica de diversas etiopatogenias, desde os receptores periféricos até o estímulo no sistema nervoso central.

Segundo GENOVESE (2000), as consequências biológicas que o laser de

baixa potência causa aos tecidos consistem em energia luminosa, que se deposita sobre eles e se transforma em energia vital, causando efeitos primários (diretos), secundários (indiretos) e terapêuticos.

## 4.2 TERAPIA FOTODINÂMICA

A **Terapia Fotodinâmica (TFD)** ou **Photodynamic Therapy (PDT)** vem sendo empregue como um a forma de terapia auxiliar do *laser* na Odontologia, com um novo enfoque para substituir o uso de agentes antimicrobianos, utilizando substâncias com propriedades fotossensibilizadoras nos tecidos biológicos, ativadas pela presença de luz, com a finalidade de promover desinfecção nas regiões contaminadas por patógenos oportunistas, podendo modificar a microbiota da cavidade oral (MESQUITA et al., 2013).

Os fármacos fotossensibilizadores são classificados em três famílias, as Porfirinas, as Clorinas e as Ftalocianinas (Quadro 1), que possuem cada uma o seu precursor químico, sendo que primeiramente os fármacos eram classificados a partir da cronologia de desenvolvimento, divididos em três gerações, sendo que a terceira geração que seria referente a associações terapêuticas aos fármacos fotossensibilizadores, como imunoterapia ou radiofototerapia (LONGO et al., 2011).

**Quadro 1: Famílias dos fármacos fotossensibilizadores comercializados no mundo**

| Família      | Precursor Químico               | Nome Comercial |
|--------------|---------------------------------|----------------|
| Porfirinas   | Derivados de hematoporfirina    | Photofrin®     |
|              | ALA                             | Levulan®       |
|              | Vertiporfirina                  | Visudyne®      |
| Clorinas     | Temoporfina                     | Foscan®        |
|              | Talaprofin                      | LS11®          |
|              | HPPH                            | Photochlor®    |
| Ftalocianina | Alumínio-Sulfonada-Ftalocianina | Photosens®     |

Famílias de fármacos fotossensibilizadores com seus precursores químicos e as formulações comerciais. \*Adaptado de Longo et al., p. 55, 2011.

O mecanismo de ação dos fármacos fotossensibilizadores baseia-se na absorção da luz irradiada pelo *laser* com comprimento de onda específico e passa de um

estado de baixa energia para um estado mais excitado (singleto), voltando ao seu estado fundamental libertando a energia de excitação em forma de fluorescência ou calor, ou passar a outro estado de excitação menos instável e de maior energia (triplete), reagindo com o oxigênio para a produção endógena de oxigênio singleto e outras espécies de radicais livres, ocasionando uma rápida destruição seletiva do tecido alvo (LONGO et al., 2011; MESQUITA et al., 2013).

O efeito antimicrobiano da TFD depende extremamente de luz, oxigênio e do fotossensibilizador biologicamente estável e fotoquimicamente eficaz, com toxicidade mínima às células normais, intimamente relacionadas ao tecido, seletividade pela célula-alvo e deve ser administrado de forma local, tópica, ou no interior da cavidade com tempo ideal, irradiado com luz em dose e comprimento de onda adequada, utilizando-se fibra ótica e ponta difusora (MESQUITA et al., 2013).

### **4.3 OSTEORRADIONECCROSE**

O termo osteorradioneccrose foi encontrado pela primeira vez na literatura por Regaud, em 1922, porém foi Ewing, em 1926, que nomeou as alterações ósseas que ocorrem após a irradiação, chamando de “osteíte de radiação”. Além dessa nomenclatura, outros termos como necrose óssea avascular e necrose por irradiação também são usados para denominar a ORM. (CONDUTA, 2010)

A correta definição de osteorradioneccrose não é um consenso, fato esse que complica seu estudo. Por se tratar de uma doença na qual o osso irradiado tornasse desvitalizado e exposto por meio da perda da integridade da pele e da mucosa, perdurando sem cicatrização por um período mínimo de três meses. Apesar disso, diversos autores vêm designando outras definições, utilizando principalmente o critério temporal para o diagnóstico. Epstein apud in (CONDUTA, 2010) definiram a osteorradioneccrose como ulceração ou necrose da membrana, com exposição do osso necrótico por mais de três meses, na ausência de doença metastática ou recorrente. Harris a definiu como o tecido ósseo irradiado que não consegue reparar-se num período superior a três meses, na ausência de tumor local, enquanto MAX utilizou seis meses como intervalo de tempo mínimo.

Para WONG (2008) descreve como sendo uma necrose isquêmica induzida pela radiação, com cicatrização lenta e associada à necrose de tecidos moles, na ausência de necrose do tumor primário, recorrência e de doença metastática. Devido a sua associação com uma infecção local o que pode levar a uma fratura patológica.

Os Seguintes autores como, STØRE e BOYSEN (2002), utilizaram critérios radiológicos e definiram osteorradionecrose como necrose óssea dentro do campo de irradiação, com exclusão de recorrência tumoral. Já em uma análise Histológica, os achados de endarterite, hipovascularização, hialinização, trombose e fibrose definem osteoradionecrose.

Dentre os tumores com maior incidência na cavidade oral tratados com radioterapia, a osteorradionecrose é mais frequente em 90% dos casos a mandíbula, seguido da maxila podendo ocorrer em outros ossos da face, como o frontal e o zigoma, são raramente acometidos. Comumente, a osteorradionecrose na mandíbula mostrar-se com uma taxa de incidência de 2% a 22% dos casos tratados com radioterapia. Porém, essas taxas vêm apresentando uma queda, variando atualmente por volta de 5%, em razão ao surgimento de novas técnicas de radioterapia e de cuidados preventivos de higiene oral. (CONDUTA, 2010)

Outros estudos teorizam que a radiação induzia a uma endoarterite óssea que levava à hipóxia, hipocelularidade e hipovascularização, criando uma predisposição à necrose. Esta conclusão levava ao uso generalizado do oxigênio hiperbárico na prevenção e no tratamento desta condição. Também no passado, pesquisas sugeriam que *“a redução da capacidade de cicatrização ligada à radiação poderia ser permanente, com o risco de osteonecrose se mantendo alto por vários anos”* (NEVILLE Et Al., 2009)

#### **4.3.1 FATORES DE RISCO**

Quando levamos em consideração alguns fatores que estão relacionados ao surgimento da osteorradionecrose, pode-se levar em conta ao tratamento oncológico

(tipo e duração do tratamento, dose e campo de radiação), ao paciente (extração dentária durante e após a radioterapia, má higiene oral, doenças periodontais, estado nutricional, idade) e ao tumor (localização e estágio da doença). (RAMLI, 2006)

A dose de radiação também torna-se um fator muito importante para o risco da osteorradionecrose, sendo que quanto maior a dose, maior o risco (FERGUSON, 2007).

A maior parte dos casos ORN acontecem com quando o paciente é exposto doses superiores a 60 Gy, e existem raros relatos de casos após doses menores que 50Gy (CARDOSO, 2006). Quanto à forma de aplicação da radioterapia (Notani, 2003) acreditam que a radioterapia externa seja mais agressiva no desenvolvimento de osteorradionecrose. Porém, acredita-se que o risco da doença é maior quando a braquiterapia é utilizada. (TENG, 2005)

As doenças periodontais e as extrações dentárias realizadas antes, durante ou após a radioterapia torna-se um dos importantes fatores de risco para osteorradionecrose. (TENG, 2005) (RAMLI, 2006)

#### **4.3.2 DIAGNÓSTICO**

Existe uma grande variação de sinais e sintomas que caracterizam a osteorradionecrose, que são desde erosão óssea superficial até fratura patológica (TENG, 2005). As características clínicas mais comuns para o diagnóstico: são dor local, trismo, halitose, exposição óssea, drenagem de secreção e fistulização para pele ou mucosa. Contudo, muitos casos são assintomáticos, sendo suspeitados pela presença de uma área com osso desvitalizado. (CONDUTA, 2010)

A maioria desses sinais e sintomas ocorrem após meses ou até anos depois da exposição à radiação. Quando o início dos sintomas se manifestam em um tempo menor que dois anos após a radiação, a doença é considerada precoce e, geralmente, está associada as altas doses de radiação. Quando o intervalo após a radiação e início dos sintomas é maior que dois anos, é dita osteorradionecrose tardia, e acredita-se

que esteja relacionada a um trauma em um ambiente com tecido que tenha sofrido hipóxia. (TENG. 2005)

Os exames de imagem são importantes, pois permitem a identificação de lesões ósseas indicativas de necrose, mesmo nos casos que apresentam mucosa oral íntegra. As alterações radiológicas surgem de forma tardia, pois necessitam de uma desmineralização óssea de 12% a 30% para que ocorra sua identificação. A radiografia pode mostrar uma área osteolítica pouco definida, com a cortical destruída, perda da densidade óssea e presença de regiões indicativas de sequestro ósseo. A tomografia computadorizada é o exame de escolha, pois fornece dados mais confiáveis da extensão do acometimento ósseo e colabora para o planejamento cirúrgico. Outros exames também podem ser solicitados, como ressonância magnética e cintilografia óssea. (TENG. 2005)

**Quadro 2.** Classificação da ORN baseada na extensão da lesão visualizada à radiografia panorâmica.

| Grau Descrição Radiográfica |                                                                      |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| I                           | Restrita ao osso alveolar.                                           |
| II                          | Envolvendo osso alveolar, acima do canal mandibular ou ambos.        |
| III                         | Abaixo do canal mandibular, fratura patológica ou fístula extraoral. |

Adaptado de: NOTANI et al., 2003.

Essa classificação permite compreender a evolução da doença quanto à osteólise ou classificar a ORN no momento do seu diagnóstico, de acordo com a imagem radiográfica. STØRE & BOYSEN (2000) propuseram outra classificação que associa dados clínicos e radiológico

**Quadro 3.** Classificação da ORN conforme achados clínico-radiográficos.

| Estágio | Descrição Radiográfica | Descrição Clínica  |
|---------|------------------------|--------------------|
| 0       | Sem evidências         | Defeitos na mucosa |
| I       | Osteólise              | Mucosa intacta     |
| II      | Osteólise              | Sequestro ósseo    |

|     |                               |                                    |
|-----|-------------------------------|------------------------------------|
| III | Osteólise, fratura patológica | Sequestro ósseo, fístula, infecção |
|-----|-------------------------------|------------------------------------|

Adaptado de: STØRE & BOYSEN, 2000.

LYONS et al. (2014) desenvolveram uma nova classificação para ORN variando de 1 a 4 onde:

- Estágio 1: < 2,5cm de osso afetado (destruição ou exposição), assintomático;
- Estágio 2: > 2,5cm de osso afetado, assintomático, fratura patológica, envolvimento do nervo alveolar inferior;
- Estágio 3: > 2,5cm de osso afetado, sintomático;
- Estágio 4: 2,5cm de osso afetado, sintomático, fratura patológica, envolvimento do nervo alveolar inferior, fístula cutânea.

Nessa contextura, a proposição mais atual de classificação clínicoimagiológica (HE et al., 2015) foi adaptada para avaliar clinicamente a ORN em diferentes momentos, com fidelidade aos critérios pertinentes ao controle esperado ao longo do acompanhamento dos pacientes portadores da doença.

Deve-se sempre realizar o diagnóstico diferencial da osteorradionecrose com uma recorrência da neoplasia, pois além das características clínicas se confundirem, um dos sintomas típicos da recidiva tumoral é o surgimento de uma ferida de difícil cicatrização. Segundo HAO apout CONDUTA 2010, 21% dos casos suspeitos de osteorradionecrose eram, na verdade, uma recidiva da neoplasia, mostrando que é de extrema importância o estudo histopatológico para o diagnóstico definitivo. (RAMLI. 2006)

### 4.3.3 TRATAMENTO

O tratamento da osteorradionecrose depende de sua extensão e baseia-se em uma combinação de medidas conservadoras e ressecção cirúrgica. (TENG. 2005),(RAMLI. 2006)

As medidas conservadoras, a mais utilizada no tratamento vem a ser a antibioticoterapia tópica ou sistêmica. Também são utilizados irrigação local, oxigenioterapia

hiperbárica e, mais recentemente, medicamentos derivados das metilxantinas e anti-oxidantes (DELANIAN.2004), (CONDUTA 2010). Além disso é necessário a suspensão do etilismo, do tabagismo, de próteses traumáticas e a melhoria da higiene oral.

A oxigenioterapia hiperbárica é o tipo de tratamento que mais gera controvérsias. Propõe-se que a terapia com oxigênio hiperbárico aumentaria a oferta de oxigênio aos tecidos em hipoxia, o que estimularia a proliferação de fibroblastos, formação de colágeno e a angiogênese (TENG. 2005), (RAMLI. 2006), (CONDUTA 2010). Por tempos, seu uso foi indicado no pré e pós-operatório de pacientes com alto risco de serem submetidos à extração dentária ou à intervenção cirúrgica. Além disso, também era utilizada nas pequenas lesões, conjuntamente outras medidas conservadoras, com a intenção de evitar ressecções cirúrgicas extensas da mandíbula (TENG. 2005), (RAMLI. 2006).

**Pentoxifilina** é um derivado da metilxantina tri-substituída, e é um agente que age sobre a viscosidade sanguínea. Este tipo de fármaco possui um fator anti-tumoral que aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, causa vasodilatação, inibe reações inflamatórias, inibe a proliferação de fibroblastos da derme humana, a produção de matriz extracelular e aumenta a atividade da collagenase, causando uma melhora no fluxo sanguíneo e diminuindo a sua viscosidade, consequentemente aumentando a oxigenação na microcirculação (FAN et al., 2014).

Uma outra classe medicamentos que vem sendo estudados são os **Tocoferóis** que são compostos químicos orgânicos que consiste em vários fenóis metilados, muitos dos quais possuindo atividade de vitamina E. Esse tipo de fármaco é antioxidante solúveis em gordura, que agem limpando as espécies reativas de oxigênio gerados durante estresse oxidativo produzidos pelas enzimas endógenas e protegendo as membranas celulares contra a peroxidação lipídica (FAN et al., 2014).

Foi observado que terapia combinada de Pentoxifilina-Tocoferol demonstrou eficácia na redução séptica progressiva crônica da ORN da mandíbula, sendo uma alternativa complementar para as terapias existentes no tratamento de osteorradionecrose (FAN et al., 2014).

O **Clodronato** por se tratar de nova geração de bisfosfonato que inibem a reabsorção óssea através da redução do número e atividade de osteoclastos. Ao contrário dos bisfosfonatos relatados anteriormente nesta revisão, o clodronato tem demonstrado que atua diretamente sobre células osteoblásticas através do aumento da formação de osso e reduzindo a proliferação de fibroblastos (FAN et al., 2014).

O tratamento dos pacientes com Pentoxifilina, Tocoferol e Clodronato combinados, mostra-se eficaz na redução séptica através da cronificação da ORN, e ainda mostrando que as três drogas estão disponíveis com baixo custo, sendo tolerado ao organismo e trazendo benefícios ao paciente. Deve-se lembrar que muito ainda precisa ser investigado sobre os mecanismos exatos das ações destas drogas (FAN et al., 2014).

## 5- DISCUSSÃO.

Os tratamentos inovadores vêm sendo buscados e aceitos nas clínicas, por serem métodos fáceis e por terem sua eficácia comprovada cientificamente. A laserterapia é um desses tratamentos inovadores que vêm ocupando um lugar de destaque e tem trazido benefícios ao paciente, como alívio de dor imediata, redução de processos inflamatórios, estímulo à reparação tecidual e prevenção de infecções.

Os efeitos biológicos que o laser gera nos tecidos consistem em energia luminosa, que se deposita sobre os mesmos e se torna energia vital, gerando efeitos diretos, indiretos e terapêuticos. (CATÃO, 2004)

Os lasers são classificados em duas famílias, conforme sua potência e a capacidade de interação com os tecidos, como: laser de baixa intensidade de energia (LILT – Low Intensity Level Treatment), Lasers de alta intensidade de energia (HILT – Hight Intensity Laser Treatment). (CATÃO, 2004)

A terapia com a luz laser em baixa intensidade deve seguir os seguintes parâmetros: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação do laser, frequência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido, como os coeficientes de absorção e espalhamento. (MELLO et al., 2001).

Os lasers de baixa intensidade são usados com o propósito terapêutico, em virtude das baixas densidades de energias usadas e comprimento de onda capazes de penetrar nos tecidos. Muitos estudos têm demonstrado a utilização do laser em baixa intensidade em odontologia promovendo uma recuperação mais rápida e menos dolorosa, nos casos de estomatite aftosa recorrente (afta), úlceras traumáticas, lesões herpéticas, pericoronarite, gengivite, gengivoestomatite herpética primária, gengivoestomatite herpética secundária - Herpes Simples, hipersensibilidade dentinária, queilite angular, pericimentite, síndrome da ardência bucal, alveolite, disfunção temporomandibular (DTM) e mucosite, (AZEVEDO & MAGALHÃES 2003),( CATÃO et al. 2004).

Em vários estudos publicados na literatura, a TLBP demonstrou contribuir positivamente para o conforto do paciente no pós-operatório cirúrgico. É importante lembrar que todos os benefícios da utilização da TLBP no pós-operatório descritos podem ser ainda mais significativos em pacientes comprometidos sistemicamente, a exemplo dos diabéticos e fumantes, que apresentam recuperação dos tecidos mais lenta. O aumento da microcirculação local e a ativação das células inflamatórias e de defesa, associados ao aumento da viabilidade celular, são efeitos proporcionados pela TLBP que explicam respostas teciduais de reparação mais rápida e eficiente mesmo em condições adversas.

A terapia com a luz laser em baixa intensidade deve seguir os seguintes parâmetros: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação do laser, frequência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido, como os coeficientes de absorção e espalhamento. (MELLO et al., 2001).

Diferentes tipos de lasers vêm sendo utilizados para uso na laserterapia, promovendo energia de modo pulsado ou contínuo e tendo comprimentos de ondas no espectro visível e invisível. Diferentes dos lasers cirúrgicos ou de alta potência, como íon árgon, neodímio-YAG e dióxido de carbono, que são utilizados com potência entre 1 e 100 W, a laserterapia de baixa potência tem sido aplicada com potências que variam entre 1 e 300 mW representando uma “fototerapia atérmica que emite uma energia caracterizada pela monocromaticidade, coerência e direcionalidade produzindo efeitos terapêuticos.” (PROCKT et al., 2008).

Em seu estudo PROCKT et al. (2008), lembrar que:

*“Como o comprimento de onda, o modo de feixe contínuo ou pulsátil, a densidade de força, a densidade de energia, o pulso e a frequência e duração da exposição, precisam ser consideradas quando se avaliam os efeitos produzidos por esta terapia, uma vez que os efeitos são dose-dependentes até atingir o ponto de inibição, de acordo com a lei de Arndt Schult (p.249).*

A potência da luz utilizada geralmente encontra-se na faixa de 1-1000 mW. Para calcular a dose (densidade de energia), calcula-se como mW x segundos (por

exemplo,  $100 \text{ mW} \times 10 \text{ segundos} = 1000 \text{ mJ} = 1 \text{ J}$ ). A dose calcula-se dividindo a energia pela área irradiada. Se esta área é de  $1 \text{ cm}^2$ , o cálculo é  $1/1 = 1 \text{ J} / \text{cm}^2$ . Se a área irradiada é  $0.25 \text{ cm}^2$ , o cálculo é  $1 / 0.25 = 4 \text{ J} / \text{cm}^2$ . Será necessária uma densidade de potência razoável (mW por  $\text{cm}^2$ ) para desencadear efeitos biológicos, pelo que a aplicação de uma dose baixa com uma exposição mais prolongada, pode não ser efetiva uma vez que a profundidade do local a irradiar tem que ser contemplada. A energia do laser transmite-se mais facilmente através da mucosa e da gordura do que através dos músculos. (PRAJAPATI 2014 apud OLIVEIRA, 2017).

O tratamento de uma ferida aberta requer uma distância de irradiação de 2 a 4 mm entre o laser e o tecido alvo. Ao entrar em contato com as estruturas dentárias, é possível que se precise algo de fluído para garantir um contato completo entre a sonda e a superfície, para minimizar a perda de energia. Sugere-se algumas potências de tratamento dependendo do tipo de tecido; em tecido gengival de 2 a 3 J/ $\text{cm}^2$  duas a três vezes por semana, em lesões musculares recomenda-se de 4 a 6 J/ $\text{cm}^2$  duas a três vezes por semana, na articulação temporomandibular de 6 a 10 J/ $\text{cm}^2$  uma ou duas vezes por semana, em estruturas dentárias ou ósseas de 2 a 4 J/ $\text{cm}^2$ . No entanto, é importante ter em conta que as doses exatas dependem do tipo de laser que vai ser usado. (CHUNG, 2012; Goyal, 2013; PRAJAPATI 2014)

Nos últimos anos, a Laserterapia vem sendo empregada como uma ferramenta auxiliar para o tratamento das osteonecroses dos maxilares relacionadas a medicamentos, uma vez que ela apresenta bons resultados no alívio da dor, na capacidade de reduzir a formação de edema e na fotobiomodulação celular, acelerando o processo de reparo tecidual. Estudos vem comprovando a ação fotobioestimuladora da Laserterapia em diferentes tipos celulares, assim como o aumento da proliferação, migração e diferenciação celular, da síntese proteica, da expressão gênica de colágeno tipo I e de fatores de crescimento (PANSANI et al., 2014).

**Quadro 4** - Indicações para as quais a aplicabilidade dos lasers pode promover benefícios.

- |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ação antibacteriana (através da PDT) - Acelera o reparo de feridas contaminadas</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

por bactérias, principais agentes infecciosos envolvidos em processos cicatriciais insatisfatórios, através da morte bacteriana

- **Angiogênese**

- Regula genes para melhorar o reparo de feridas através da indução de um grande aumento na angiogênese e na proliferação celular, melhorando fluxo sanguíneo, neovascularização e regeneração tecidual

- **Estresse muscular**

- Aumenta a cinética do consumo de oxigênio, as funções metabólica e renal e, portanto, o desempenho muscular, diminuindo a sensibilidade à fadiga

- **Expressão gênica**

- Promove o reparo de feridas via regulação positiva e negativa de genes, melhorando a produção de colágeno circunjacente à periferia da lesão, a adesão celular e a remodelagem tecidual, reduzindo o edema e o número de células inflamatórias

- **Feridas persistentes**

- Induz o reparo de feridas dificilmente curáveis através de uma maior extensão de migração celular, do aumento da proliferação celular, da taxa de reepitelização, da haptotaxia e da luminescência de ATP, induzindo a liberação de FGF

- **Neuroproteção**

- Melhora a respiração mitocondrial cerebral proporcionando, desta maneira, neuroproteção, melhoria cognitiva

- **Regeneração axonal**

- Aumenta o número de axônios, a distância em que se regeneram e a recuperação funcional por supressão da ativação de células imunes e da expressão de citocinas/quimiocinas

- **Remodelação tecidual**

- Induz o reparo do músculo esquelético, reduzindo a fibrose e melhorando a reorganização das fibras musculares e do perimísio • **Úlceras de pressão** - Melhora o reparo de úlceras dificilmente curáveis através da maior formação de tecido de granulação

Adaptado de: SCHINDL et al., 2003; BYRNES et al., 2005; CHANDRASEKARAN et al.; DIXIT et al., 2012; FRANCA et al.; MIN & GOO, 2013; GONZALEZ-LIMA et al.; HOURELD et al., 2014; FERRARESI et al., 2015.

A Laserterapia é pesquisada há muitos anos, porém não há muitos trabalhos publicados sobre o assunto em ORN e bem como em outras lesões em tecidos duros, porém já se sabe que para se alcançar os efeitos benéficos com essa manobra de tratamento os pesquisadores concluíram que é necessário saber o comprimento de onda do *laser*, potência do *laser*, tipo de tecido e sua capacidade de absorção, frequência de pulsos por segundo, duração do pulso, quantidade de energia aplicada, modo de entrega ao tecido, distância focal e tempo de exposição (MELLO et al., 2001; PROCKT et al., 2008).

O Cirurgião dentista apresenta um papel de grande importância na equipe multidisciplinar que atua no atendimento dos pacientes oncológicos, pois o mesmo deve participar do planejamento das diferentes fases de tratamento dessas lesões, além de acompanhar, preparar e orientar ao paciente no que diz respeito às sequelas provocadas pela terapia antineoplásica.

Para isso é necessário que ele faça uso de recursos que lhe irão ajudar como forma de tratamento que atualmente estão disponíveis para esses casos, tais como antibioticoterapia, debridamento da lesão, aplicação de oxigenação hiperbárica e laserterapia (laser de baixa intensidade vermelho e infravermelho), não surtem os efeitos esperados na maioria das vezes, levando a necessidade de ressecção do fragmento ósseo necrosado ou mesmo mandibulectomia total em certas situações.

Por esse motivo, é necessário se pesquisar por tratamentos alternativos que possam acelerar a cicatrização de feridas ocorridas num período prévio muito próximo do início das sessões de radioterapia, bem como, para serem aplicados durante o período pós-radioterapia. Nesse ponto, as aplicações da luz laser têm sido estudadas e a TLPB tem sido bastante eficaz no reparo do tecido ósseo, razão pela qual já está sendo utilizada como rotina em centros referenciados de tratamento com câncer (FREITAS et al., 2000)

A TLBP tem demonstrado resultados significativos In Vitro e In Vivo quanto ao estímulo da reparação óssea, neste sentido, trabalhos In Vivo indicam que esta terapia promove aceleração da reparação óssea, em estudo in vitro, realizado por MARTINASSO (2007), investigou o efeito da irradiação do Laser de Baixa Potência

(LBP) sobre a proliferação e formação óssea em células derivadas de osteoblastos humanos. Foram realizados experimentos com tempo de irradiação de 5 minutos a, a cada 24 horas, totalizando quatro dias de tratamento. Observou-se que o número de células aumentou a partir do segundo dia de tratamento. Esses resultados sugerem que repetidas irradiações com o LBP estimulam a formação dos osteoblastos e aumenta a quantidade de proteínas essenciais para a formação óssea. (TRALLI NOGUEIRA, 2009)

Devido às suas propriedades biomoduladoras, a laserterapia ou terapia com laser de baixa potência pode ser útil como tratamento adjuvante das lesões de ORN. Uma vez que a cura ORN extensa é difícil, é de extrema importância a associação de técnicas para estabilização a lesão. A TLPB tem demonstrando ser uma técnica importante, que vem se juntar às demais condutas já existentes e contribuir para a melhora na qualidade de vida do paciente (MINAMISAKO et al., 2014).

A princípio, acreditava-se que fazia necessários três fatores para o desenvolvimento da osteorradionecrose seriam, a radiação, o trauma e a infecção. Contudo, Marx e Klinge introduziram o conceito não-infeccioso da osteorradionecrose ao demonstrarem a presença de bactérias apenas nas zonas mais superficiais das lesões

“Em 1983, Marx descreveu a primeira teoria fisiopatológica sobre a osteorradionecrose, sendo a mais aceita desde então. Segundo ele, a radiação causaria uma endarterite, resultando em hipoxia do tecido, hipocelularidade e hipovascularização, o que levaria a um distúrbio de cicatrização e exposição tecidual. Além disso, a terapia com radiação reduziria a proliferação da medula óssea, do colágeno, das células endoteliais e do periósteo. É com base nessa explicação que foi iniciado o uso de oxigênio hiperbárico no tratamento da osteorradionecrose.” (CONDUTA 2010)

Nesse estudo (MARX, 1983) levou a conclusão de que a ORN é um problema de reparo e um processo de doença no osso e no tecido conjuntivo adjacente. Em sua teoria ele propõem que o tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular descrevendo uma sequência de 4 eventos: (I) radiação; (II) formação do tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular; (III) colapso do tecido onde houve lise de colágeno e morte celular maior que a síntese de colágeno e replicação celular; e (IV) feridas cronicamente não curadas, onde a energia e oxigênio da demanda estrutural precursora excedeu o suprimento. A força motriz principal dessa patogênese foi a hipóxia, e essa explicação

foi a base para o uso da câmara hiperbárica no tratamento da ORN (O'DELL & SINHA, 2011).

VESCOVI et al. (2012) em um estudo de osteonecrose dos maxilares por bifosfonato, um tipo de osteomielite de etiologia diferente, mas que guarda semelhanças clínico-radiográficas com a ORN, concluíram que tratando a doença com antibioticoterapia e cirurgia conservadora de remoção de sequestro ósseo ou debridamento de osso necrótico adjuntos com a Laserterapia obtendo resultados significativamente melhor do que tratar a doença unicamente com antibioticoterapia e cirurgia.

PAIXÃO (2006), em experimento em ratos, conferiu clínica, radiográfica e histologicamente a consequência do Laserterapia no espectro infravermelho na reparação de feridas ósseas, produzidas 04 dias antes do início da radioterapia. A autora obteve resultados favoráveis à remodelação óssea, ao aumento do número de osteócitos, osteoblastos e canais de Harvers, mostrando que a laserterapia infravermelha pode ser utilizada quando o paciente está, ainda, no estágio de adequação bucal e vai ser submetido a radioterapia

ROSA et al. (2015) experimenta a efetividade antimicrobiana da TLPB contra *Staphylococcus aureus* em osso compacto e medular quando utilizado fotossensibilizante azul de metileno 0,01% e laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) e quando utilizado fotossensibilizante verde malaquita e laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) (ROSA et al., 2014). Nos dois estudos, os autores ressaltam os resultados como surpreendentes quanto à redução da carga microbiana e asseguraram que a terapia fotodinâmica é um tratamento que pode ser aplicado para surpreendentes a resistência das bactérias aos antibióticos.

RIBEIRO (2016) em seu trabalho aponta que:

“A Laserterapia de espectro vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) é realizado pontualmente e em contato, intraoral, perpendicular à mucosa oral, com densidade de energia de  $35,71\text{J/cm}^2$ , potência de  $100\text{mW}$ , 10s por ponto, circunjacente à exposição óssea, sendo em média um ponto a cada  $0,25\text{cm}^2$

(0,5cmX 0,5cm). A PDT, laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) com aplicação prévia do FS azul de metileno 0,01% por 04min, foi feita pontualmente e em contato, intraoral, perpendicular à área de exposição óssea, com densidade de energia de  $142,85\text{J}/\text{cm}^2$ , potência de 100mW, 40s por ponto, no local do osso exposto, sendo em média um ponto a cada  $0,25\text{cm}^2$  ( $0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$ ) da exposição óssea. Primeiramente foi realizada a LT de espectro vermelho para, posteriormente, realizar a PDT. Ambas as terapias foram realizadas somente nos casos de exposição óssea e/ou infecção”. (RIBEIRO, 2016)

Já a Laserterapia de espectro infravermelho ( $\lambda 808\text{nm}$ ) em seu estudo RIBEIRO (2016) relata que

“é necessário que seja realizada impreterivelmente, mesmo quando não houvesse quadro infeccioso ou de osso exposto. Esta modalidade terapêutica foi feita pontualmente e em contato, intraoral, em rebordo alveolar vestibular, do mento ao ramo ascendente da mandíbula (na altura do canal mandibular) ou da prémaxila ao túber da maxila (na altura dos periápices), em 12 pontos (sendo 06 bilaterais), com densidade de energia de  $142,85\text{J}/\text{cm}^2$ , potência de 100mW, 40s por ponto, calculados para o aparelho usado com tamanho de spot de  $0,028\text{cm}^2$ . Cronologicamente, a LT de espectro infravermelho foi realizada no intervalo entre a LT de espectro vermelho e a PDT; meio-tempo em que se aguardava o FS azul de metileno 0,01% corar a área referente à exposição óssea”. (RIBEIRO, 2016)

**Quadro 5.** Protocolo de aplicação do laser (LT e PDT) para ORN, proposto pelos autores.

| <b>Local de Aplicação (intraoral)</b>    | <b>LT: espectro V, 100mW, <math>35,71\text{J}/\text{cm}^2</math>, 10s</b> | <b>LT: espectro IV 100mW, <math>142,85\text{J}/\text{cm}^2</math>, 40s</b> | <b>PDT: FS AM 0,01% 4min + laser V, 100mW, <math>142,85\text{J}/\text{cm}^2</math>, 40s</b> |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| RAV -<br>Mandíbula1 ou<br>Maxila2 lado D | —                                                                         | 06 pontos                                                                  | —                                                                                           |
| RAV -<br>Mandíbula1 ou                   | —                                                                         | 06 pontos                                                                  | —                                                                                           |

|                                        |                                                    |           |                                                    |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------|
| Maxila 2 lado E                        |                                                    |           |                                                    |
| Osso exposto e/ou secreção purulenta   | —                                                  | —         | 1 ponto a cada 0,25cm <sup>2</sup> (0,5cm x 0,5cm) |
| Mucosa circunjacente à exposição óssea | 1 ponto a cada 0,25cm <sup>2</sup> (0,5cm x 0,5cm) | —         | —                                                  |
| Total de pontos                        | Conforme necessidade de cada paciente              | 12 pontos | Conforme necessidade de cada paciente              |

Legendas: IV infravermelho; V vermelho; PDT terapia fotodinâmica; FS fotossensibilizante; AM azul de metileno; RAV rebordo alveolar vestibular; 1 ponto a ramo ascendente da mandíbula na altura do canal mandibular; 2 pré-maxila a túber da maxila na altura dos periápices; D lado direito; E lado esquerdo.

## 5.2- LASERTERAPIA E TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE

A abordagem da ORN com LT e PDT é uma sugestão de tratamento embasada nas características dessas terapias e sustentada pelos efeitos de ativação do metabolismo em osso, mucosa e pele, todos muito bem documentados na literatura. Os lasers entre  $\lambda 500\text{nm}$  e  $\lambda 700\text{nm}$ , espectro vermelho, são indicados para o tratamento de lesões e tecidos superficiais (KANAI, 2012; KUFFLER, 2016), auxiliando no reparo tecidual (DEHLIN et al., 2007; AL-WATBAN, 2009), na analgesia (KATSOULIS et al., 2010; ERTHAL et al., 2013) e no controle da inflamação (MEIRELLES et al., 2008), enquanto os lasers entre  $\lambda 800\text{nm}$  e  $\lambda 1000\text{nm}$ , espectro infravermelho, são indicados para o tratamento de lesões e tecidos profundos (KANAI, 2012; KUFFLER, 2016), melhorando o fluxo sanguíneo (KIM & CALDERHEAD, 2011) e promovendo a neovascularização (SCHINDL et al. 2003; CORAZZA et al., 2007).

A proposta de LT para a ORN consistiu na aplicação de laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ), laser infravermelho ( $\lambda 808\text{nm}$ ) e PDT (azul de metileno e  $\lambda 660\text{nm}$ ).

O laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) pode ser utilizado em pacientes que apresentam exposição óssea ao meio bucal, uma vez que promover uma maior replicação celular e remodelagem tecidual para que se obtivesse reepitelização da mucosa – sempre em busca do recobrimento total da mucosa afetada. Após curetagem do osso necrótico, quando presente, e antissepsia local com gluconato de clorexidina 0,12% a aplicação era sempre feita em contato direto com a mucosa oral e pontualmente, sendo realizado 01 pontos a cada  $0,25\text{cm}^2$ , de modo que abrangesse toda a região circunjacente à área de exposição óssea. (RIBEIRO 2016)

O laser infravermelho pode se aplicando nos pacientes com o intuito de que a interação laser-tecido promova a biomodulação dos tecidos (mucosa oral, periósteo e osso) afetados e aumentado, sobretudo, a angiogênese na região acometida por ORN.

Nos casos onde não houvesse lesão ou já houvesse remissão de uma lesão antiga, ainda assim, se realiza a LT como medida profilática. A aplicação sempre será realizada em contato direto com o tecido e pontualmente em ângulo de 90 graus com a superfície da mucosa, sendo distribuídos 06 pontos no rebordo alveolar vestibular do lado esquerdo e 06 pontos no rebordo alveolar vestibular do lado direito do maxilar afetado. Os parâmetros utilizados serão: energia de 4J, potência de 100mW, tempo de 40 segundos por ponto, densidade de energia de  $142,85\text{J}/\text{cm}^2$ . (RIBEIRO 2016)

## 6- CONCLUSÃO

É indispensável a participação do profissional de Odontologia no grupo de multiprofissionais que estarão em frente ao tratamento de doenças neoplásicas malignas, já que ele poderá sinalizar quais modalidades terapêuticas poderão ser utilizadas para cada caso específico, de acordo com suas respectivas peculiaridades.

A conscientização do paciente sobre sua doença, bem como a instituição de rigorosas medidas de higiene oral contribuirão para o controle da doença, e assim, proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente.

Os resultados obtidos neste trabalho indicam que a LT e a PDT como nova proposta de tratamento da ORN ocasionaram importantes benefícios aos pacientes, auxiliando no controle clínico da doença.

A proposta de nova abordagem terapêutica levou à diminuição do estágio da ORN, agindo como um tratamento auxiliar dentre um conjunto de manobras clínicas, apresentando efeitos benéficos ao controle da doença e proporcionando melhora da qualidade de vida do paciente.

Com base nos estudos encontrados pode-se recomendar a utilização da LT, nas modalidades *laser* vermelho, infravermelho e PDT como tratamento adjuvante da ORN.

Sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas para obterem-se mais dados pertinentes à ação da LT e da PDT no manejo das lesões de ORN dos maxilares.

## Referências:

AL-WATBAN, F.A. **Laser therapy converts diabetic wound healing to normal healing.** *Photomed Laser Surg.* 2009; 27(1): 127-35.

ALMEIDA FCS, Cazal C, Araujo ME, Silva DP. **Diagnóstico Precoce, Tratamento Conservador e Remissão Completa de Osteorradionecrose de Mandíbula - Relato de Caso.** *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:149-153

ALMEIDA-Lopes L, Rigau J, Zângaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MMM. **Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence.** *Lasers Surg Med* 2001; 29:179-84.

AIMBIRE, F. et al. Effect of LLLT Ga-Al-As (685 nm) on LPS-induced inflammation of the airway and lung in the rat. **Lasers Med Sci**, v. 20, n. 1, p. 11-20, 2005.

AIMBIRE, F. et al. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation. **Photomed Laser Surg**, v. 24, n. 1, p. 33-7, Feb 2006.

AIMBIRE, F. et al. Low level laser therapy (LLLT) decreases pulmonary microvascular leakage, neutrophil influx and IL-1beta levels in airway and lung from rat subjected to LPS-induced inflammation. **Inflammation**, v. 31, n. 3, p. 189-97, Jun 2008.

AIMBIRE, F. et al. Effect of low-level laser therapy on hemorrhagic lesions induced by immune complex in rat lungs. **Photomed Laser Surg**, v. 25, n. 2, p. 112-7, Apr 2007.

AZEVEDO LR, MAGALHÃES AC, DIAS A. **O uso do Laser no tratamento de lesões Bucais.** *JBC* 2003; 42: 496-498

BARBOSA, A. M. et al. Effect of low-level laser therapy in the inflammatory response induced by Bothrops jararacussu snake venom. **Toxicon**, v. 51, n. 7, p. 1236-44, Jun 1 2008.

BARBOSA, A. M. et al. Effect of low-level laser therapy in the myonecrosis induced by Bothrops jararacussu snake venom. **Photomed Laser Surg**, v. 27, n. 4, p. 591-7, Aug 2009.

BARROS FC, Antunes SA, Figueredo CMS, Fischer RG. **Laser de baixa intensidade na cicatrização periodontal**. R Ci Med Biol. 2008;7:85-9.

Bonan PR, Lopes MA, Pires FR, Almeida OP. **Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis**. Braz Dent J. 2006;17(4):336-42.

BOSCHI, E. S. et al. Anti-Inflammatory effects of low-level laser therapy (660 nm) in the early phase in carrageenan-induced pleurisy in rat. **Lasers Surg Med**, v. 40, n. 7, p. 500-8, Sep 2008.

BRUGNERA JÚNIOR, A.; PINHEIRO, A. L. B. **Laser na odontologia moderna**. 1.ed., São Paulo, Pancast, 1998.

CASTANO, A. P. et al. Low-level laser therapy for zymosan-induced arthritis in rats: Importance of illumination time. **Lasers Surg Med**, v. 39, n. 6, p. 543-50, Jul 2007

CATÃO MHCV. **Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia**. Rev Bras Patol Oral. 2004; 3(4):214-8.

CONDUTA JL, ALDUNATE B, CoLtro PS, BUSNARDO FF, Ferreira MC. **Osteorradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento**. Rev. Bras. Cir. Plást. 2010; 25:(2), 381-7.

CORAZZA, A.V. et al. **Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources**. *Photomed Laser Surg*. 2007; 25(2): 102-6.

CHAN, A.; ARMATI, P.; MOORTHY, A. P. Pulsed Nd: YAG laser induces pulpal

analgesia: a randomized clinical trial. **J Dent Res**, v. 91, n. 7 Suppl, p. 79S-84S, Jul 2012.

CHOW, R. et al. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. **Photomed Laser Surg**, v. 29, n. 6, p. 365-81, Jun 2011

CHUNG H, Dai T, SHARMA SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012; 40 (2): 516-533.  
FAN H., KIM S. M., CHO Y. J., EO M. Y., LEE S. K., WOO K. M. **New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol**. *Mater. Res. [s.l.]*, v. 18, n. 1, p.13-23, 2014.

CORREIA, E. Ecco Fibras. [**Tudo Sobre Laserterapia**. 2015] História da laserterapia. [Acesso em abril de 2020]. Disponível em: <<http://eccofibras.com.br/>>.

DEHLIN, O. *et al.* **Monochromatic phototherapy: effective treatment for grade II chronic pressure ulcers in elderly patients**. *Aging Clin Exp Res*. 2007; 19(6): 478-83.

DE MORAIS, N. C. et al. Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. **Photomed Laser Surg**, v. 28, n. 2, p. 227-32, Apr 2010.

ECKERDAL A.; BASTIAN H. Can low reactive level laser therapy be used in the treatment of neurogenic facial pain? A double blind placebo controlled investigation of patients with trigeminal neuralgia. **Laser Ther**; v. 8, n. 4, p. 247–251, 1996.

ELSEVIER BV. DOI: 10.1016/s0169-4332(99)00431-6. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0169433299004316?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: agosto. 2020.

ERTHAL, V. *et al.* **ST36 laser acupuncture reduces pain-related behavior in rats: involvement of the opioidergic and serotonergic systems**. *Lasers Med Sci*. 2013; 28(5): 1345-51.

FIDELIS C, BELTRAN P. **OSTEORRADIONECCROSE: FORMAS DE TRATAMENTOS**.Taubaté 2019.

FLEISCH H. **Bisphosphonates: mechanisms of action**. Endocr. Rev 1998; 19(1): 80–100.

FREITAS, I.g.f; BARANAUSKAS, V; CRUZ-HÖFLING, M.a. **Laser effects on osteogenesis**. Applied Surface Science, [s.l.], v. 154-155, p.548-554, fev. 2000.

FULLER, MG. **Eficácia do uso de laser de baixa potência após extração de terceiros molares inferiores**, Florianópolis. 2017.

GAO, X.; XING, D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. **J Biomed Sci**, v. 16, p. 4, 2009.

GENOVESE, J.W. **Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia**. São Paulo: Lovise Ltda.; 2000. 175p.

GHELARDI, IR al. **A necessidade da avaliação e tratamento odontológico pré-radioterapia**. Prática Hospitalar, v. 58, p. 149-151, 2008

HAO L, LAWRENCE J, PHUA YF, CHIAN KS, LIM GC,ZHENG HY. **Enhanced human osteoblast cell adhesion and proliferation on 316 LS stainless steel by means of CO2 laser surface treatment**. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2005;73(1):148-56.

HE, Y. *et al*. **Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system**. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44(12): 1547-57.

JORDAN, K. M. *et al*. EULAR Recommendations 2003: **an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)**. *Ann Rheum Dis*, v. 62, n. 12, p. 1145-55, Dec 2003.

KANAI, A. **Xenon light therapy**. *Masui*. 2012; 61(7): 693-9.

KATSOULIS, J. *et al.* **Laser acupuncture for myofascial pain of the masticatory muscles.** A controlled pilot study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010; 120(3): 213-25.

KIM, W.S.; CALDERHEAD, R.G. **Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective?** *Laser Therapy.* 2011; 20(3): 205-15.

KUFFLER, D.P. **Photobiomodulation in promoting wound healing: a review.** *Regen Med.* 2016; 11(1): 107-122.

LONGO, J. P., LOZZI, S. P., AZEVEDO, R. B. **Câncer bucal e a terapia fotodinâmica como modalidade terapêutica.** *Rev Gaúcha Odontol.*, v.59, n. 0, p. 51-57, 2011.

LINS RDAU, DANTAS EM, LUCENA KCR, Catao MHCV, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. **Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo.** *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):849-55.

LYONS, A. *et al.* **Osteoradionecrosis:** a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *BJOMS.* 2014; 52(5): 39

LYONS, A.; GHAZALI, N. **Osteoradionecrosis of the jaws;** current understanding of its pathophysiology and treatment. *BJOMS.* 2008; 46(8): 653-60.

MARX R. **Osteoradionecrosis:** a new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(5); 283-8

MAZZETTO, M. O. *et al.* Low intensity laser application in temporomandibular disorders: a phase I double-blind study. **Cranio**, v. 25, n. 3, p. 186-92, Jul 2007.

MELLO, J. B.; MELLO, G. P. S.; MELLO, L. S. *Laser de baixa potência.* In: MELLO, J. B.; MELLO, G. P. S. **Laser em Odontologia.** São Paulo: Santos, p. 73-85, 2001.

NELSON A; FRIEDMAN M. Somatosensory trigeminal evoked potential amplitudes following low-level laser and sham irradiation over time. **Laser Ther**, v. 13, n. 1, p. 60–

64, 2001.

MESQUITA, K. S., QUEIROZ, A. M., FILHO, P. N., BORSATTO, M. C.. Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia? **Rev. Fac. Odontol. Lins.** v. 23, n 2, p. 45-52, 2013.

MINAMISAKO, M. C.; GRANDO, L. J; MEURER, M. I.; GUTERRES, Y.; GIRARDI, C. Abordagem de osteorradionecrose mandibular com laserterapia de baixa potência. **Rev Gaúcha Odontol.** v. 62, n. 4, p. 113, 2014.

MINAMISAKO, M.C. **Estudo comparativo de diferentes protocolos de laserterapia na ação analgésica e no reparo da mucosite oral radioinduzida associada ou não à quimioterapia.** Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Florianópolis, 2015.

MIZUTANI, K. et al. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. **Photomed Laser Surg**, v. 22, n. 6, p. 537-9, Dec 2004.

MONNIER, Y. *et al.* **Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors.** *Head Neck Surg.* 2011; 144(5): 726-32.

NOTANI, K.I. *et al.* **Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy.** *Head Neck.* 2003; 25(3): 181-6.

MORESCHI C, CAPPARÈ P, Meleti M, et al. **Low level laser therapy in non-surgical management of osteoradionecrosis of the jaws.** *Minerva Stomatol.* 2016;65(3):185-187.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEM, C. M., BOUQUOT, J. E.. **Patologia Oral & Maxilofacial.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. ed. 3, p. 298-301, 410,417.

O'DELL, K.; SINHA, U. **Osteoradionecrosis.** *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2011:

23(3); 455-64.

OZAWA Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. **Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells.** Bone. 1998;22(4):347-54.

PAIXÃO, D.A. **Avaliação do efeito da laserterapia em baixa intensidade na reparação óssea após radioterapia externa:** estudo experimental em ratos. Tese apresentada à UFPB/UFBA para obtenção do título de doutor em Laser em Odontologia. 2006. p.p. 125.

PESSOA, E. S. et al. **A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals.** Photomed Laser Surg, v. 22, n. 3, p. 199-204, Jun 2004.

PETERSEN, P.E. **Oral câncer prevention and control:** the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009; 45(4): 454-60.

PINHEIRO AL, CARNEIRO NS, Vieira AL, BRUGNERA A Jr, ZANIN FA, Barros RA, Silva PS. **Effects of low-level laser therapy on malignant cells: In vitro study.** J Clin Laser Med Surg. 2002; 20(1):23-6.

POZZA, D. H. et al. Analgesic action of laser therapy (LLLT) in an animal model. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 10, p. E648-52, Oct 2008.

PRAJAPATI D, NAYAK R. **Low-level laser therapy in dentistry.** Guident. 2014; 7 (2): 76-78.

PROCKT, A. P.; TAKAHASHI, A.; PAGNONCELLI R. M.; Uso de Terapia com Laser de Baixa Intensidade na Cirurgia Bucomaxilofacial. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.** v. 49, n 4, p. 247-255, 2008. [Acesso em abril de 2015]. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt> el 06/04/2015>.

RAMLI R, NGEOW WC, RAHMAN RA, CHAI WL. **Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part IV. Management of osteoradionecrosis.** Singapore Dent J. 2006;28(1):11-5.

RIBEIRO GH, CHRUN ES, DUTRA KL, DANIEL FI, GRANDO LJ. **Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment.** Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:102

RIBEIRO, G H. **Osteorradionecrose : relato de série de casos tratados com laserterapia adjuvante.** Florianópolis, SC, 2016.

ROSA, L.P. *et al.* **In vitro effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) using a 660nm laser and malachite green dye in *Staphylococcus aureus* biofilms arranged on compact and cancellous bone specimens.** *Lasers Med Sci.* 2014; 29(6): 1959-65.

ROSA, L.P. **Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy using a 660nm laser and methylene blue dye for inactivating *Staphylococcus aureus* biofilms in compact and cancellous bones: an in vitro study.** *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015; 12(2): 276-81.

SABINO, C.P. *et al.* **Real-time evaluation of two light delivery systems for photodynamic disinfection of *Candida albicans* biofilms in curved root canals.** *Lasers Med Sci.* 2015; 30(6): 1657-65.

SANDOVAL, R.L. *et al.* **Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital.** *J Appl Oral Sci.* 2003; 11(4): 337-41.

SCARDINA, G.A. *et al.* **Oral mucositis.** Review of literature. *N Yo State Dent J.* 2010; 76(1): 34-8.

SCHINDL, A. *et al.* **Direct stimulatory effect of low-intensity 670nm laser irradiation on human endothelial cell proliferation.** *Br J Dermatol.* 2003; 148(2): 334-6.

SCHUBERT, M.M. *et al.* **A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation.** *Support Care Cancer*. 2007; 15(10): 1145-54.

SCHWARTZ, H.C.; KAGAN, A.R. **Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging.** *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(2): 168-71.

SCHWEIGER, J.W. **Oral complications following radiation therapy: a five-year retrospective report.** *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1987; 58(1): 78-82.

SCIUBBA, J.J; GOLDENBERG, D. **Oral complications of radiotherapy.** *Lancet Oncol*. 2006; 7(2): 175-83. SILVA, Gabriel Xavier da et al. **Uso da laserterapia na osteonecrose e osteoradionecrose dos maxilares.** 2015.

SILVA, GX da et al. **Uso da laserterapia na osteonecrose e osteoradionecrose dos maxilares.** Florianópolis. 2015.

SIMÕES, A. *et al.* **Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers.** *Lasers Surg Med*. 2009; 41(4): 264-70

STEIN A, Benayahu D, Maltz L, Oron U. Low-Level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed Laser Surg*. 2005

STØRE,G.; BOYSEN, M. **Mandibular osteoradionecrosis: clinical behavior and diagnostic aspects.** *Clin Otolaryngol*. 2000; 25(5): 378-84.

STØRE G, BOYSEN M, SKJELBRED P. **Mandibular osteoradionecrosis: reconstructive surgery.** *Clin Otolaryngol Allied Sci*.2002;27(3):197-203.

TENG MS, FUTRAN ND. **Osteoradionecrosis of the mandible.** *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(4):217-21.

VESCOVI, P. *et al.* **Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate analysis of 101 treated sites with long-term follow-up.** *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(1); 5-13.

VESCOVI, P. *et al.* **Case series of 589 extractions in patients under biphosphonates therapy.** Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(4): 680-5.

YAN, W.; CHOW, R.; ARMATI, P. J. **Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: implications for laser-induced analgesia.** *J Peripher Nerv Syst*, v. 16, n. 2, p. 130-5, Jun 2011.