



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

ALESSANDRA DA CUNHA FRANCISCO

**Uso de terapias adjuvantes para otimização de
resultados no tratamento da osteonecrose dos maxilares
induzida por medicamentos**

Araçatuba

2022

ALESSANDRA DA CUNHA FRANCISCO

**Uso de terapias adjuvantes para otimização de resultados no
tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por
medicamentos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” - UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani

Coorientadora: Prof. Assoc. Daniela Ponzoni

Araçatuba

2022

*Dedico este trabalho aos meus avós, Joana e Sebastião, por
todo amor, carinho e valores passados em minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu forças, e que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante todos os meus anos de estudos.

À minha mãe Maria de Lourdes, por ser o alicerce da minha vida, por todo amparo, amor, dedicação e por nunca ter medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade durante todo o meu período de aprendizado.

À minha irmã Fernanda, pelo companheirismo, cumplicidade, conselhos, e pelo apoio em todos os momentos importantes durante toda minha vida.

Aos meus amigos de graduação, por tudo que aprendemos, e por todos os momentos bons que passamos, sentirei muitas saudades.

À Me. Mirela, por toda ajuda, apoio e dedicação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Leonardo Perez Faverani, pela atenção, disponibilidade e orientação durante o processo de definição do meu Trabalho de Conclusão de Curso.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, por todo conhecimento adquirido nestes seis anos em que me recebeu como aluna e fez de mim uma profissional capacitada.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

Francisco, A.C. **Uso de terapias adjuvantes para otimização de resultados no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.** 2022.

32f. Trabalho de conclusão de curso — Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos relacionados à inibição da reabsorção óssea, sendo massivamente utilizados para o tratamento de pacientes portadores de osteoporose e neoplasias malignas. Entretanto, a utilização desses fármacos pode estar relacionada com diversas complicações, sendo uma das mais importantes nas intervenções do complexo bucomaxilofacial, a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. O presente trabalho teve como objetivo apresentar um relato de caso sobre a associação de terapias adjuvantes no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos antirreabsortivos, também conhecido como Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). A literatura tem evidenciado que o tratamento da MRONJ varia de acordo com seu grau de estadiamento, partindo de terapias conservadoras nos estágios iniciais, chegando a ressecções cirúrgicas em casos mais graves, no entanto a delimitação entre o osso necrótico e osso saudável é um desafio para os cirurgiões e em muitos casos somente a sequestrectomia não se faz suficiente para a erradicação e tratamento da doença a longo prazo. Neste contexto, apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 62 anos, fumante inveterada há mais de 30 anos que relatava fazer uso do Alendronato de sódio há três anos para tratamento de osteoporose. Ela evoluiu com tecido ósseo exposto em mandíbula bilateral e pequena área em maxila direita, há aproximadamente 6 meses o que caracterizou a MRONJ. O tratamento se deu a partir da associação de cirurgia para sequestrectomia guiada por fluorescência estimulada a partir do uso da Doxiciclina 100mg, 1x ao dia por 10 dias, em grande parte auxiliada pelo piezocirúrgico, seguida da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) e da administração via oral por 30 dias de Pentoxifilina 400mg e Tocoferol 1000 UI. A paciente evoluiu com neoformação óssea local, sem queixas álgicas e sinais de infecção obtendo o recobrimento da região operada com tecidos moles já nas primeiras semanas. No longo prazo, até 12 meses de acompanhamento, não havia sinais de recidiva. Conclui-se que terapias adjuvantes parecem auxiliar no

reparo tecidual da área afetada pela MRONJ, com otimização da angiogênese e osteogênese local.

Palavras-chave: Necrose óssea. Bifosfonato. Pentoxifilina. Doxiciclina.

Francisco, A.C. **Use of adjunctive therapies to optimize outcomes in the medication-related osteonecrosis of the jaws.** 2022.

32f. Trabalho de conclusão de curso — Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BFs) are drugs related to the inhibition of bone resorption, being massively used for the treatment of patients with osteoporosis and malignant neoplasms. However, the use of these drugs may be related to several complications, one of the most important in oral and maxillofacial interventions being Medication-Related osteonecrosis of the jaws. The present study aims to present a case report on the association of adjuvant therapies in the treatment of antiresorptive Medication- Related Osteonecrosis of the Jaws(MRONJ). The literature has shown that the treatment of MRONJ varies according to its staging, from conservative therapies in early stages to surgical resection in more severe cases. However, the delimitation between necrotic bone and healthy bone is a challenge for surgeons, and in many cases sequestrectomy alone is not enough to eradicate and treat the disease in the long term. In this context, we present the case of a 62-year-old female patient, a heavy smoker for more than 30 years, who reported using sodium alendronate for three years for the treatment of osteoporosis. She evolved with exposed bone tissue in the bilateral mandible and a small area in the right maxilla, approximately 6 months ago, which characterized MRONJ. The treatment was based on the association of fluorescence-guided sequestrectomy surgery stimulated by the use of Doxycycline 100mg, once a day for 10 days, largely aided by piezosurgery, followed by antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) and oral administration for 30 days of Pentoxifylline 400mg and Tocopherol 1000 IU. The patient evolved with local bone neoformation, with no pain complaints or signs of infection, obtaining a soft tissue covering of the operated region in the first weeks. In the long term, up to 12 months of follow-up, there were no signs of recurrence. We conclude that adjuvant therapies seem to help in the tissue repair of the area affected by MRONJ, with optimization of local angiogenesis and osteogenesis.

Keywords: Bone necrosis. Biphosphonate. Pentoxifylline. Doxycycline.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-Radiografia inicial para exodontia dos dentes anteroinferiores 18
- Figura 2- Exame físico intraoral inicial evidenciando exposição de tecido ósseo necrótico em lado direito e esquerdo em mandíbula, associado à drenagem purulenta (estágio II de osteonecrose). 18
- Figura 3-Tomografia pré-operatória evidenciando a posição do canal mandibular e o nervo alveolar inferior em relação a região de processo alveolar e de sequestro ósseo, a qual se mostra destacada do osso basal em ambos os lados da mandíbula. 19
- Figura 4-Aplicação de luz azul fluorescente de comprimento de onda entre 400 e 460nm evidenciando a demarcação de osso necrótico, com aparência mais enegrecida, o qual deverá ser removido. 20
- Figura 5-Trans-operatório do procedimento de sequestrectomia de osso necrótico da mandíbula, o qual consiste na remoção de sequestro ósseo, que é o tecido ósseo que se desprende do osso basal vital. 21
- Figura 6-Trans-operatório de remoção de tecido ósseo necrótico utilizando o piezocirúrgico. A vantagem da utilização do mesmo se dá pela preservação de tecido mole adjacente ao local de remoção de sequestro ósseo. 21
- Figura 7-Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) aplicada no transoperatório. Pré-irradiação utilizando azul de metileno por 60s e posterior aplicação de luz infravermelha na região. 22
- Figura 8-Pós operatório de 3 semanas de aplicação de terapias associadas, com ausência de deiscência de sutura e sinais de infecção. 22
- Figura 9-Pós-operatório de 12 meses de terapias associadas, evidenciando uma mucosa intacta, membranas normocoradas, com ausência de tecido ósseo exposto e sintomatologia dolorosa. 23
- Figura 10-Lâminas histopatológica evidenciando matriz óssea rica em osteoplastos vazios, com ausência de osteócitos no interior (Aumento de 100x). 24
- Figura 11-Lâmina histopatológica evidenciando matriz óssea rica em osteoplastos vazios, com ausência de osteócitos no interior (Aumento de 400x). 24

LISTA DE SIGLAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ATP	Trifosfato de adenosina
antiTNF- α	Anti fator de necrose tumoral Alfa
apdt	Antimicrobial photodynamic therapy
BFs	Bifosfonatos
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
FB	Fotobiomodulação
J/ponto	Joules por ponto
kHz	Kilohertz
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw
mg	Miligramas
ml	Mililitros
mW	Miliwatts
nm	Nanómetros
NO	Óxido nítrico
RANK-L	Receptor activator of nuclear factor-kappa beta ligand
ROS	Espécies reativas de oxigênio
s	Segundos
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeos únicos
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato
UI	Unidades internacionais
UNESP	Universidade Estadual Paulista
ug / ml	Microgramas por mililitro
%	Por cento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 RELATO DE CASO.....	17
3 DISCUSSÃO	25
4 CONCLUSÃO.....	29
5 REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

Segundo a “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” (AAOMS), “a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma doença que se caracteriza por uma área de exposição óssea nos maxilares, por vezes pode ser sondada através de uma fístula intraoral ou extraoral, que não se repara em oito semanas, e acomete pacientes que estejam recebendo ou que estavam em tratamento com bisfosfonato, e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular”^{1,2}. Desde a década de 60, os bisfosfonatos (BFs) são amplamente utilizados para o tratamento de metástases ósseas malignas, doença de Paget, e principalmente nos casos de osteoporose pós-menopausa, porém a osteonecrose foi descrita pela primeira vez na literatura em 2003 por Marx³.

Os BFs são uma classe de medicamentos análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico, uma substância naturalmente presente no organismo, regulando fisiologicamente a calcificação, inibindo a reabsorção óssea^{4,5}. Estes atuam inibindo a ação osteoclástica, reduzindo a remodelação óssea, além de apresentarem alta afinidade pela hidroxiapatita. Um dos principais meios de ação é a inibição da enzima farnesil difosfato sintase, causando uma série de alterações citoesqueléticas, impossibilitando a ativação dos osteoclastos maduros, resultando na apoptose de osteoclastos inativos⁶.

Inicialmente acreditava-se estar associada apenas ao uso dos bisfosfonatos, atualmente sabe-se que esta condição também está vinculada ao uso do Denosumabe, um medicamento inibidor de RANK-L (anti-RANK-L) e ao Bevacizumabe, um medicamento com ação antiangiogênica. Esses medicamentos, além de apresentarem intensa atuação a nível de tecido ósseo, também interferem na migração de fibroblastos e apresentam efeito antiangiogênico⁴.

A MRONJ pode ser classificada em cinco estágios. O primeiro estágio é o At risk, que consiste em pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antirresorptivos ou antiangiogênicos. O próximo estágio é classificado como Zero: Pacientes sem evidência de exposição óssea; sintomas inespecíficos e ausências de alterações radiográficas; Estágio I: Osso necrótico exposto sem sinais de infecção e dor (assintomático); Estágio II: Osso necrótico exposto, porém com sinais de dor e infecção; e Estágio III: Exposição óssea, sintomático e infectado, com presença de fístulas, fraturas patológicas e envolvimento dos seios maxilares^{7,8}.

Com a progressão da doença, pode ocorrer alguns sintomas como dores fortes, drenagem purulenta, fístula extraoral, e fraturas patológicas reduzindo significativamente a qualidade de vida do paciente⁹.

Acredita-se que o desenvolvimento desta patologia pode estar ligado a vários fatores de risco como: via de administração da droga, duração do tratamento, potência de cada tipo de bisfosfonato, além de associação a fatores sistêmicos como determinados tipos de câncer, uso de frequente de álcool, tabaco, uso de corticoides por períodos prolongados e traumas cirúrgicos^{2,9}.

Pacientes usuários de BFs por via endovenosa possuem maiores chances de desenvolver MRONJ comparado a pacientes que utilizam por via oral. Os BFs administrados por via oral, como Alendronato de sódio, apresentam risco de osteonecrose de aproximadamente 0,01%. Já os utilizados por via intravenosa, como o Zoledronato, a prevalência pode chegar até 12%¹. O risco de desenvolvimento de MRONJ é mais expressiva quando a duração da terapia excede quatro anos devido a meia vida dessas medicações serem altas².

A idade avançada e pacientes do sexo feminino possuem maior prevalência de desenvolvimento da MRONJ em razão do motivo da prescrição destes medicamentos para tratamento de osteoporose e de metástase de câncer de mama que utilizam BFs via intravenosa cronicamente^{2,8,10}. Foram reportados na literatura o risco aumentado da ocorrência da MRONJ em pacientes com câncer, com anemia (hemoglobina < 10g/dL) e diabetes, evidenciando que há um maior risco de sua ocorrência em pacientes que apresentem condições sistêmicas que atuam no processo de cicatrização².

Também foram relatados fatores genéticos. Foram descritos que polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) estavam associados ao desenvolvimento da MRONJ. Estudos mostraram que pacientes com um SNP no gene RBMS3 que está associado à densidade óssea e à formação de colágeno obteve uma probabilidade de 5,8 vezes maior de desenvolver a MRONJ².

Os tratamentos são classificados como conservador, cirúrgico e adjuvante. O tratamento conservador inclui adequação do meio como melhora da higiene bucal, irrigação, antibioticoterapia e debridamento da ferida, em casos com ausência de sinais de infecção iniciais da doença. Nos casos mais avançados, a ressecção cirúrgica geralmente é a terapia de escolha devido a grandes defeitos de tecido mole e ósseo⁹.

Sobre os procedimentos adjuvantes, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) tem se mostrado eficaz no processo de reparo de tecido mole e ósseo antes

e após o procedimento cirúrgico de remoção de tecidos necróticos, além do alívio dos sintomas dolorosos e das infecções, atuando também na diminuição das bactérias, através do agente fotossensibilizante que se liga aos microrganismos estimulados pela onda de luz, resultando em citotoxicidade bacteriana causada pela liberação de espécies de oxigênio reativo (ROS), auxiliando no combate ao processo infeccioso¹¹.

A remoção do tecido necrótico com exatidão exige uma visualização do limite entre o tecido ósseo saudável e o tecido ósseo necrótico, porém essa delimitação é um desafio para os cirurgiões. Para facilitar esse processo, nos casos em que se faz necessário a sequestrectomia, este procedimento pode ser facilitado utilizando a técnica da fluorescência. Esta técnica baseia-se em utilizar luz azul de comprimento de onda entre 400 e 460nm para diferenciar tecido ósseo necrótico do tecido ósseo vital e, conseqüentemente, facilitar sua remoção^{1,10}. O uso do piezocirúrgico na remoção deste tecido ósseo necrosado é uma estratégia com excelentes vantagens devido a sua característica principal de limitar os danos apenas ao osso devido ao emprego de uma baixa frequência, não danificando tecidos moles, além de possuir potencial de estimular o reparo tecidual¹².

Uma forma de reduzir a incidência da MRONJ é realizar um protocolo de prevenção a futuros traumas e intervenções na cavidade bucal do paciente. Sendo assim, todos os pacientes recém-diagnosticados e com indicação de uso de BFs devem ser encaminhados a um cirurgião-dentista para que sejam realizados uma completa avaliação odontológica e qualquer procedimento que seja necessário realizar, seja feito antes do início do tratamento com BFs ou visando sua prevenção. O plano de tratamento deve ser estabelecido conforme as necessidades de cada paciente, visando à eliminação completa de áreas de potenciais focos de infecção. Cirurgias para retirada de raízes residuais, dentes inclusos, ou com mobilidade, tórus e exostoses devem ser realizadas, evitando possíveis traumas na região. Avaliar a estabilidade e adaptação das próteses, caso o paciente faça uso; restaurar dentes com cáries para evitar futuras lesões periapicais e implementar um protocolo eficiente de higiene bucal. Se possível, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados no mínimo 3 semanas antes do início da terapia medicamentosa, para que ocorra uma completa reparação do local¹³.

O objetivo deste trabalho é apresentar um relato de caso de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos, na qual a paciente fazia uso de Alendronato

de sódio, apresentando um protocolo de tratamento associando a sequestrectomia por meio da cirurgia piezoelétrica guiada por fluorescência e a associação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) e fotobiomodulação (FB) com medicações sistêmicas para melhor angiogênese local.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 62 anos de idade, foi atendida pela equipe de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Universidade Estadual Paulista — UNESP, se queixando de dor e exposição óssea na cavidade bucal. Durante a anamnese, a paciente relatou utilizar a medicação Alendronato de Sódio há 3 anos para tratamento da osteoporose. Negou outras alterações sistêmicas, porém relatou ser fumante com uso mais de 30 cigarros por dia. Há 6 meses havia sido submetida a extração dos últimos dentes restantes, os anteroinferiores (Figura 1) e instalação de próteses totais.

No exame físico inicial, observou-se exposição óssea em uma pequena área da maxila anterior deslocado para o lado direito, e três exposições maiores em mandíbula, uma delas no lado esquerdo apresentando pequena quantidade de drenagem purulenta (estágio II de osteonecrose) (Figura 2). Foram solicitados exames laboratoriais pré-operatórios, e avaliação clínica médica devido à osteoporose, no qual foi suspenso o uso do Alendronato. A paciente foi orientada e colaborou com as orientações de parar de fumar, iniciando tratamento com adesivos cutâneos.

A tomografia pré-operatória (Figura 3) demonstrou áreas de tecido ósseo com desprendimento da cortical basal, bilateralmente na mandíbula. No pré-operatório foi administrado Doxiciclina (100mg, 1x ao dia) por 10 dias, com a finalidade de estimular a fluorescência óssea e melhorar a visualização das áreas de osso vital e assim identificar as áreas remanescentes de necroses ósseas, para removê-las precisamente. Também foram utilizados a Pentoxifilina 400mg a cada 12 horas e o Tocoferol 1000UI, sendo 1 comprimido por dia, ambos por 30 dias.

Figura 1-Radiografia inicial para exodontia dos dentes anteroinferiores.



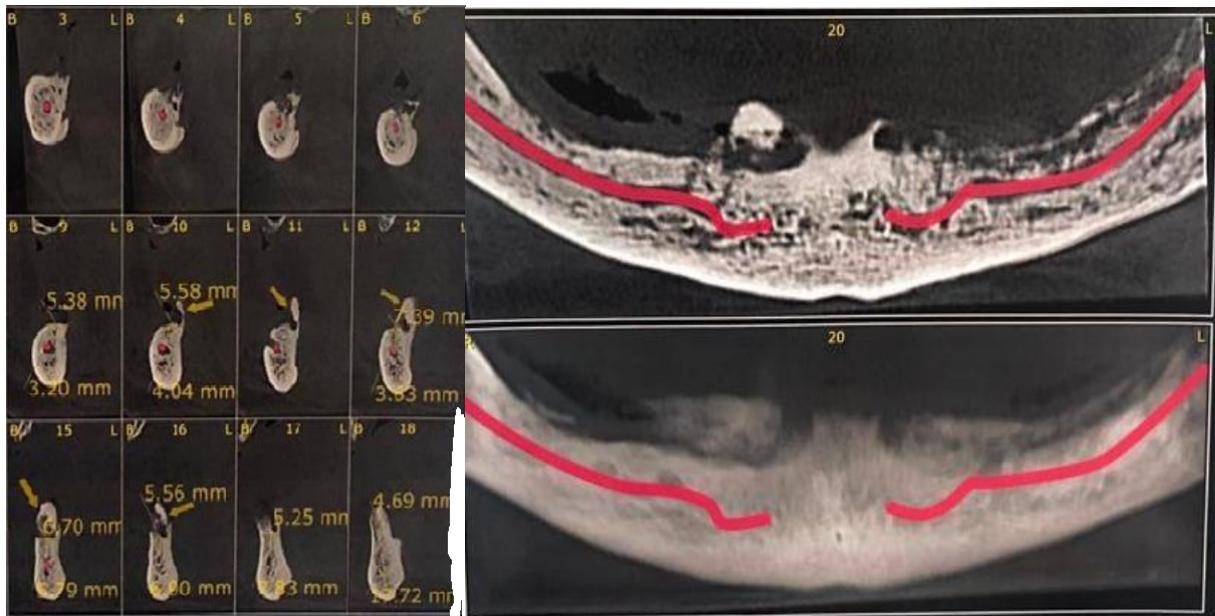
Fonte: Autor (2019)

Figura 2- Exame físico intraoral inicial evidenciando exposição de tecido ósseo necrótico em lado direito e esquerdo em mandíbula, associado à drenagem purulenta (estágio II de osteonecrose).



Fonte: Autor (2019)

Figura 3-Tomografia pré-operatória evidenciando a posição do canal mandibular e o nervo alveolar inferior em relação a região de processo alveolar e de sequestro ósseo, a qual se mostra destacada do osso basal em ambos os lados da mandíbula.



Fonte: Autor(2019)

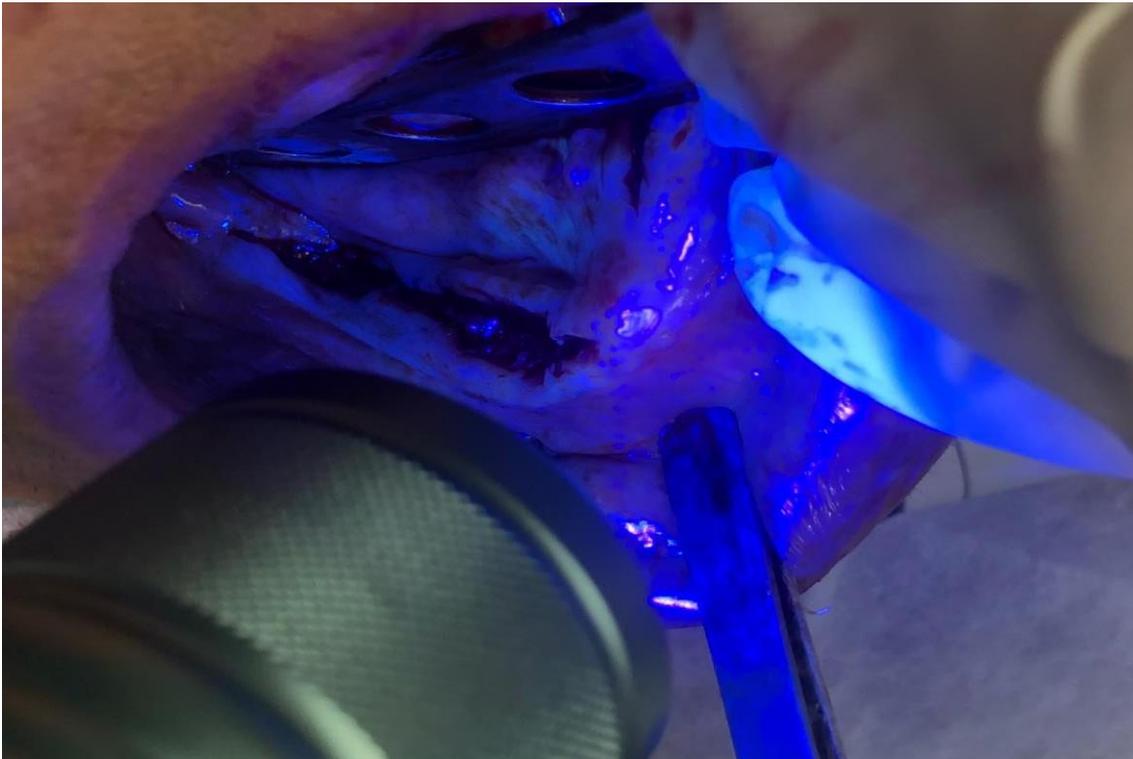
Procedimento cirúrgico

A cirurgia foi realizada sob anestesia local com Mepivacaína 3% e adrenalina 1:100.000. Os sequestros ósseos foram removidos através do auxílio de uma luz ultravioleta de comprimento de onda entre 400 e 460nm para a verificação das áreas fluorescentes demarcadas, demonstrando vitalidade óssea (Figura 4). Foi realizada a remoção do osso necrótico e a osteotomia utilizando o aparelho piezocirúrgico (Figuras 5 e 6) e, em seguida, realizada a terapia com aPDT. O agente fotossensibilizante utilizado foi 1 ml de azul de metileno (100ug/ml), sendo um minuto de pré-irradiação e luz visível vermelha foi aplicada(660nm; 100mW; 60s; 6J/ponto)(Figura 7). Logo em seguida, aplicou-se a luz infravermelha para a fotobiomodulação (880nm; 35Mw; 60s; 2.1J/ponto), ambos os protocolos foram aplicados em toda extensão dos tecidos expostos, sempre respeitando a área de irradiação da ponteira do laser (área de spot) para assim, estabelecer o distanciamento entre os pontos e percorrer irradiando todo o defeito, além de aplicar a irradiação perpendicularmente em direção ao centro da ferida (ao longo da crista óssea alveolar), em direção vestibular e lingual. Após a cirurgia, foi realizado o mesmo protocolo de aPDT/fotobiomodulação três vezes por semana durante 15 dias

e, depois prosseguiu com a aplicação da luz visível uma vez por semana durante 8 semanas.

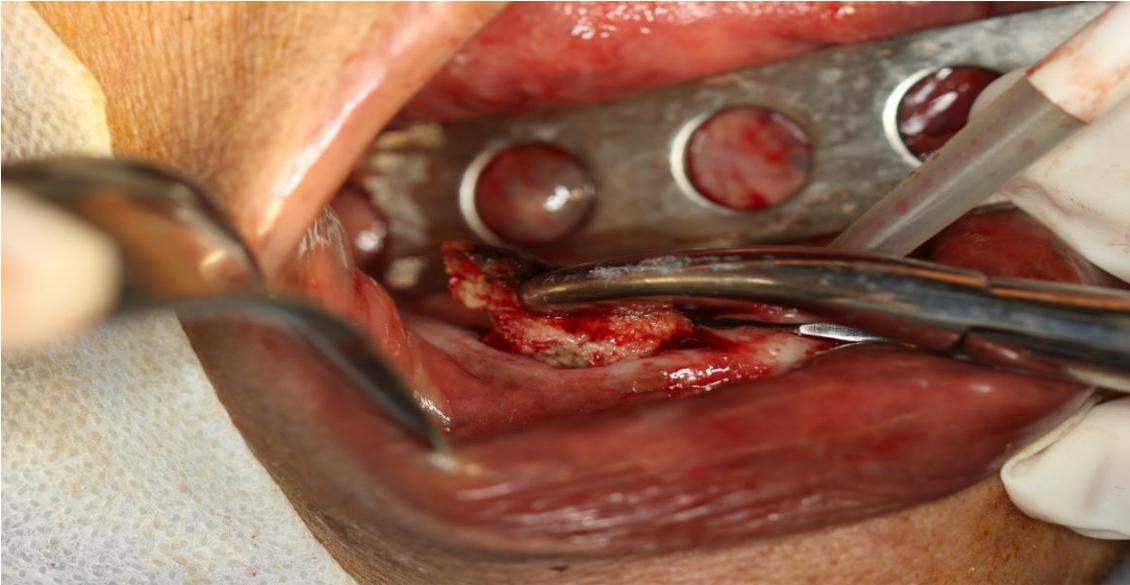
A paciente foi acompanhada periodicamente e na terceira semana de pós-operatório, apresentou bom reparo tecidual, com recobrimento de toda a ferida e tecido avermelhado, demonstrando vitalidade tecidual. Após três meses, a paciente apresentou reparação epitelial completa, com total cobertura das áreas expostas e sem sintomatologia dolorosa. Após 1 ano de acompanhamento, a paciente apresentava aspecto mucoso normal, sem sinais de exposição óssea e sem sintomatologia dolorosa (Figuras 8 e 9).

Figura 4-Aplicação de luz azul fluorescente de comprimento de onda entre 400 e 460nm evidenciando a demarcação de osso necrótico, com aparência mais enegrecida, o qual deverá ser removido.



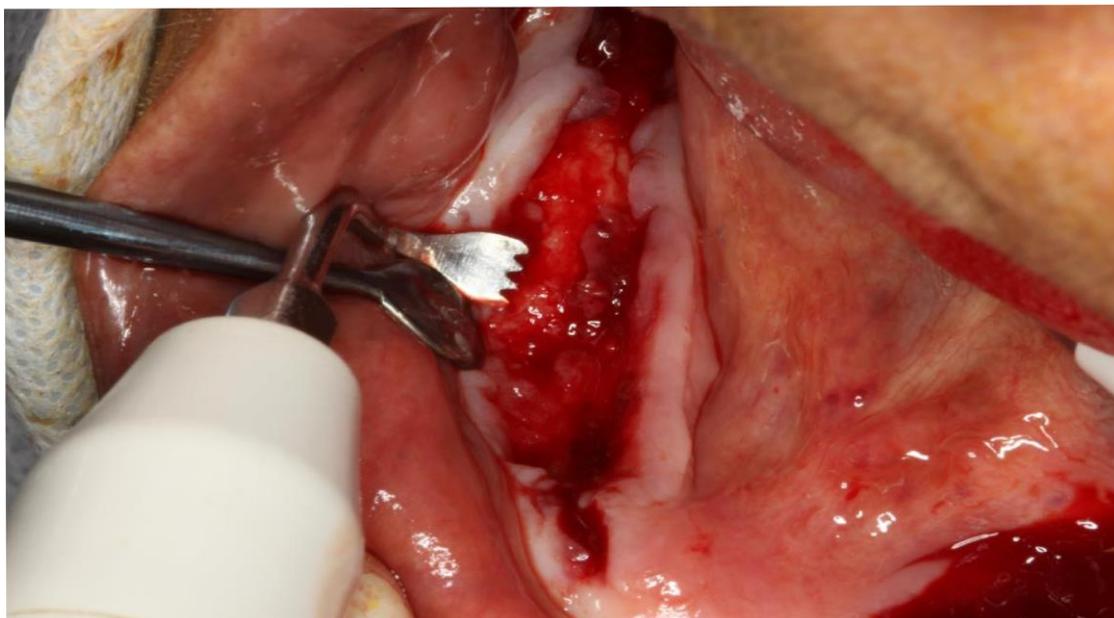
Fonte: Autor (2019)

Figura 5-Trans-operatório do procedimento de sequestrectomia de osso necrótico da mandíbula, o qual consiste na remoção de sequestro ósseo, que é o tecido ósseo que se desprende do osso basal vital.



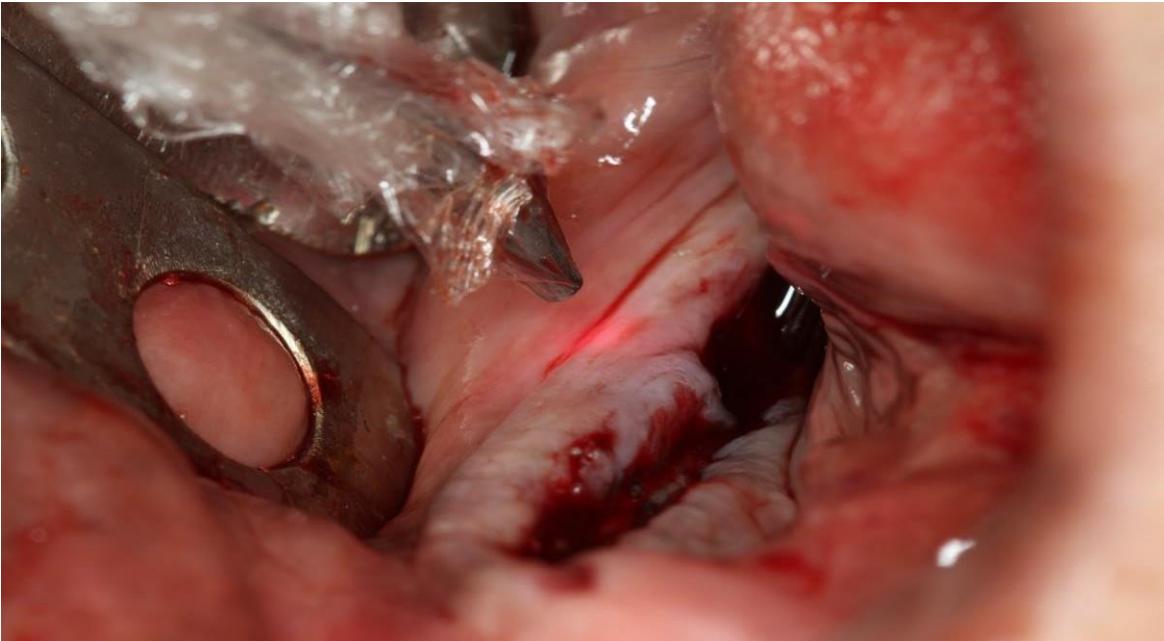
Fonte: Autor (2019)

Figura 6-Trans-operatório de remoção de tecido ósseo necrótico utilizando o piezocirurgico. A vantagem da utilização do mesmo se dá pela preservação de tecido mole adjacente ao local de remoção de sequestro ósseo.



Fonte: Autor (2019)

Figura 7-Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) aplicada no transoperatório. Pré-irradiação utilizando azul de metileno por 60s e posterior aplicação de luz infravermelha na região.



Fonte: Autor (2019)

Figura 8-Pós operatório de 3 semanas de aplicação de terapias associadas, com ausência de deiscência de sutura e sinais de infecção.



Fonte: Autor (2019)

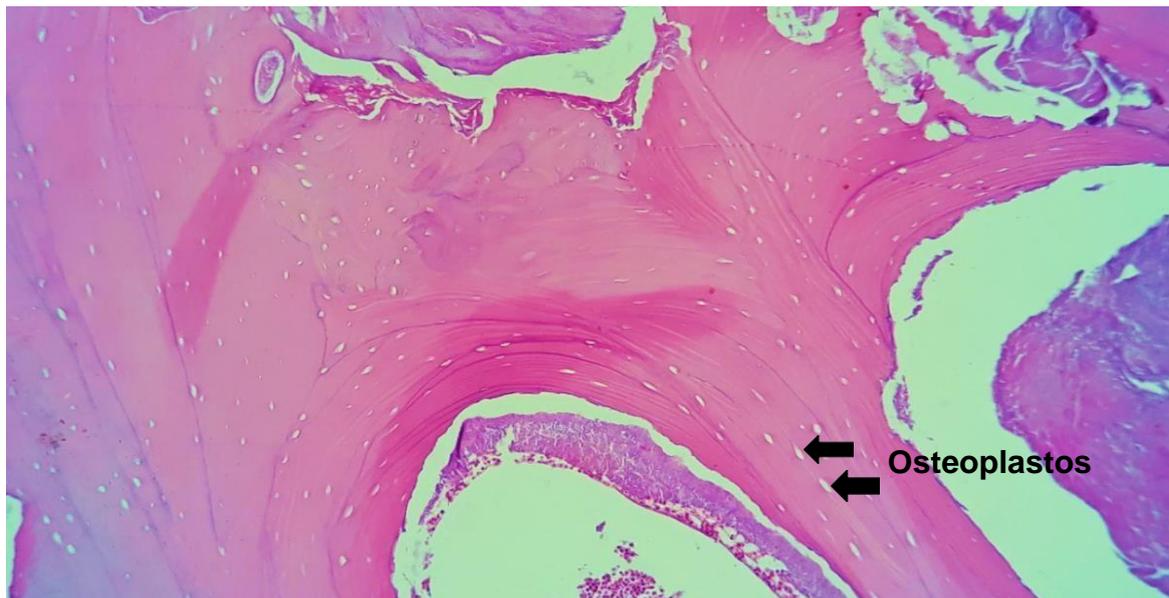
Figura 9-Pós-operatório de 12 meses de terapias associadas, evidenciando uma mucosa intacta, membranas normocoradas, com ausência de tecido ósseo exposto e sintomatologia dolorosa.



Fonte: Autor (2019)

O tecido ósseo necrótico removido foi enviado para análise histopatológica, o qual mostrou áreas periféricas eosinofílicas características de contaminação bacteriana envolvendo invaginações compatíveis com reabsorção óssea. A matriz extracelular apresentava diversos osteoplastos vazios o que representa acelularidade característico de necrose (Figuras 10 e 11).

Figura 10-Lâminas histopatológica evidenciando matriz óssea rica em osteoplastos vazios, com ausência de osteócitos no interior (Aumento de 100x).



Fonte: Autor (2019)

Figura 11-Lâmina histopatológica evidenciando matriz óssea rica em osteoplastos vazios, com ausência de osteócitos no interior (Aumento de 400x).



Fonte: Autor (2019)

3 DISCUSSÃO

A resolução do presente caso foi estabelecida com base nos critérios apresentados na literatura e através da remoção dos fatores causadores e agravantes da doença. A paciente apresentava todos os fatores de risco para o desenvolvimento da doença, como idade avançada, sexo feminino, tabagismo, uso crônico de Alendronato de sódio, além do histórico de procedimento invasivo, no caso a exodontia para a instalação da prótese total^{2,8,10,14,15}. Pacientes fumantes apresentam um aumento no risco de desenvolver MRONJ, pois a nicotina é uma substância que acarreta em baixa oxigenação nos tecidos em processo cicatricial, o que agrava ainda mais o processo de cicatrização quando estes estão associados ao uso de bisfosfonatos¹⁶.

Os tratamentos preconizados para a MRONJ em estágio II é a descontinuação do uso do medicamento, quando possível, e remoção cirúrgica dos tecidos necrosados em sequestro, a chamada sequestrectomia. Este procedimento pode ser facilitado através da cirurgia guiada pela fluorescência, realizada após o uso da Doxiciclina, a qual é um antibiótico que pertence à família das tetraciclina, e possuem propriedades fluorescentes com capacidade de incorporar-se ao tecido ósseo, fazendo com que ele se apresente com uma coloração mediante o uso de uma luz de comprimento de onda em torno de 400-460 nm. Na presença desta luz, o osso vital apresentará uma fluorescência verde brilhante no momento da cirurgia, se diferenciando do osso necrótico, que apresentará somente uma fluorescência bem opaca, apagada¹⁷. Um estudo realizado em 2014 utilizando 20 pacientes, 11 mulheres e 9 homens, com diagnóstico confirmado de MRONJ receberam Doxiciclina como marcador de fluorescência óssea. No transoperatório foi utilizado um dispositivo chamado VELscope, com a finalidade de utilizar a perda de fluorescência para detectar a presença de osteonecrose. Em um intervalo médio de 12 meses de acompanhamento, apenas 1 paciente obteve recidiva da MRONJ. Os estudos concluíram que a Doxiciclina associada ao dispositivo VELscope como instrumento de marcador ósseo guiado por fluorescência teve grande relevância no caso¹⁸.

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic Therapy - aPDT), utilizada como terapia adjuvante de MRONJ, baseia-se na aplicação tópica

de um agente corante fotossensibilizador, como o azul de metileno ou azul de toluidina, o qual, após o período de 1 minuto, é sensibilizado por luz em um comprimento de onda característico, entre 630-880nm. Esta luz possui a função de estimular o agente fotossensibilizante, que a absorve, gerando as espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas espécies são altamente citotóxicas aos microorganismos corados pelo agente fotossensibilizante, auxiliando no combate a infecção secundária na área necrótica¹¹.

A ação fotobiomoduladora do laser de baixo nível em conjunto com a terapia aPDT tem como alvos principais o citocromo C oxidase no complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial. A estimulação promove um aumento do trifosfato de adenosina (ATP), adenosina monofosfato cíclico (cAMP), óxido nítrico (NO) e ROS. Após os eventos iniciais de absorção do fóton, vários caminhos de sinalização são ativados levando à indução de diferentes fatores de transcrição. Tais fatores desencadeiam fatores específicos, expressões genéticas envolvidas na proliferação, migração e diferenciação celular, aumentam a atividade metabólica celular, bem como ativam as vias de sinalização que modulam a angiogênese, a resposta inflamatória e a apoptose celular, além de aumentarem a ação antioxidante a níveis enzimáticos, eventos envolvidos com o processo de reparação alveolar¹.

Um estudo realizado por Ervolino et al. (2019) avaliou os efeitos da aPDT em 28 ratas senis após receber doses de 0,45ml de Zoledronato de três em três dias durante sete semanas. Os resultados observados foram que o grupo que recebeu a terapia aPDT em relação ao grupo que recebeu apenas o Zoledronato apresentou menor porcentagem de tecido ósseo sem vitalidade, diminuição da imunomarcagem para citocinas pró inflamatórias e diminuição da imunomarcagem para a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). Concluiu-se que a aplicação da aPDT no local de extração dentária auxiliaram no reparo alveolar e preveniram o surgimento da osteonecrose^{1,11}.

O mecanismo básico da fotobiomodulação (FB) ainda não foi esclarecido completamente. Acredita-se que as reações primárias ocorrem na mitocôndria, o que resulta no aumento do potencial energético celular⁷. Ela possui a capacidade de promover formação óssea e potencializar a cicatrização de tecidos moles, além disso, possui importantes propriedades angiogênicas para reparo tecidual, efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Os efeitos positivos, confirmados na literatura, incluem aumento da síntese de colágeno e da resistência à tração, ocorrendo a

diminuição do processo inflamatório e do tamanho da ferida, e através da otimização do tempo de cicatrização^{7,15}.

Statkiewicz et al. analisaram os efeitos da fotobiomodulação utilizando múltiplas sessões de laser de baixo nível sobre o processo de reparação alveolar de 28 ratos senis com maior risco de desenvolvimento de MRONJ após a aplicação de Zoledronato. Após 3 semanas, o primeiro molar inferior esquerdo foi extraído e foram realizadas aplicações de irradiação a laser (660 ± 10 nm; 0,035 W; 2,1 J; 60 s) no local de extração. Na análise do grupo que recebeu FB, observou-se maior quantidade de fibras colágenas maduras, e diminuição da imunorreação para TNF α e IL-1 β . Os estudos concluíram que múltiplas sessões de FB puderam melhorar o processo de reparo tecidual, sendo aliado na terapia adjuvante da MRONJ¹⁰.

O aparelho piezoelétrico possui uma plataforma de conversão da corrente elétrica em ondas ultrassônicas que trabalham em um padrão vibratório linear com frequência entre 24,7 a 29,5 kHz. O mesmo apresenta a vantagem de cessar sua atividade quando atinge tecidos moles, no qual são necessários 50 kHz para serem danificados, preservando totalmente a integridade de vasos e nervos, frequentemente comprometidos ao usar brocas e serras cirúrgicas convencionais. Neste caso, a piezocirurgia foi de grande importância, pois devido à osteonecrose, o tecido já está danificado e necrosado, sendo um novo trauma causado pela osteotomia prejudicial ao tecido para remoção de toda a área afetada¹².

A Pentoxifilina é um medicamento derivado da metilxantina e é utilizado no tratamento de doenças vasculares. Apresenta ação anti-inflamatória, reduzindo a expressão do fator de necrose tumoral (antiTNF- α), promovendo uma melhora no fluxo sanguíneo, aumentando a flexibilidade do eritrócito, e melhora a oxigenação para os tecidos, estimulando a vasodilatação, inibindo reações inflamatórias e aumentando a atividade de colagenase^{19,20}. Já os tocoferóis são uma classe de compostos químicos orgânicos que consistem em vários fenóis metilados, muitos dos quais têm atividade de vitamina E. Os mecanismos de ação do tocoferol são responsáveis pela diminuição da resposta inflamatória e fibrose tecidual, além de estimular a cicatrização e ser um potente captador de radicais livres, podendo reduzir os danos teciduais da área necrosada^{21,22}.

Estudos realizados utilizando ratos Wistar com a finalidade de avaliar o efeito da administração de Pentoxifilina associada ao α -Tocoferol depois da exodontia em

ratos submetidos a aplicação de ácido zoledrônico, pôde concluir que o tratamento utilizando este protocolo pós-exodontia reduziu a incidência histológica de osteonecrose em 50% e a incidência radiológica de MRONJ, além de reduzir o grau de severidade da doença. Esses resultados foram atribuídos ao aumento de osteócitos e do fluxo sanguíneo na área de exodontia²³.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste relato de caso e considerando seus devidos limites, concluímos que a combinação cirúrgica de sequestrectomia guiada por fluorescência e piezocirurgia, associada às terapias adjuvantes fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), Pentoxifilina associada ao Tocoferol se mostraram estratégias promissoras para serem utilizadas no tratamento desta condição patológica e podem ser utilizadas no tratamento e prevenção da MRONJ de modo a atingir os objetivos do manejo da mesma, que é a melhora na qualidade de vida do paciente e diminuição da sintomatologia dolorosa da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ervolino, E. ; Statkiewicz, C.; Toro, L.F.; Mello, J.M. Neto.; 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. Elsevier. Bone 120 (2019) 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.014>

2. Ruggiero, S.L; .Dodson, T.B.; Aghaloo, T.; Carlson, E.R.; Ward, B.B.; Kademani, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2022 Update. J. of Oral and Maxillofacial Surgery. Available online 21 February 2022. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>

3. Marx, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. Journal of oral and Maxillofacial Surgery, 61, 1115-1117. [10.1016/s0278-2391(03)00720-1] (2003).

4. Research, Society and Development, v. 10, n. 5, e15510514740, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14740>

5. Eid, A., & Atlas, J. (2014). The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 26(2), 231-237.

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

7. Rodríguez-Sánchez, M.D.P.; Statkiewicz, C.; Mello, J.M. Neto.; Toro, L.F.; Bassi, A.P.F.; Garcia, V.G. et al. A eficácia do laser de baixa intensidade, antibioticoterapia e terapia cirúrgica no tratamento de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos: relato de caso. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(1):98-103. doi:10.15171/jlms.2020.16

8. BECKER, J.R. Association effectiveness of laser therapy and antibiotic therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. 2016. 37 f. End of course paper — Dental School, State University of São Paulo, Araçatuba, 2016.

9. Zanata, A.; Felin, G.C.; De Bona, M.C.; De Conto, R.S.F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. Vol. 55. Issue 2. pages 115-120 (April - June 2014). Disponível em <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-estomatologia-medicina-dentaria-330-articulo-osteonecrose-mandibular-associada-ao-uso-S1646289014000284>.
doi: 10.1016/j.rpemd.2014.04.002
10. Statkiewicz, C.; Toro, L.F.; de Mello, J.M.Neto.; de Sá, D.P.; Casatti, C.A.; Issa, J.P.M.; Cintra, L.T.A.; de Almeida J.M.; Nagata, M.J.H.; Garcia, V.G.; Theodoro, L.H.; Ervolino, E. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *J Photochem Photobiol B*, 2018 184:7–17.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004>
11. Menezes, I.L.; Sales, J.M.; Targino, M.L.M.; Vasconcelos, R.G.; Marinho, S.A. Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão. *Brazilian J. of Health Review*, Curitiba, v.4, n.1, p 2652-2665 jan./feb. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n1-213
12. Consolaro, M.F.M.O.; Sant'Ana, E.; Neto, G.M. Cirurgia PIEZELÉTRICA ou PIEZOCIRURGIA em Odontologia: o sonho de todo cirurgião. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial Maringá*, nov./dez. 2007 v. 12, n. 6, p. 17-20. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dpress/a/wZLCTvQh3GwTS7DkHYMNFGS/?format=pdf&lang=pt>
13. Vilela-Carvalho, L.N.; Tuany-Duarte, N.; Andrade-Figueiredo, M.; LópezOrtega, K. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev. CES Odont* 2018; 31(2): 48-63.
14. McGowan, K.; McGowan, T.; Ivanovski, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*. 2018;24(4):527-36.
15. Owosho, A. A., Estilo, C. L., Huryn, J. M., & Yom, S. K. (2016). Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 122, 455-459. [<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019>]
16. Pereira, F.D.A.; Pereira, J.C.; Pereira, C.A.A.; Carvalho, R.W.F.D.; Antunes, A.A. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. *Rev bras cir cabeça pescoço*. 2009.

17. mmo.com.br/uso-da-fluorescencia-em-cirurgias-de-osteonecrose-de-maxilares/!#
18. Assaf, A.T. et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 42 (2014) e157ee164.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2013.07.014>
19. ABREU, A.E.A. Uso da Pentoxifilina e Tocoferol na quimionecrose induzida por ácido zoledrônico em mandíbulas de ratos.(Trabalho de conclusão de curso) Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2020.
20. EPSTEIN, M.S. et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 110, n. 5, p. 593-596, 2010
21. Ferreira, B.S.P. Avaliação da associação pentoxifilina e tocoferol em modelo de osteonecrose dos maxilares induzido pela administração de ácido zoledrônico em ratos. (Dissertação)– Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2021.
22. HAYASHI, M.; PELLECCER, M.; CHUNG, E. et al. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist*. 35(6):268-71, 2015.
23. Delfrate, G. Efeito da pentoxifilina e α -tocoferol na osteonecrose de mandíbula induzida por bifosfonato: antes e depois da exodontia / Gabrielle Delfrate. Ponta Grossa, 2021. 39 f.