



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII – PROFESSORA MARIA DA PENHA - ARARUNA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

EDVAM BARBOSA DE SANTANA FILHO

**UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS ADJUVANTES NO AUXÍLIO DE RESULTADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDAS POR
MEDICAMENTOS: RELATO DE CASO CLÍNICO**

**ARARUNA-PB
2022**

EDVAM BARBOSA DE SANTANA FILHO

**UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS ADJUVANTES NO AUXÍLIO DE RESULTADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDAS POR
MEDICAMENTOS: RELATO DE CASO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba – Campus VIII, como requisito parcial à obtenção do título de graduado em Odontologia.

Área de concentração: Odontologia

Orientador: Prof. Me. Anderson Maikon de Souza Santos

**ARARUNA-PB
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S232u Santana Filho, Edvam Barbosa de.

Utilização de terapias adjuvantes no auxílio de resultados no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos [manuscrito] : relato de caso clínico / Edvam Barbosa de Santana Filho. - 2022.

22 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências, Tecnologia e Saúde, 2022.

"Orientação : Prof. Me. Anderson Maikon de Souza Santos, Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS."

1. Odontologia. 2. Bifosfonatos. 3. Terapia adjuvante. I.
Título

21. ed. CDD 617.6

EDVAM BARBOSA DE SANTANA FILHO

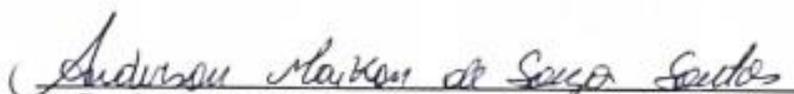
**UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS ADJUVANTES NO AUXÍLIO DE RESULTADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDAS POR
MEDICAMENTOS: RELATO DE CASO CLÍNICO**

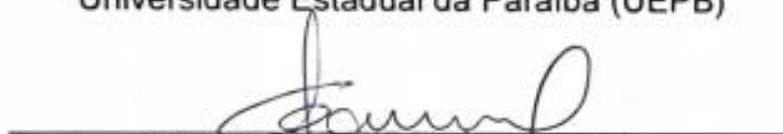
Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba – Campus VIII, como requisito parcial à obtenção do título de graduado em Odontologia.

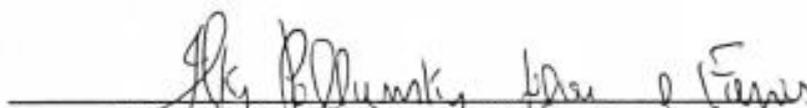
Área de concentração: Odontologia

Aprovada em: 20/07/2022.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Me. Anderson Maikon de Souza Santos
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. Gustavo Gomes Agripino
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Me. Ilky Pollansky Silva e Farias
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Deus por toda proteção e a toda minha família, por todo suporte durante a essa jornada, DEDICO.

” Se destruíssemos todos os sonhos dos homens, a terra
Perderia suas formas e suas cores e adormeceríamos
em uma cinzenta estupidez”

Anatole François Thibalt
Escritor francês
(1844-1924)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Apresentação clínica inicial.....	10
Figura 2 – Aspecto após Início de tratamento.....	11
Figura 3 – Imagens do trans-cirúrgico.....	12
Figura 4 – Aspecto pós-cirúrgico.....	13
Figura 5 – Imagens durante o tratamento.....	13

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgery
aPDT	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
BPs	Bisfosfonatos
MSCs	Células-tronco Mesenquimais
OHB	Oxigênio Terapia Hiperbárica
OMIM	Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos
OPG	Osteoprotegerina
PDGF	Fator de Crescimento Derivados de Plaquetas
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
RANK	Fator Nuclear Kappa B
RANK L	Fator Nuclear Kappa B Ligante
TGF- β	Fator de Crescimento Tecidual β
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. RELATO DE CASO.....	10
3. DISCUSSÃO.....	14
4. CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	18

UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS ADJUVANTES NO AUXÍLIO DE RESULTADOS NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS: RELATO DE CASO CLÍNICO

Edvam Barbosa de Santana Filho¹
Anderson Maikon de Souza Santos²

RESUMO

Objetivo: Apresentar um relato de caso de uma abordagem clínico-cirúrgica de OMIM, com ênfase às terapias adjuvantes como meio para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com quadros graves. **Relato de caso:** O paciente do presente caso, meloderma, de 71 anos, apresentava-se com queixa de odor na cavidade bucal, dificuldade para se alimentar e dor intensa, para qual fazia uso de morfina. Durante a anamnese, verificou-se que o paciente apresentava histórico de câncer de próstata há cinco anos e fazia uso de Zoledronato há dois anos, além de, ser portador de anemia e doença renal crônica, fazendo hemodiálise há 5 anos. No exame físico intraoral foi identificado um extenso sequestro ósseo na região posterior de maxila do lado direito, com características de um estágio 3 de OMIM. Sendo assim, após avaliação completa as terapias adjuvantes (bochechos com Digluconato de clorexidina 0,12% e a pasta POI, associados a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)) foram instituídas imediatamente para redução de sintomatologia dolorosa e supuração, associando terapias adjuvantes ao procedimento cirúrgico. **Discussão:** No que tange ao tratamento da OMIM, na literatura não existe um consenso, porém a depender do grau da doença, existe algumas estratégias propostas, em casos iniciais, protocolos conversadores, nos casos mais avançados, opta-se pelo procedimento cirúrgico. Sobre as terapias adjuvantes, existem algumas modalidades, que a depender do caso, cabe ao cirurgião a associação dos procedimentos e terapias adjuvantes, possibilitando maior êxito na conduta. **Conclusão:** Por fim, foi notória a importância da associação de terapias adjuvantes aos tratamentos da OMIM, visando a possibilidade de prevenção de infecção, redução de sintomatologia dolorosa, além de, promover ao paciente uma melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bifosfonatos. Terapia adjuvante.

ABSTRACT

Objective: To present a case report of a clinical-surgical approach to OMIM, with emphasis on adjuvant therapies as a means to improve the quality of life of patients with severe conditions. **Case report:** The patient of the present case, meloderma, 71 years old, presented with a complaint of odor in the oral cavity, difficulty in eating and intense pain, for which he was using morphine. During the anamnesis, it was found that the patient had a history of prostate cancer for five years and had been using Zoledronate for two years, in addition to having anemia and chronic kidney disease, undergoing hemodialysis for 5 years. In the intraoral physical examination, an extensive bone sequestration was identified in the posterior region of the maxilla on

the right side, with characteristics of a stage 3 of OMIM. Therefore, after a complete evaluation, adjuvant therapies (mouthwash with 0.12% Chlorhexidine Digluconate and POI paste, associated with Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT)) were instituted immediately to reduce painful symptoms and suppuration, associating adjuvant therapies with the surgical procedure. **Discussion:** Regarding the treatment of OMIM, there is no consensus in the literature, but depending on the degree of the disease, there are some proposed strategies, in initial cases, conversational protocols, in more advanced cases, the surgical procedure is chosen. Regarding adjuvant therapies, there are some modalities, which depending on the case, it is up to the surgeon to associate the procedures and adjuvant therapies, allowing greater success in the conduct. **Conclusion:** Finally, the importance of associating adjuvant therapies with OMIM treatments was evident, aiming at the possibility of preventing infection, reducing painful symptoms, in addition to promoting an improvement in the patient's quality of life.

Keywords: Osteonecrosis. Bisphosphonates. Adjuvant therapy.

1 INTRODUÇÃO

A OMIM, é uma doença rara, mas grave, que se tornou um problema recorrente para pacientes que estão em tratamento de doenças osteolíticas, bem como em neoplasias com alto risco de metastátese óssea, como mieloma múltiplo, câncer de próstata, mama e rins. Entre as doenças osteolíticas destaca-se a osteoporose, a qual resulta em uma significativa redução da qualidade de vida dos pacientes. Apesar de lacunas consideráveis a respeito da doença, a literatura relata que a redução da incidência da OMIM está associada a medidas odontológicas preventivas (MCGOWAN et al., 2018).

Os bisfosfonatos (BPs) são um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento de doenças nas quais o equilíbrio de formação e reabsorção óssea é perturbado. Mais recentemente, outros medicamentos foram incluídos, dentre eles o denosumabe. Estes são caracterizados como “agentes antirreabsortivos”, e atuam na supressão a atividade osteoclástica (KUROSHIMA et al., 2019; POUBEL et al., 2017).

A OMIM é um efeito adverso grave em decorrência do uso de tais drogas. A American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS), define essa condição como, a existência de osso exposto em região maxilofacial superior a 8 semanas, em pacientes submetidos a tratamentos com esses medicamentos e sem histórico de radioterapia nos maxilares (ERVOLINO et al., 2019).

Visando padronização na conduta dos casos de OMIM, a AAOMS sugere uma classificação que é relacionada ao estadiamento da condição clínica, a qual é organizada em estágios, de 0 a 3, sendo que, as lesões mais simples, com características menos pronunciadas, e com melhores prognósticos, apresentam-se num estadiamento menor. Em contrapartida, conforme a gravidade do caso aumenta, o estágio se eleva, sendo a condição mais grave no estágio 3 (CAETANO et al., 2021).

No tocante ao tratamento, a AAOMS elaborou estratégias de procedimentos que devem ser indicados de acordo com o estágio da doença. Nos casos iniciais, recomenda-se tratamento conservador, baseado em acompanhamento programado, bochechos antibacterianos, analgésicos, terapia antibiótica oral e desbridamento local nos casos de infecção. Já, em estágios mais avançados, opta-se pelo procedimento cirúrgico mais invasivo (LAMONIER et al., 2021).

Algumas terapias adjuvantes para OMIM têm sido apresentadas na literatura, tais como: oxigenação hiperbárica, terapias com laser, ozonioterapia, plasma rico em plaquetas e regeneração óssea utilizando células-tronco mesenquimais da medula óssea. A depender da situação clínica em questão, os profissionais irão associar os tratamentos e terapias adjuvantes, a fim de promover maior possibilidade de êxito na conduta e menores complicações (SOUZA et al., 2019; QI et al., 2019; VOSS et al., 2017; MAURECI et al., 2018; CAETANO et al., 2021).

Tendo em vista a gravidade dessa condição patológica, bem como as importantes implicações clínicas relacionadas, objetiva-se apresentar um relato de caso de abordagem clínico-cirúrgica de OMIM, com ênfase às terapias adjuvantes como meio para melhorar a qualidade de vida do pacientes com quadros graves.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, melanoderma, compareceu ao ambulatório do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial do Hospital de Araçatuba em São Paulo, com queixa de mau cheiro da cavidade bucal, dificuldade para se alimentar e dor intensa, para qual fazia uso de morfina três vezes ao dia. Durante a anamnese, verificou-se que o paciente tinha histórico de câncer de próstata há cinco anos e fazia uso de Zoledronato há dois anos, embora tivesse suspenso há 8 meses. Além disso, o paciente era portador de anemia e doença renal crônica, e realizava hemodiálise três vezes por semana há 5 anos.

Ao exame físico intraoral foi identificado a presença de extenso sequestro ósseo na região posterior de maxila do lado direito ultrapassando os limites do processo alveolar, caracterizando um estágio 3 de OMIM (Figura 1). Houve também ausência de tecido mole sobrejacente, eritema nos tecidos circundantes, secreção purulenta significativa e má higiene nos dentes remanescentes.



Figura 1 – Apresentação clínica inicial da área de necrose extensa na região posterior da maxila, no lado direito, com presença de supuração e grande perda de tecidos moles, caracterizando um estágio 3 de OMIM.

Dessa maneira, a partir da avaliação completa do caso, a terapia imediata foi instituída para a redução da sintomatologia dolorosa e supuração. Nesse caso, foram recomendados bochechos com digluconato de clorexidina (0,12%) e aplicação de

pasta POI (metronidazol a 10% com lidocaína a 2%), sendo utilizada após o bochecho, três vezes ao dia. Além disso, respeitando as limitações do paciente acamado, foram realizadas visitas domiciliares para a realização da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), sendo feita duas vezes por semana (Figura 2).



Figura 2 - Aspecto da região após 20 dias de tratamento mostrando a aplicação de azul de metileno para terapia de aPDT.

O protocolo utilizado foi a pré-irradiação com azul de metileno (100 microgramas/ml; ph neutro), onde foi depositado 2ml da solução na região de necrose óssea por 1 minuto. Em seguida, foi realizada a aplicação de um laser de baixa intensidade através de luz visível, seguindo o protocolo: comprimento de onda - 660 nm; Potência - 100 mW; tempo de irradiação - 60 s; Energia – 6 J por ponto. Os pontos de aplicação foram distribuídos nas regiões vestibular e palatina e no centro do defeito ósseo. Tendo em vista a área de irradiação, a distância entre cada ponto de aplicação foi de aproximadamente 1 cm.

Após 3 semanas, da implementação destas terapias adjuvantes, houve redução da dor e supuração, permitindo assim, a realização da cirurgia de sequestrectomia (Figura 3). O procedimento cirúrgico foi realizado de forma menos traumática possível, utilizando piezoelétrico e pinça goiva. No transoperatório, durante a retirada do osso necrótico, foi possível confirmar a presença de comunicação buccossinusal, com grande supuração no seio maxilar, por isso, uma abundante curetagem e irrigação foram realizadas para garantir uma boa limpeza da região.

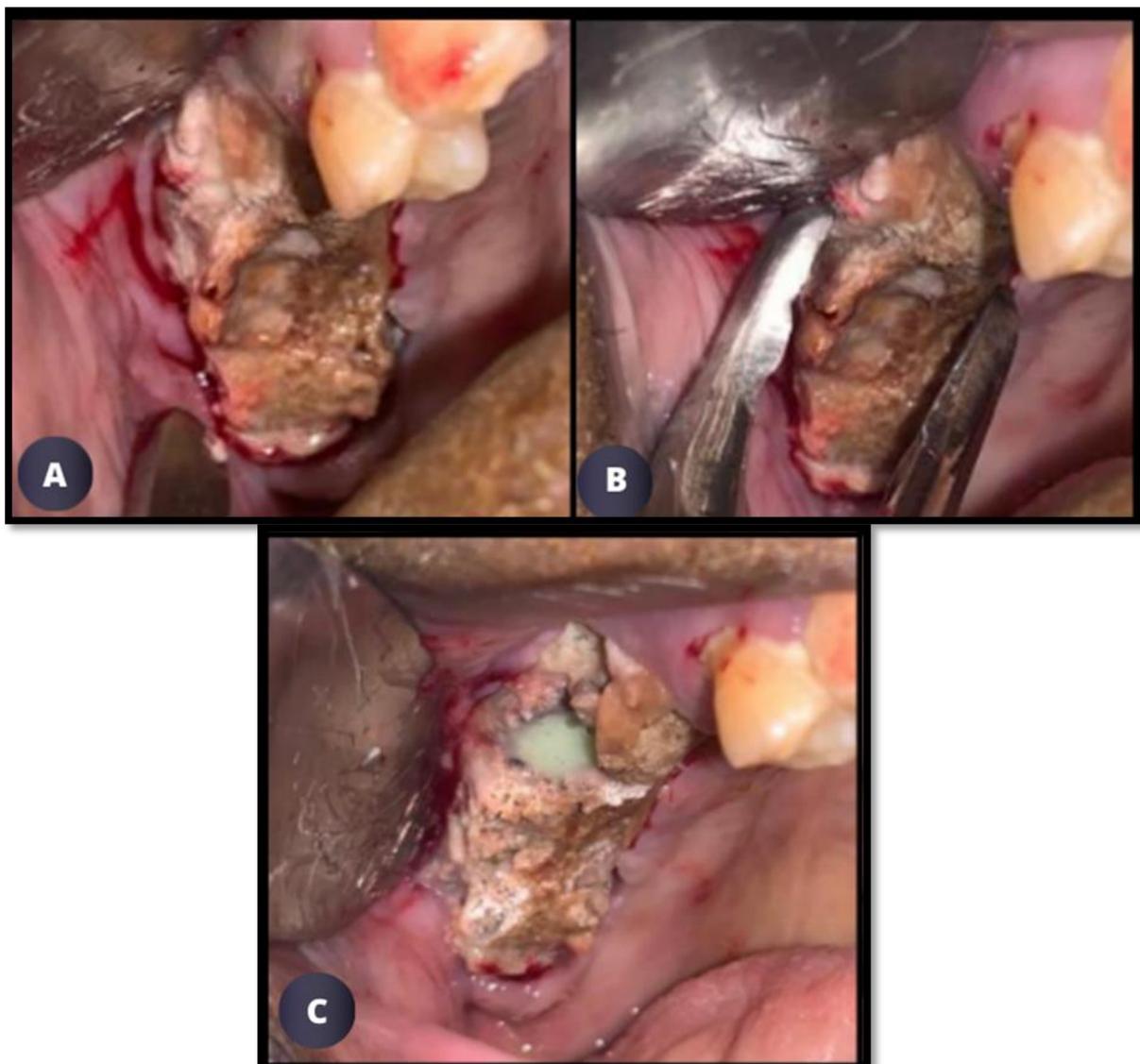


Figura 3 – A: Início do procedimento cirúrgico, evidenciando pequeno descolamento de mucosa ao redor do sequestro; B: Uso de pinça goiva para remoção atraumática de tecido necrótico; C: Drenagem de grandes conteúdos purulentos da comunicação oro-antral.

Por conta da perda tecidual excessiva, no primeiro momento cirúrgico não foi possível suturar os retalhos, e a ferida foi mantida aberta (Figura 4), logo, o cuidador foi orientado a permanecer com o bochecho com clorexidina (0,12%), aplicação da pasta de metronidazol (10%) e lidocaína (2%) e, além disso, também foram mantidas as visitas para realização da terapia com aPDT (Figura 5). Como profilaxia antibiótica foi prescrita amoxicilina 875 mg associada a 125 mg de clavulanato de potássio, sendo utilizada 2 cápsulas, 1 hora antes do procedimento cirúrgico.

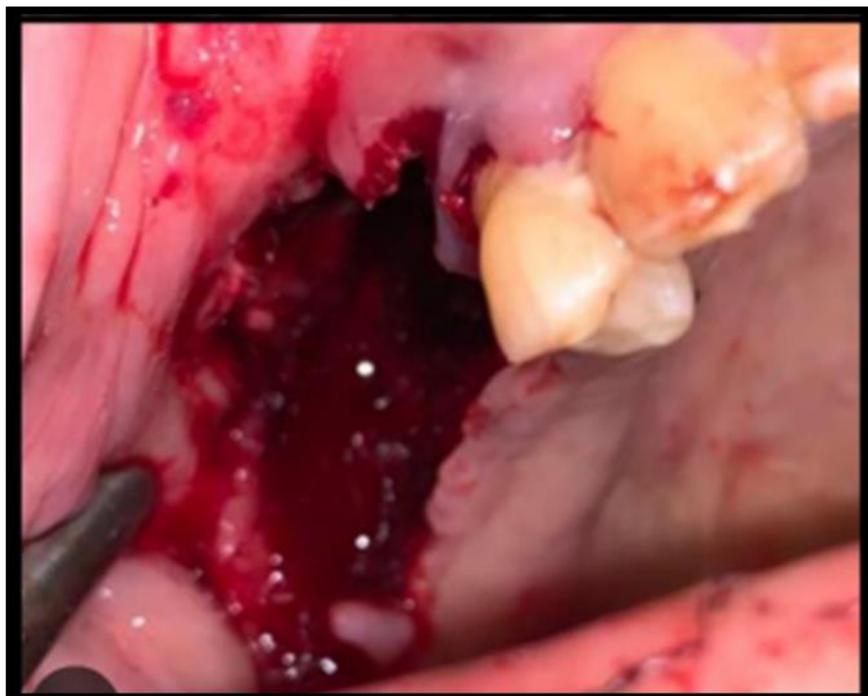


Figura 4 - Aspecto final do sítio cirúrgico sem fechamento por primeira intenção devido à grande perda tecidual.

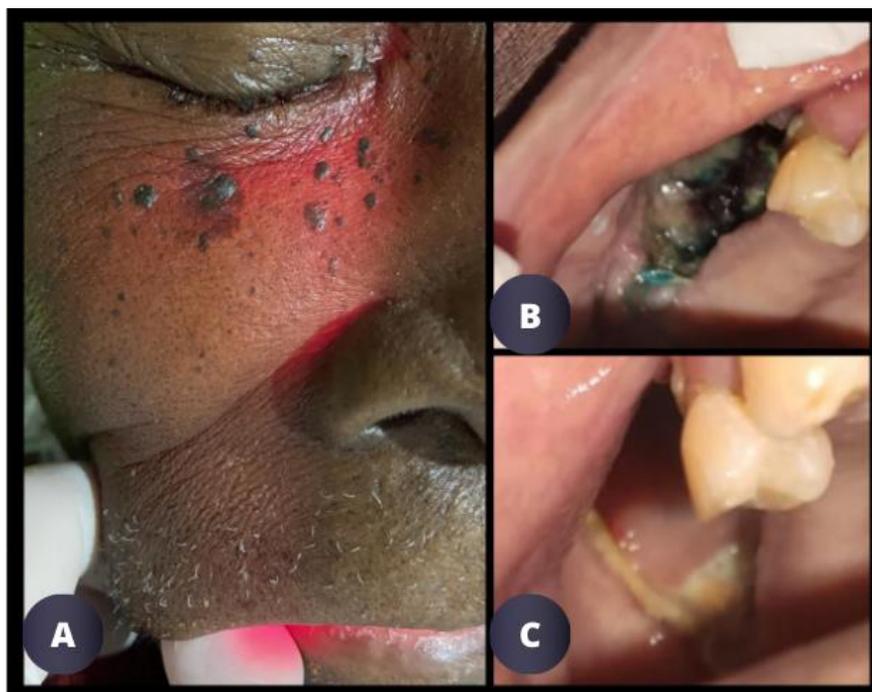


Figura 5 – A: Representação da translucidez durante a aplicação do laser de baixa potência devido à extensa perda de tecido ósseo após a sequestrectomia; B: Aspecto de 7 dias após a cirurgia, representando a continuidade das terapias locais e visitas para realização de aPDT; C: Com 45 dias de pós-operatório, notaram-se novas áreas de necrose óssea e presença de muco, por comunicação com o seio maxilar, porém, sem qualquer sinal de infecção.

Uma semana após a cirurgia, o paciente relatou que a sintomatologia dolorosa foi completamente resolvida, permitindo inclusive, a suspensão do uso de morfina para dor oral. Seguiu-se, portanto, com o acompanhamento e aguardando o momento

oportuno para realizar uma segunda cirurgia, com o intuito de fechamento da extensa comunicação oroantral. Porém, no 45º dia de pós-operatório, o paciente apresentou grave piora do quadro sistêmico, que foi contaminado por COVID-19 e evoluiu para óbito.

3 DISCUSSÃO

Doenças que atuam no aumento do catabolismo ósseo, têm seu tratamento geralmente baseado na utilização de medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos e o denosumabe. Ambos atuam fortemente na supressão da atividade dos osteoclastos, mas com mecanismos diferentes (CAETANO et al., 2021).

Os BPs, possuem alta afinidade a hidroxiapatita e fixam-se à superfície óssea, logo, durante o processo de reabsorção dos osteoclastos, acabam por serem absorvidos. Com isso, no interior da célula, os Bps, induzem a apoptose dos osteoclastos através da via do mevalonato. Em constraste, o denosumabe, atua como anticorpo monoclonal, semelhante à osteoprotegerina (OPG), ligando-se ao fator nuclear kappa B ligante (RANK L), impedindo que este ligue-se ao receptor RANK, suprimindo a sobrevivência e diferenciação dos osteoclastos (HASEGAWA et al., 2017; KUROSHIMA et al., 2019).

Ambos os medicamentos citados demonstram uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, nos quais a homeostase do metabolismo ósseo é alterado. No entanto, a inibição da ação dos osteoclastos também faz com que haja redução de síntese e liberação de fatores importantes para a diferenciação dos osteoblastos, fazendo com que o processo de formação óssea seja afetado negativamente, sendo assim, em situações de lesão ao osso, nas quais o reparo ósseo é necessário, este não ocorre adequadamente, podendo haver necrose local, acarretando a OMIM (MCGOWAN et al., 2018).

Tendo em vista o impacto devastador do câncer como doença primária, o desenvolvimento de OMIM em pacientes tratados por doenças malignas, é uma questão importante a ser discutida no que tange a diminuição da qualidade de vida geral e oral desses pacientes. Frequentemente, estão associados a queixas de sintomatologia dolorosa, apresentam dificuldades de comunicação e de se alimentar, além do isolamento social (KAWAHARA et al., 2021; MOLL et al., 2020; OTERI et al., 2017).

Como exemplo da redução da qualidade de vida na combinação das doenças, o paciente deste caso citado, apresentava-se muito debilitado, especialmente por conta da insuficiência renal desenvolvida durante o tratamento do câncer de próstata, denotando mobilidade reduzida, dificuldade de comunicação e alimentação devido a forte dor oral, que por consequência, acelerou à perda de peso e ocasionou anemia. Portanto, é essencial que pacientes que serão submetidos a esses tipos de medicamentos, previamente, passem por um processo de adequação do meio bucal, ou seja, remoção de todos os possíveis focos infecciosos, por meio de extrações, raspagens e troca de restaurações insatisfatórias (JARDIM et al., 2021; NUNES et al., 2018).

A OMIM é caracterizada por: (1) atual ou prévio tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiogênicos; (2) osso exposto ou que possa ser sondado por intermédio de uma fístula intra ou extraoral, localizado na região maxilofacial que

persistiu por mais de 8 semanas; e (3) sem histórico de radioterapia nos maxilares (HASEGAWA et al., 2017; SRIVASTAVA et al., 2020).

Dados recentes indicam que a incidência da OMIM em pacientes com câncer fazendo tratamento com BPs intravenosos varia de 0 a 12.222 por 100.000 pacientes-ano. Em pacientes osteometabólicos com BPs orais varia de 1,04 a 69 por 100.000 pacientes-ano, enquanto a incidência com o uso do denosumabe é de 30,02 por 100.000 pacientes por ano. Essa oscilação que ocorre, depende de vários fatores de risco, locais e sistêmicos (DI FEDE et al., 2021).

Sobre a caracterização dos estágios, a AAOMS classifica as lesões em: estágio 0 (sem evidencia de exposição óssea, ausência de sintomas e alterações radiográficas inespecíficas); estágio 1 (osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, assintomático, ausência de sinais de infecção e pode ter aspecto radiográfico inespecífico); estágio 2 (osso necrótico exposto ou fistulas que podem ser sondadas até o osso, associado a infecção evidenciado por dor e eritema e radiograficamente evidenciando perda óssea); e estágio 3 (osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos: extensão do osso necrótico além do processo alveolar, fraturas patológicas, fistulas extraoral ou oro-antral). Sobre o caso relatado, houve extensão do osso necrótico, além da comunicação bucosinusal (SOUZA et al., 2019; NUNES et al., 2018).

De acordo com a literatura, o grupo mais afetado pela OMIM são as mulheres idosas, acometendo principalmente o osso mandibular devido à corticalização do mesmo, associado ao baixo suprimento sanguíneo (AL RABADI et al., 2018). A fim de comprovação, Antonio et al. (2020), através de uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia da terapia do laser na OMIM. Constataram por intermédio da avaliação dos manuscritos publicados entre 2006-2018, que o gênero feminino foi prevalente sobre o masculino, com 75,2% e 24,7%, respectivamente. Sendo a idade média dos pacientes de 66,8 anos de idade. Além disso, sobre os Bfs, o ácido zoledrônico (71,6%) foi o mais utilizado, inclusive pelo paciente do caso presente, o osso mandibular (65,6%) foi o mais afetado e o estágio mais prevalente encontrado nos estudos foi o estágio 2 (65,7%). Comparado ao caso anteriormente descrito, mostra-se uma situação incomum de OMIM, acometendo sexo masculino, região maxilar e sendo diagnóstica no estágio 3.

No que tange aos tratamentos para OMIM, ainda não existe um consenso na literatura. Porém, os principais objetivos do tratamento se baseiam em, controlar a infecção, retardar a progressão da doença e promover uma cicatrização adequada. Logo, os tratamentos podem ser classificados em cirúrgicos, onde na literatura são subdivididos em abordagens, menos agressivas, como realizando desbridamento ósseo e sequestrectomia, ou mais agressivas como ressecção do osso. Já nos casos não cirúrgicos ou conservadores, incluem antibioticoterapia sistêmica, enxaguantes antissépticos orais e terapias adjuvantes (MAUCERI et al., 2018; TENORE et al., 2020).

A AAOMS, desenvolveu planos a serem seguidos a depender do estadiamento clínico da doença. Estágio 0 (terapia com fármacos, como analgésicos e antibióticos, se necessário). No estágio 1 (bochechos antibacterianos, orientação e realizar a revisão do uso contínuo da terapia com BPs). No estágio 2 (antibiótico via oral, bochecho antibacteriano, controle da dor e desbridamento superficial), e no estágio 3, além de utilizar a estratégia de tratamento do estágio 2, associa a ressecção em alguns casos (LAMONIER et al., 2021; KAWAHARA et al., 2021).

No caso apresentado optou-se por uma abordagem mais conservadora. A princípio fazendo do gluconato de clorexidina (0,12%), além da pasta de metronidazol (10%) associada com lidocaína (2%). A clorexidina, em relação a outros colutórios comercializados, possui maior capacidade antimicrobiana, apresentando efeito rápido e duração de pelo menos 7 horas após o enxágue. É uma solução com pH próximo ao neutro, que em concentrações acima de 0,1%, provocam o extravasamento dos principais componentes intracelulares, resultando no efeito bactericida (lise e morte celular). Além disso, a clorexidina possui ação contra vírus e fungos, que podem atuar como infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. Logo, através de resultados favoráveis do uso da clorexidina e como coadjuvante no tratamento de infecções em terceiros molares e doenças periodontais, incentiva-se o seu uso como fator antimicrobiano nos casos de MRONJ para agente preventivo primário (BROOKES et al.,2020).

Ainda nesse contexto, a utilização da pasta de metronidazol (10%), além de possuir ação quimioterápica com espectro de ação específico para o tratamento de infecções bucais, nas quais apresentam bactérias anaeróbias, este medicamento atua de maneira significativa na contração e fechamento de feridas na cicatrização por segunda intenção, o que foi de grande utilidade nesse caso em específico. Apresenta essa característica, pois o medicamento em questão está relacionado com o aumento da proliferação de miofibroblastos e produção de queratinócitos, estes, responsáveis pela epitelização da ferida. Além disso, com a adição de lidocaína (2%) na composição da pasta, promove ação analgésica, que promove maior conforto ao paciente (CRISTINE et al., 2019).

Seguindo nessa perspectiva, a terapia com aPDT tem sido amplamente utilizada no combate como adjuvante no tratamento de doenças infecciosas bucais. Mais recentemente, tem sido estudada e usada na terapia contra a OMIM. A aPDT atua em fotorreceptores exógenos, consiste na aplicação de um fotossensibilizador, que para este paciente consistiu em azul de metileno, e em seguida a estimulação com laser de baixa potência ou Led, que nesse caso foi o laser com comprimento de onda vermelho, produzindo a formação de espécies reativas de oxigênio, em que faz com que haja uma oxidação lipídica de membrana, levando a morte bacteriana. Além disso, estudos apontam que a aPDT, apresenta atividade de biomodulação em queratinócitos, fibroblastos, osteoclastos e angiogênese melhorando o reparo tecidual (QI et al., 2019; VIEIRA et al., 2021).

Ervolino et al. (2019), em seu estudo que tinha por objetivo, avaliar os efeitos da aPDT, no reparo alveolar de roedores, com principais fatores de risco a desenvolver osteonecrose na mandíbula por BPs. Através do estudo, constataram que, múltiplas sessões de aPDT, no alvéolo pós-exodontia de ratas tratadas com zoledronato, obteve melhora significativa no processo de reparo, assim como, preveniu a ocorrência de OMIM. Vale ressaltar, que o aPDT foi a terapia coadjuvante de escolha para o caso citado, logo, concluímos a sua eficácia no processo de cicatrização e reparo.

Com a associação das terapias antimicrobianas, que inclusive, é um fator essencial que deve anteceder o procedimento de sequestrectomia, pois com isso, visa promover a melhora imediata da sintomatologia dolorosa e eliminar a secreção purulenta, desta forma preparando o sítio cirúrgico com menor risco de infecção no trans ou pós-operatório. A remoção do osso necrótico é um dos aspectos principais no tratamento da OMIM e visa, no mínimo a regressão da condição do estágio 3 para estágios menos limitantes aos pacientes como 1 ou mesmo 0, tendo em vista que, com a redução dos estágios, consiga-se aumentar a qualidade de vida do paciente.

Tal remoção deve ser realizada de forma menos traumática possível, a fim de evitar aquecimento no local, para evitar a possibilidade de recorrências de necrose. Por fim, a terapia antimicrobiana no pós-operatório é mantida com objetivo de favorecer, o reparo, manter a saúde bucal do paciente e prevenir a ocorrência de infecção (MOLL et al., 2021).

Estudos recentes apontam resultados promissores da associação de terapias adjuvantes ao tratamento cirúrgico, dentre elas podemos citar: oxigênio terapia hiperbárica, ozonioterapia, utilização de laser, plasma rico em plaquetas e utilização de células-tronco da medula óssea. A oxigênio terapia hiperbárica (OHB), promove aumento das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, afetando na sinalização de processos importantes na cicatrização. É de conhecimento que espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, influenciam na diferenciação de osteoclastos e na atividade e participação da regulação do metabolismo ósseo. Junto com essa perspectiva, Sacco et al. (2019), através de uma revisão sistemática, apresentava alguns objetivos, um deles foi avaliar a eficácia da OHB no tratamento neoadjuvante da OMIM. Constataram que, uma pequena porcentagem apresentou remissão completa, enquanto, a maioria dos casos tiveram benefícios como melhora ou estabilidade dos sintomas. Portanto, a OHB permanece como um método de tratamento adjuvante da OMIM (ON et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021).

Ainda nesse contexto, a ozonioterapia, também foi incluída no auxílio ao tratamento para OMIM. O ozônio apresenta a possibilidade de uso em diferentes formulações, seja através da irrigação oral de ozônio aquoso ou insuflação de gás, e ainda, em tempos distintos, antes ou após da curetagem cirúrgica ou sequestrectomia. Isso é possível, em virtude de suas qualidades, como: ação antimicrobiana, aumentar a oxigenação dos tecidos, permitir a ativação da resposta imune, além de estimular a angiogênese, formação de fibroblastos e agentes analgésicos. Vale ressaltar que na revisão de, Di fede et al. (2021), a associação de ozônio e cirurgia conservadora, apresentou uma taxa de êxito de 90 a 100% em média, num período de acompanhamento de 22 meses (DI FEDE et al., 2021; ON et al., 2021).

Sobre a cirurgia conservadora assistida por laser Erbium, em alguns estudos clínicos, demonstraram resultados prósperos no tratamento da OMIM. A utilização deste laser durante o procedimento permite que, durante a remoção do osso necrótico, seja distanciada a possibilidade do efeito térmico nas áreas de corte cirúrgico e tecidos próximos. Tendo em vista que, o laser atua por meio de um efeito de corte de forma “livre de contato”, isso evita quaisquer atrito, o que de forma rotineira causaria retardo na cicatrização. Ademais, o laser Erbium, apresenta características nobres, com efeitos antibacterianos e bioestimulantes para reduzir a dor no pós-operatório, e promover a cicatrização. Antonio et al. (2020), através de uma revisão sistemática com meta-análise, mostraram que o tratamento com cirurgia com o laser Erbium, foi o mais eficaz quanto à cicatrização completa comparada com outros tratamentos (MAUCERI et al., 2018).

O plasma rico em plaquetas (PRP) é tido como um concentrado de plaquetas autólogas que cada vez são mais aplicados para regenerar tecidos em cirurgias orais. Sua atividade baseia-se em, distribuir elevadas quantidades de fatores de crescimento, como: fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGF) e fator de crescimento transformante- β (TGF- β). É de grande valia o PRP para pacientes com OMIM, tendo em vista que, estes fatores de crescimento citados, promovem a vascularização dos tecidos, diminuem a inflamação, acelera o processo de cicatrização de feridas epiteliais e melhoram a regeneração do osso e tecidos moles. Souza et al. (2019), apresentaram

através de uma revisão sistêmica que, 81 pacientes tratados com PRP adjuvante para OMIM, 17,3% relataram melhora significativa e 80,2%, apresentaram cicatrização completa da ferida em um período médio de 6 meses (MAUCERI et al., 2018).

Por fim, ao longo dos últimos anos os estudos relacionados a células-tronco mesenquimais derivadas das medula óssea foram intensificadas. Sabe-se que, as células-tronco mesenquimais (MSCs) são multipotentes e apresentam a capacidade de se diferenciar em diferentes linhagens de células ou tecidos, como osso, cartilagem, tecido adiposo, tendão e ligamento. Por conseguinte, surgiram pesquisas demonstrando a capacidade das MSCs da medula óssea para promover a cicatrização óssea e recuperação do fluxo sanguíneo local de tecidos lesados ou isquêmico. Um estudo anterior demonstrou que pacientes com OMIM tratados com procedimento cirúrgico associado ao MSCs aspiradas da crista ilíaca, com enxerto de trombina recobertas por uma membrana de colágeno no local de defeito ósseo, apresentaram cicatrização completa da ferida dentro de alguns meses (VOSS et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Em suma, é notório a importância da associação de terapias adjuvantes aos tratamentos da OMIM, tendo em vista a possibilidade de prevenção de infecção, redução de sintomatologia, acelerar processo de reparo e cicatrização e de feridas, além de devolver ou proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente de forma mais rápida.

REFERÊNCIAS

- AL RABADI, H. DAKLALAH, L. K. et al. Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: Our Clinical Experience at King Hussein Medical Center, Amman, Jordan. **J Contemp Dent Practic.** v. 19, n. 11, p. 1400-1403, Nov. 2018.
- ANTONIO, G. C. M. APARECIDO, C. A. L. et al. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. **Oral Maxillofac Surg.** v. 24, n. 2, p. 133-144, Jun. 2020.
- BROOKES, Z. L. S. BESCOS, R. et al. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. **J Dent.** v. 103, p. 103497, Dec. 2020.
- CAETANO, A. A. FERNANDO, L. B. P. et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw – literature review. **Research, Society and Development.** v. 10, n. 2. 2021.
- CRISTINE, L. T. T. EDUARDO, J. F. M. et al. Differentiation of myofibroblasts in wounds after topical use of metronidazole: an experimental study. **Rev Col Bras Cir.** v. 46, n. 1, p. 2015, Mar. 2019.
- DI FEDE, O. CANEPA, F. et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. **Int J Environ Res Public Health.** v. 18, n. 16, p. 8432, Aug. 2021.

ERVOLINO, E. STAKIEVICZ, C. 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, Mar. 2019.

HASEGAWA, T. KAWAKITA, A. et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?. **Osteoporos Int**. v. 28, n. 8, p. 2465-2473, Aug. 2017.

JARDIM, R. C. SPÍNDOLA, H. A. et al. Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy. **Support Care Cancer**. v. 29, n. 12, p. 7687-7694, Dec. 2021.

KAWAHARA, M. KUROSHIMA, S. et al. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **Int J Implant Dent**. v. 7, n. 1, p. 47, May. 2021.

KUROSHIMA, S. SASAKI, M. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **J Oral Biosci**. v. 61, n. 2, p. 99-104, Jun. 2019. LAMONIER, C. O. C. P. MARIA, N. M. S. et al. Osteonecrosis of the jaws related to medicinal use: systematic review. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 5. 2021.

MAURECI, R. PANZARELLA, V. et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. **Biomed Res Int**. v. 2018, Aug. 2018.

MCGOWAN, K. MCGOWAN, T. et al. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Dis**. v. 24, n. 4, p. 527-536, May. 2018.

MOLL, S. MUELLER, S. et al. Patients' quality of life improves after stage surgical intervention III Drug-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Maxillofac Surg**. v. 25, n. 3, p. 359-366, Sep. 2021.

NUNES, L. V. C. TUANY, N. D. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odont**. v. 31, n. 2, p. 48-63, Jul/Dec. 2018.

ON, S. W. WON, S. C. et al. Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. **Antioxidants (Basel)**. v. 10, n. 5, p. 680, Apr. 2021.

OTERI, G. TRIFIRÒ, G. et al. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and its Impact on a Patient's Quality of Life: A Single-Center, 10- Year Experience from Southern Italy. **Drug Saf**. v. 41, n. 1, p. 111-123, Jan. 2018.

POUBEL, V. L. N. AMÁLIA, C. B. S. et al. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. **J Craniomaxillofac Surg**. v. 46, n. 2, p. 245-256, Feb. 2018.

QI, M. CHI, M. et al. Novel nanomaterial-based antibacterial photodynamic therapies to combat oral bacterial biofilms and infectious diseases. **Int J Nanomedicine**. v. 14, p. 6937-6956, Aug. 2019.

RODRIGUES, F. P. LANIUS, V. A. et al. Hyperbaric oxygen therapy use for osteoradionecrosis treatment with bone consolidation without surgical treatment: clinical case report. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 4, p. 15280-15290, Jul/Aug. 2021.

SACCO, R. LEESON, R. A Systematic Review of Oxygen Therapy for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **Applied Sciences**. v. 9, n.5, p. 1026. 2019.

SOUZA, E. T. CASTRO, T. F. et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. **Head & Neck**. p.1-20. 2019.

SRIVASTAVA, A. NOGUERAS, G. M. G. et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. **Support Care Cancer**. v. 29, n. 5, p. 2305-3217, May. 2021.

TENORE, G. ZIMBALATTI, A. et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. **J Clin Med**. v. 9, n.11, p. 3505, Oct. 2020.

VIEIRA, M. C. A. MOURA, A. C. et al. Photodynamic Therapy as an adjunct in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. **J Lasers Med Sci**. v. 12, p.12, Mar. 2021.

VOSS, P. J. MATSUMOTO, A. et al. Treatment of drug-related osteonecrosis of the jaw in stage II with necrosectomy and bone marrow mesenchymal stem cells autologous. **Odontology**. v. 105, n. 4, p. 484-493, Oct. 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus por todas as bênçãos e proteção na minha vida e nas inúmeras viagens a Araruna, e por não me deixar desistir, sempre me dando forças a cada dia, para que eu pudesse concluir esta difícil etapa na minha vida

A minha mãe Maria da Conceição Santos Silva, exemplo de fé, amor, carinho e paciência, obrigado por todas as orações, por ser minha referência como pessoa, eu te agradeço por tudo.

Ao meu pai Edvam Barbosa de Santana, um homem forte e batalhador, que nunca mediu esforços para proporcionar o melhor aos filhos, sou e serei eternamente grato.

Aos meus irmãos, Erick Samuel Barbosa de Santana, Eduardo Henrique Barbosa de Santana, Adriano Santos e Larissa, por todo apoio nessa jornada, tudo que foi feito aqui nesses 5 anos foi por cada um de vocês, assim como vocês me ajudaram, estarei aqui também por vocês.

Aos meus parentes, Tios(Edimilson e Ednaldo) e Padrinhos(Herlandes, Corrinha, Lair e Ninha) que sempre contribuíram de alguma forma para que eu concluísse tão bem essa etapa na minha vida, como vocês me disseram, “não será fácil, mas confiamos em você”, espero eu ter feito valer todo esse suporte que a mim foi depositado.

A todos os professores(Gordon, Gustavo, Ana Karina, Karyna, Fernando, Marcelo Gadelha, Rodrigo Gadelha, Morgana, Edson, Alencar Neto, Anderson, Bruno, Ilky, Nayanna, Thamires e Tácio) e funcionários(Kécia, Rosa, Luiza, Maristela e Josi) do curso de Odontologia do Campus VIII, por todo conhecimento repassado nas aulas e durante os atendimentos nas clínicas, sejam elas básicas ou avançadas, pelas conversas nos corredores ou na cantina e por todos conselhos, que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional aqui nesta instituição.

Ao meu orientador Professor Anderson Maikon, por toda paciência e dedicação no nosso trabalho construído, além do mais, pelos ensinamentos não só na clínica, mas também fora dela, desejo todo sucesso do mundo ao senhor e para a sua família.

A minha banca avaliadora, professor Gustavo Agripino e Ilky, obrigado por aceitarem o convite para avaliar meu trabalho de conclusão de curso, foi uma honra para mim, grandes nomes da odontologia, e amigos, agradeço por todos os ensinamentos nas aulas e nos atendimentos.

A minha namorada Thalita Galdino, por ter sido minha companheira, porto seguro, por me fazer todos os dias ser uma pessoa melhor, obrigado por sempre me apoiar, amo você.

Aos meus amigos da minha cidade de origem, por me apoiarem nesse sonho, em especial meu irmão de vida Adelmo Santos, agradeço meu amigo por todo o suporte distante.

Aos meus amigos(as) mais próximos da UEPB Campus-VIII, e da minha querida Turma 14, obrigado pelos momentos de descontração e aprendizados, agradeço por tudo.

Aos meus irmãos, do grupo Estabelecimento do Libas, Samarone Oliveira, Tallys Leal, Adriel Carvalho, Arthur Galvão e Henrique Souto. Serei eternamente grato a cada um de vocês por todos os momentos de descontração e ajuda no decorrer desses 5 anos, lembrarei de todos com muito carinho, só desejo que continuem se

esforçando como fizeram nesses 5 anos, sei que o sucesso de cada um é garantido, valeu por tudo meus irmãos, sucesso e saúde meus amigos e ate breve.

Ao pessoal da minha Liga acadêmica, há qual fundei, LICOM (Liga de Cirurgia Oral e Maxilofacial), agradeço por terem acreditado no meu trabalho, fizemos história, somos a 1° Cirúrgica do Campus VII, deixo a liga nas mãos, continuem o trabalho que começamos, sei que ficaram bem.

Finalmente, a todos que de forma direta ou indireta contribuíram, para que eu tenha chegado ao fim de mais uma etapa da minha vida. Sou muito grato a todos.