

Mariana Bezerra de Jesus

Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de
zolendronato: relato de caso clínico

Brasília
2016

Mariana Bezerra de Jesus

Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de
zolendronato: relato de caso clínico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Odontologia da Faculdade de
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para a conclusão do curso
de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. André Ferreira Leite

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

Brasília
2016

À minha família.

AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais Edmar e Fernanda e meu irmão Cesar por sempre estarem ao meu lado, apoiando cada escolha e torcendo por mim, vocês são meu porto seguro. Amo vocês.

À minha avozinha linda, Hilda, que infelizmente não está mais entre nós, por ter sempre rezado e cuidado de mim, sei que a senhora está sempre ao meu lado, sendo meu anjinho da guarda. Amo você.

Aos meus cinco cachorros lindos e amados, especialmente Milady, que me alegram todos os dias. Posso chegar em casa cansada e muitas vezes desanimada e sei que serei recebida com animação e muito carinho.

Aos meus amigos, Thais, Brenner, e minhas duplas lindas Fernanda e Gabriela, que dividiram tantos momentos comigo, a ansiedade antes de cada dia de prova ou apresentação de trabalho, o nervosismo no primeiro dia de clínica, primeira anestesia e cirurgia, a emoção de concluir um semestre, as festas, almoços, dias inteiros na UnB, clipes, viagens, CsF, sem vocês esses últimos anos não teriam sido tão inesquecíveis e maravilhosos.

Ao Professor André Leite, muito obrigada por ter aceito me orientar, por ter tido paciência e me cobrado sempre buscando o meu melhor, sempre encaixando horários na agenda para nos reunirmos e me acalmando nas minhas crises de nervosismo pré-TCC. O senhor é um exemplo de profissional e me orgulho muito de ter sido sua aluna e orientada.

Ao Professor Sérgio Bruzadelli, por ter me orientado na construção do trabalho e me esclarecido tanto sobre ozônio e bisfosfonatos.

Ao Professor Paulo Tadeu, por ter me auxiliado nesse trabalho sempre dando opiniões construtivas e que enriqueceram ainda mais meu TCC.

À Débora que passou por todo sufoco de escrever o TCC junto comigo.

Ao Prof. Dr, David Edwards, meu orientador no projeto de pesquisa do meu intercâmbio em Dundee, por ter me feito apreciar o mundo da pesquisa e por ter me ensinado muito sobre construção de artigos científicos, os seus ensinamentos foram muito importantes para a conclusão desse trabalho.

EPÍGRAFE

“Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito bela para ser insignificante.”

Charles Chaplin

RESUMO

DE JESUS, Mariana Bezerra. Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de zolendronato: relato de caso clínico. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A ocorrência da osteonecrose associada ao uso de medicamentos (MRONJ) aumentou nos últimos anos, com a utilização crescente de medicamentos anti-reabsortivos, especialmente os bisfosfonatos, para diversas condições ósseas, tais como: câncer com metástases ósseas, osteoporose e mieloma múltiplo. O trabalho teve como objetivo relatar um caso de MRONJ em uma paciente sob tratamento com bisfosfonato por apenas um ano, o que resultou em uma lesão acometendo quase toda a maxila. A paciente relatou uso de bisfosfonato intravenoso (ácido zolendrônico) durante um ano para tratamento de câncer da tireoide com metástase. Foi realizado um tratamento com aplicações de água e óleo ozonizados, com intervalos de 3 a 4 dias entre as aplicações. A lesão estabilizou e houve formação de pequenos brotos de reparo. O artigo discute aspectos controversos na literatura, como etiopatogenia, diagnóstico e a utilização da ozonioterapia no tratamento da MRONJ, agindo como bactericida e possuindo efeito cicatrizante.

ABSTRACT

DE JESUS, Mariana Bezerra. Advanced osteonecrosis of the jaw after one year of use of zoledronate: clinical case report. 2016. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

The occurrence of the medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) has increased in recent years with the increased use of anti-resorptive drugs, in particular bisphosphonates, for various bone conditions such as cancer bone metastasis, osteoporosis and multiple myeloma. The study aimed to report a case of MRONJ in a patient under treatment with bisphosphonate for one year only, which resulted in an injury that affected almost the entire jaw. The patient reported use of intravenous bisphosphonate (zoledronic acid) for one year for treatment of thyroid cancer with metastasis. Treatment with applications of ozonated water and oil was performed with intervals of 3 to 4 days between applications. The injury has stabilized and there was formation of small shoots of repair. The article discusses controversial aspects in the literature such as the pathogenesis, diagnosis, and the use of ozone therapy in the treatment of MRONJ acting as bactericidal and possessing healing effect.

SUMÁRIO

Artigo Científico	19
Folha de Título	21
Resumo	22
Abstract	23
Introdução	24
Relato de caso	25
Discussão.....	34
Conclusão.....	39
Referências	40
Anexos.....	44
Normas da Revista.....	44

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

DE JESUS, Mariana Bezerra. Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de zolendronato: relato de caso clínico.

Apresentado sob as normas de publicação do Special Care Dentistry.

FOLHA DE TÍTULO

Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de zolendronato: relato de caso clínico

Advanced osteonecrosis of the jaw after one year of use of zolendronate: clinical case report

Mariana Bezerra de Jesus¹

André Ferreira Leite²

Sérgio Bruzadelli³

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professor Adjunto de Radiologia da Universidade de Brasília (UnB).

³ Professor Adjunto de Cirurgia da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Prof. Dr. André Ferreira Leite

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: andreleite@unb.br / Telefone: (61) 31071849

RESUMO

Osteonecrose avançada da maxila após um ano de uso de zolendronato: relato de caso clínico

Resumo

A ocorrência da osteonecrose associada ao uso de medicamentos (MRONJ) aumentou nos últimos anos, com a utilização crescente de medicamentos anti-reabsortivos, especialmente os bisfosfonatos, para diversas condições ósseas, tais como: câncer com metástases ósseas, osteoporose e mieloma múltiplo. O trabalho teve como objetivo relatar um caso de MRONJ em uma paciente sob tratamento com bisfosfonato por apenas um ano, o que resultou em uma lesão acometendo quase toda a maxila. A paciente relatou uso de bisfosfonato intravenoso (ácido zolendrônico) durante um ano para tratamento de câncer da tireoide com metástase. Foi realizado um tratamento com aplicações de água e óleo ozonizados, com intervalos de 3 a 4 dias entre as aplicações. A lesão estabilizou e houve formação de pequenos brotos de reparo. O artigo discute aspectos controversos na literatura, como etiopatogenia, diagnóstico e a utilização da ozonioterapia no tratamento da MRONJ, agindo como bactericida e possuindo efeito cicatrizante.

Palavras-chave

osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos; ozonioterapia; câncer

ABSTRACT

Advanced osteonecrosis of the jaw after one year of use of zolendronate: clinical case report

Abstract

The occurrence of the medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) has increased in recent years with the increased use of anti-resorptive drugs, in particular bisphosphonates, for various bone conditions such as cancer bone metastasis, osteoporosis and multiple myeloma. The study aimed to report a case of MRONJ in a patient under treatment with bisphosphonate for one year only, which resulted in an injury that affected almost the entire jaw. The patient reported use of intravenous bisphosphonate (zolendronic acid) for one year for treatment of thyroid cancer with metastasis. Treatment with applications of ozonated water and oil was performed with intervals of 3 to 4 days between applications. The injury has stabilized and there was formation of small shoots of repair. The article discusses controversial aspects in the literature such as the pathogenesis, diagnosis, and the use of ozone therapy in the treatment of MRONJ acting as bactericidal and possessing healing effect.

Keywords

medication-related osteonecrosis of the jaw; ozonotherapy; cancer

INTRODUÇÃO

A descrição clínica de osteonecrose dos maxilares (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) feita por Marx em 2003-2004, juntamente com o aumento dos relatos nos anos que seguiram causaram um sobressalto significativo no campo de biologia óssea. A maioria dos trabalhos relacionados a osteonecrose causada por medicamentos - MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw -) estuda os bisfosfonatos, pois este foi o primeiro, e continua sendo o mais comum, grupo de medicamentos ligados a essa condição (Allen, 2015). Durante a última década, um progresso foi feito para entender a MRONJ (Allen, 2015).

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que trabalham reduzindo a atividade osteoclástica, atuando sobre osteoclastos e osteoblastos, inibindo a reabsorção óssea e resultando na diminuição da remodelação do osso (Brozoski et al., 2012). Essa classe de medicamento têm sido amplamente empregada no tratamento do câncer de mama e de próstata com metástases ósseas, do mieloma múltiplo e da osteoporose (Gegler et al., 2006). Além da redução de metástase óssea, outros benefícios são: prevenção de fraturas patológicas, redução da dor e melhora na qualidade de vida do paciente (Agrillo et al., 2012). Os bisfosfonatos mais utilizados são o pamidronato e o ácido zoledrônico, que são análogos do pirofosfato. Entre estes, o ácido zolendrônico, mais usado em metástases ósseas, é a medicação mais potente. (Agrillo et al., 2012).

A MRONJ é uma necrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos, especialmente bisfosfonatos. Os bisfosfonatos se acumulam quase exclusivamente em locais esqueléticos que possuem alta atividade de remodelação óssea, e isso, juntamente com uma mucosa oral fina que pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, tornam a maxila

e mandíbula um local muito susceptível ao desenvolvimento de osteonecrose (Aghaloo et al., 2015). Após uma administração por um longo período de tempo de bisfosfonato, os osteoblastos e osteócitos morrem, devido à incapacidade dos osteoclastos reabsorverem osso, causando degeneração dos capilares e perda de vascularização.

Algumas lesões de MRONJ podem permanecer silenciosas até ocorrerem eventos que causem traumatismo oral (próteses, cirurgias de extração, cirurgias orais) e possam expor o osso, propiciando colonização bacteriana (Agrillo et al., 2012). A manifestação clínica da MRONJ varia desde simples inchaço em tecidos moles, abscessos, exposição óssea até casos mais complexos, com fístulas, inflamação de tecido conjuntivo, dificuldade de fala ou mastigação e dor difusa (Agrillo et al., 2012).

O tratamento da MRONJ pode ser feito através de administração de antibióticos, juntamente com cirurgia minimamente invasiva e irrigação com antibactericidas, como o ozônio (Aghaloo et al., 2015). O ozônio, dependendo da concentração e do veículo, tem um alto efeito bactericida e também é um estimulante da cicatrização (Ferreira et al., 2013). Tratamentos mais invasivos incluem cirurgias de secção em bloco e avanço de retalho (Aghaloo et al., 2015).

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de uma paciente com MRONJ, após o uso de bisfosfonato durante apenas 1 ano, submetida ao tratamento com ozonioterapia.

RELATO DE CASO

Paciente B.A.O., gênero feminino, 61 anos, compareceu a clínica odontológica do HUB, no serviço do CACON no dia 25 de fevereiro de 2011, com queixa de mobilidade em alguns dentes e osso exposto no local em que dentes tinham sido previamente extraídos. Durante a anamnese, a paciente informou ter tido

câncer na tireoide descoberto em 1994, e apresentava metástase óssea. Também informou ter feito quimioterapia por 2 anos e fazia tratamento com ácido zolendrônico (Zometa®) 4 mg, via intravenosa há 1 ano. Negava ter realizado radioterapia. Ao exame físico foi observada a exposição óssea que se expandia da região do 14 até o túber do lado esquerdo (Figura 1). Além disso, observou-se a presença de comunicação buco sinusal esquerda e biofilme abundante no local da lesão (Figura 2). A paciente não se queixava de dor e apresentava supuração (Figura 3). Não foi observado edema.



Figura 1: Extensa lesão de osso necrótico acometendo da região do dente 14 até túber esquerdo.



Figura 2: Osso irregular facilitando o acúmulo de placa e dificultando a higienização do local.



Figura 3 : Grande quantidade de secreção purulenta no seio maxilar esquerdo.

A paciente já havia realizado exames por imagem tais como tomografia computadorizada de tórax (Figura 4), tomografia

computadorizada de abdômen (Figura 5) e cintilografia óssea (Figura 6). Além desses exames, foi solicitada uma radiografia panorâmica (Figura 7).

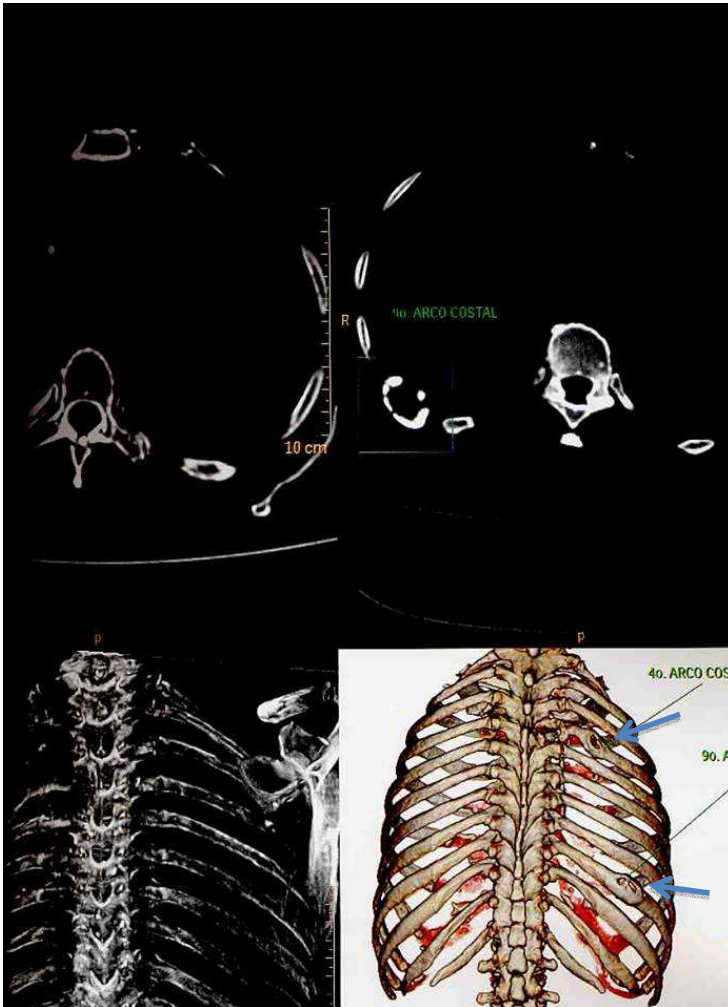


Figura 4: Tomografia Computadorizada do Tórax. A imagem apresenta lesão óssea de aspecto agressivo no manúbrio do esterno, no quarto e no nono arcos costais, com aspecto de implantes.

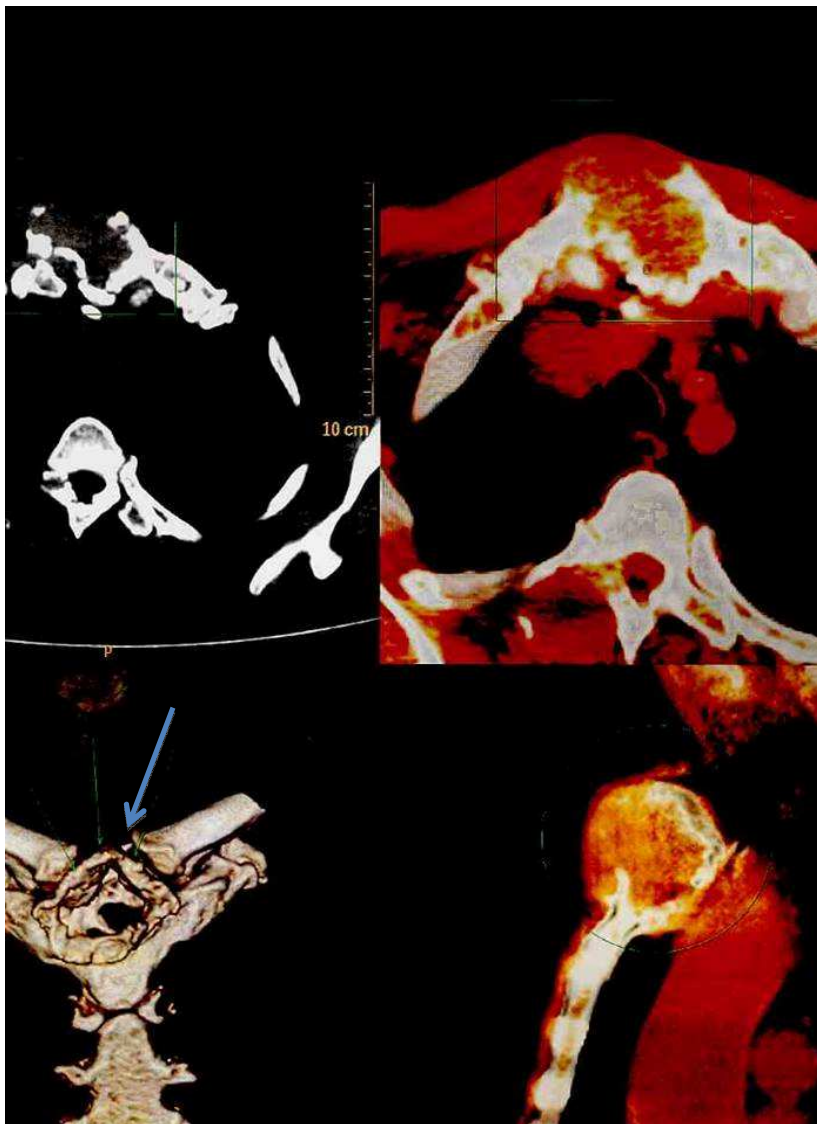


Figura 5: Tomografia Computadorizada do Abdômen Total. A imagem apresenta lesões osteolíticas, com características de agressividade nos ossos da bacia e no corpo vertebral de L5, com aspecto de implantes tumorais.

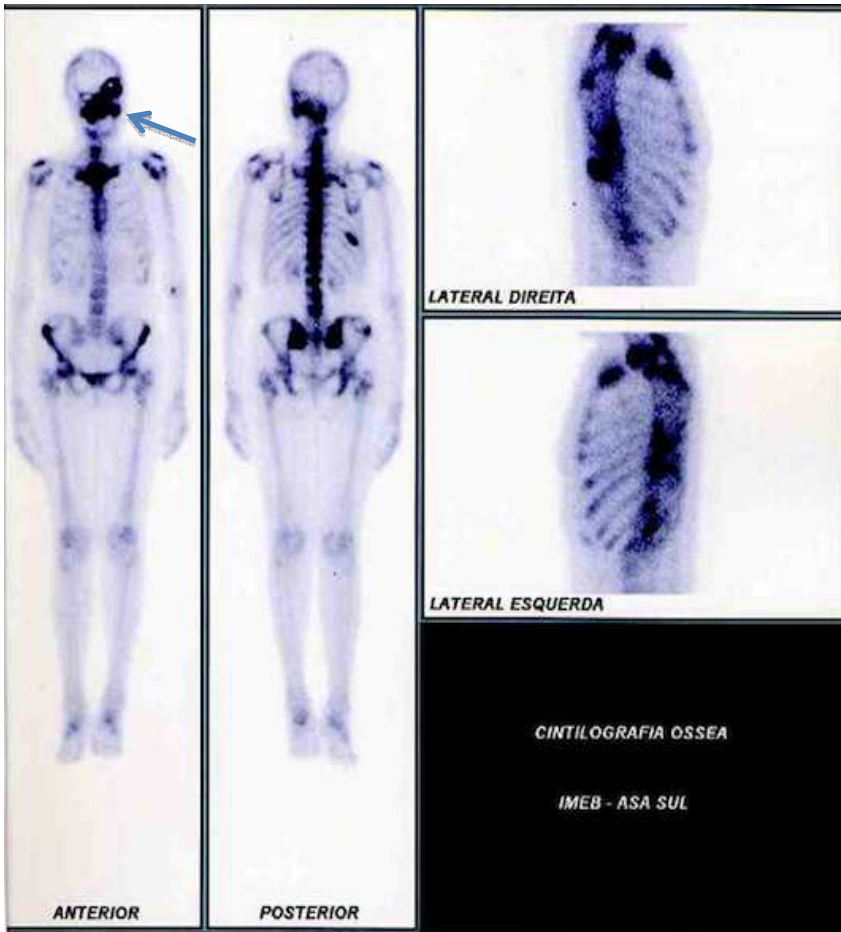


Figura 6: Cintilografia Óssea (corpo total). A imagem apresenta hipercaptação do radiofármaco na região periorbitaria esquerda, maxilares, ombros, esterno, no 4º e 9º arcos costais direito (posteriormente), nas sacroiliacas, na asa do osso íliaco direito, nas articulações coxifemorais e calcaneus.

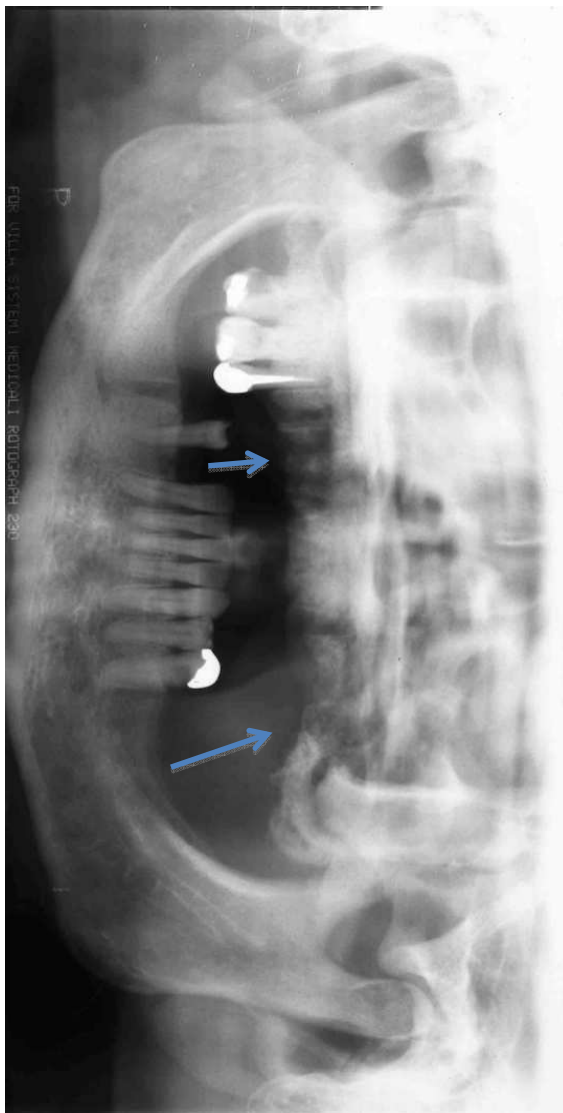


Figura 7: Radiografia panorâmica. A imagem apresenta radiolúscencia difusa da maxilla, áreas de extração sem cicatrização, áreas de esclerose óssea e comunicação buco-sinusal do lado esquerdo.

Como conduta clínica foi feita orientação de higiene oral, orientação da condição da doença atual, bochecho com clorexidina 0,12% 3 vezes ao dia, e irrigação dos alvéolos e do seio.

Foi realizada cirurgia para regularização dos rebordos alveolares, a fim de facilitar a higiene da paciente. Como medicação pré cirúrgica foi receitado paracetamol 750 mg 1 comprimido 1 hora antes da cirurgia.

Foi realizada cirurgia para regularização do rebordo, limagem e irrigação com soro (Figura 8). Cultura de secreção purulenta associada e início de antibioticoterapia. O resultado da cultura apontou o organismo *Enterobacter Cloacae*, com sensibilidade ao Cefepime, Cefotaxima, Ceftazidima, Ciprofloxacina, Imipenem e PIP/TAZO, e resistência a Ampicilina, Cefalotina e Cefoxitina. A antibioticoterapia escolhida foi cefalexina 500mg, 1 capsula de 6/6h durante 21 dias.



Figura 8: Cirurgia de regularização dos rebordos alveolares

Nove dias após a cirurgia foi iniciado o tratamento com ozônio, fazendo irrigação com água e óleo ozonizados. Paciente retornou a clínica em intervalos de 3 a 5 dias durante um mês e meio e depois os retornos tiveram intervalos maiores de 7 a 9 dias

durante outros dois meses e meio. Após seu tratamento, foi observado melhora na lesão e início da formação de pequenos brotos de reparo (Figura 9), além de um aspecto limpo do seio (Figura 10).



Figura 9: Melhora significativa da lesão. Presença de brotos de reparo e pontos de epiteliação.



Figura 10: Aspecto limpo do seio maxilar após ozonioterapia.

A paciente continuou em acompanhamento no Hospital por cerca de um ano. Depois desse período, não conseguimos mais o contato com a paciente.

DISCUSSÃO

O uso de medicamentos anti-reabsortivos durante um longo período de tempo está associado ao aparecimento de osteonecrose, principalmente na região maxilar. O caso relatado tem como principal característica a agressividade da lesão necrótica após um período curto de uso do bisfosfonato. Em apenas um ano, a lesão alcançou proporções muito grandes, acometendo quase toda a maxila da paciente. A melhora da alteração óssea com a ozonioterapia demonstra a necessidade de ampliação de estudos relacionados à esta modalidade terapêutica para os casos de MRONJ.

A osteonecrose pode ser causada por diversas razões, nesse caso, tratamos de uma osteonecrose avascular causada por medicamentos, a MRONJ (Medicament-Related Osteonecrosis of the Jaw). A definição da MRONJ estabelecida pela Associação Americana de Cirurgiões Buco Maxilofaciais é a mais utilizada. Nesta definição os pacientes são considerados com MRONJ quando possuem três características:

1. Tratamento atual ou prévio com um medicamento anti-reabsortivo
2. Exposição de osso necrótico na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas
3. Sem histórico de radioterapia na região maxilomandibular (Ruggiero, 2015)

No caso apresentado nesse trabalho, a paciente se enquadrava nas três características: (1) Fazia tratamento com bisfosfonato havia um ano; (2) Lesão óssea por mais de oito semanas (a

paciente não lembrou precisamente quando percebeu o aparecimento); (3) Sem histórico de radioterapia.

A MRONJ vem sendo estudada desde 2003/2004, aonde apareceram os primeiros casos relatados de tal condição, na época denominada BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw). Hoje sabemos que não só os bisfosfonatos, mas também outros medicamentos anti-reabsortivos como o denosumab, estão ligados a osteonecrose avascular causada por medicamentos, entretanto, a maioria dos trabalhos estuda os bisfosfonatos, pois esta ainda é a classe de medicamento mais comumente relacionada a MRONJ. (Ruggiero, 2015, Aghaloo et al, 2015)

Desde os primeiros relatos da MRONJ em 2003/2004, um progresso significativo ocorreu em termos de entendimento dessa patologia, entretanto muito ainda se tem para estudar sobre esse assunto, especialmente no que diz respeito a fisiopatologia. Muitas hipóteses foram propostas, mas não é comprovado que apenas uma explique a fisiopatologia, parece se tratar de uma alteração multifatorial. Devido ao fato de ser uma doença relativamente nova, muito ainda se tem a descobrir, o que conseqüentemente levará a continuas modificações nas hipóteses e tratamentos atuais. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

A hipótese 1 diz que a doença acontece devido a inibição da remodelação óssea. A diferenciação e ação dos osteoclastos desempenha um papel importante no reparo e remodelação óssea. Os bisfosfonatos agem diretamente sobre os osteoclastos, inibindo a diferenciação e causando a apoptose dessas células, o que acaba diminuindo a reabsorção e formação de osso. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

Já a hipótese 2 leva em consideração se há inflamação ou infecção. A presença de inflamação ou infecção desempenha um papel importante no desenvolvimento de ONJ, podendo ocorrer

após extração de dentes com inflamação ou infecção periodontal e periapical. Ainda é incerto se a bactéria induz a infecção e exposição óssea ou se o osso exposto propicia o desenvolvimento de biofilme bacteriano. Entretanto, estudos realizados em modelos animais mostram que a presença de inflamação ou infecção juntamente com o uso de medicamentos anti-reabsortivos são suficientes para o desenvolvimento da ONJ. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

A hipótese 3 acredita que a inibição da angiogênese é importante para a manifestação da doença. Os bisfosfonatos possuem um efeito anti-angiogênico. A osteonecrose é considerada resultado da deficiência de suprimento sanguíneo. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

A hipótese 4 foca na toxicidade que alguns medicamentos tem para os tecidos moles. Os bisfosfonatos, apesar de agirem primeiramente nos osteoclastos, possuem uma toxicidade para os tecidos moles, eles suprimem a proliferação e o transporte de queratinócitos orais, o que pode aumentar as chances de exposição óssea e subsequente infecção. Porém, essa hipótese tem se tornado menos provável devido ao denosumab possuir baixa toxicidade para os tecidos moles. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

A imunossupressão tanto inata quanto adquirida explicam a hipótese 5, onde o risco de osteonecrose após a extração dentária aumenta significativamente se esteroides ou agentes quimioterápicos são administrados durante o uso de bisfosfonatos. Esses compostos podem influenciar no sistema imune do paciente. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

A MRONJ apresenta estágios de desenvolvimento, e a determinação desse estágio vai auxiliar no momento de decidir o tratamento adequado. Temos 5 estágios de risco na MRONJ: categoria de risco, estágio 0, estágio 1, estágio 2 e estágio 3.

Na categoria de risco, os pacientes que fazem uso de bisfosfonato ou que, apesar de não apresentarem sintomas de MRONJ, tem um histórico de exposição ao bisfosfonato devem ser orientados a enfatizar a higiene oral. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

O estágio 0 é comumente ignorado devido a falta de sintomas clínicos de osteonecrose, porém apresenta sintomas clínicos não específicos, como dor de dente, dor no osso, disestesia, etc. Sinais radiográficos como espessamento da mucosa do seio maxilar também aparecem nesse estágio, que deve ser monitorado. O tratamento é feito com uso de medicamentos para dor crônica ou antibióticos. Se necessário, tratamento odontológico para causas locais, como cárie ou gengivite deve ser realizado de forma conservadora. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

No estágio 1 temos presença de osso exposto sem dor ou sinais de infecção. Radiograficamente observa-se aumento da densidade óssea na região do osso alveolar. O tratamento é realizado com irrigação oral com antibactericidas, não é necessário cirurgia imediata. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

O estágio 2 apresenta osso exposto com infecção associada, dor ou inchaço. Observa-se radiograficamente o aumento da densidade óssea extendendo-se até o osso basal. O tratamento é composto de antibióticos e irrigação oral com antibactericidas, analgésicos para dor e remoção de fragmentos ósseos que irritam o tecido mole. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

O estágio 3 é o mais grave e apresenta doença extensa que acomete grandes segmentos da mandíbula ou maxila com fistula extra oral, envolvimento de estruturas vitais e fraturas patológicas. Radiograficamente é possível observar osteosclerose de ossos adjacentes e fratura patológica. Tratamento realizado com antibióticos, irrigação oral com

antibactericidas e analgésicos para dor. Cirurgias mais invasivas são necessárias, como debridamento, secção em bloco, avanço de retalho e cirurgia de ressecção. (Aghaloo et al., 2015, Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015)

Atualmente o ozônio vem sendo cada vez mais utilizado no tratamento de MRONJ. Seus efeitos aliados a antibiótico terapia e cirurgias, tem aumentado as taxas de melhora em pacientes com MRONJ (Agrillo et al., 2012, Kim et al., 2015).

A utilização do ozônio pode ser realizada de forma tópica e sistêmica. No Brasil, a forma sistêmica está em avaliação e validação pela ANVISA. Em muitos países como Alemanha, Espanha, Cuba, Rússia, Itália, Japão e em alguns estados americanos, seu uso já foi autorizado. Este modo de utilização do ozônio permite o estímulo da resposta imune e também o aumento da oxigenação tecidual (Silveira et al, 2007, Nagayoshi et al., 2005, Oguz et al., 2011)..

Topicamente, a utilização do ozônio pode ser realizada nas formas de gás, água e óleo ozonizados. Em grandes concentrações o ozônio apresenta efeito bactericida (Zhang et al., 2011) e em pequenas concentrações, efeito estimulante ao reparo tecidual (Kim et al., 2009, Buyuk et al., 2015, Costanzo et al., 2015).

Vários autores tem relatado o efeito benéfico da ozonioterapia tópica nas necroses dos maxilares, seja por osteomielite, osteoradionecrose e também por MRONJ (Koca et al., 2010, Oguz et al., 2011, Agrillo et al., 2012, Ripamonti et al., 2011, Macedo and Cardoso, 2002).

No tratamento de MRONJ o veículo utilizado é através da irrigação do tecido necrótico com água e óleo ozonizados.

No caso clínico apresentado, a paciente fez uso intravenoso de ácido zolendrônico 4 mg pelo período de um ano. O uso de bisfosfonato intravenoso pode causar osteonecrose na maxila e essas lesões aparecem após cerca de um ano de uso desse medicamento, porém no caso apresentado, a lesão apresenta

uma gravidade e extensão muito maiores do que o esperado para esse tempo de uso. Acometendo desde a região do dente 14 até o túber esquerdo da maxila da paciente, a lesão quase tomou conta da maxila por inteiro. A grande extensão da lesão pode ser atribuída à condição da paciente, que apresentava metástases e estava com a imunidade comprometida.

O tratamento escolhido para esse caso foi uma pequena cirurgia para regularização do osso necrótico seguido da ozonioterapia. Após vários dias de aplicação de óleo ozonizado e irrigação com água ozonizada, a paciente apresentou melhora significativa da lesão, com início de formação de pequenos brotos de reparo e cicatrização do tecido mole adjacente. Mais estudos prospectivos seriam necessários para avaliar a eficácia da ozonioterapia no tratamento da MRONJ.

CONCLUSÃO

Inicialmente denominada BRONJ, a MRONJ é uma condição clínica recente e os estudos sobre essa doença vem avançando cada vez mais. Apesar do grande avanço, ainda há muito a ser discutido e descoberto sobre sua fisiopatologia, especialmente para que um protocolo de tratamento possa ser construído, a fim de otimizar o atendimento a pacientes com essa condição.

O papel do cirurgião-dentista é muito importante no diagnóstico dessa doença, analisando o paciente clinicamente e com o auxílio dos exames por imagem. Por essa razão, é necessário que os profissionais estejam atualizados sobre os sintomas dessa doença e saibam identificar os diferentes estágios, para assim proporcionar um melhor tratamento para os pacientes.

Este relato de caso demonstra como um caso avançado da doença pode ocorrer após um ano de uso da medicação e também discute a aplicação da ozonioterapia como uma modalidade de tratamento promissora.

REFERÊNCIAS

1. AGHALOO, T., HAZBOUN, R. & TETRADIS, S. 2015. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 489-96.
2. AGRILLO, A., FILIACI, F., RAMIERI, V., RICCARDI, E., QUARATO, D., RINNA, C., GENNARO, P., CASCINO, F., MITRO, V. & UNGARI, C. 2012. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16, 1741-1747.
3. ALLEN, M. R. 2015. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Basic and Translational Science Updates. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 497-508.
4. ASSAF, A. T., ZRNC, T. A., REMUS, C. C., ADAM, G., ZUSTIN, J., HEILAND, M., FRIEDRICH, R. E. & DERLIN, T. 2015. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1461-9.
5. BROZOSKI, M. A., TRAINA, A. A., DEBONI, M. C. Z., MARQUES, M. M. & NACLÉRIO-HOMEM, M. G. 2012. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*, 52, 260-270.
6. BUYUK, S. K., RAMOGLU, S. I. & SONMEZ, M. F. 2015. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*.
7. COELHO, A. I., GOMES, P. S. & FERNANDES, M. H. 2010. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Partell: linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxillofac*, 51, 185-191.
8. COSTANZO, M., CISTERNA, B., VELLA, A., CESTARI, T., COVI, V., TABARACCI, G. & MALATESTA, M. 2015. Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal

- organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. *European Journal of Histochemistry*, 59, 2515.
9. DODSON, T. B. 2015. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 509-16.
 10. ERDEMCI, F., GUNAYDIN, Y., SENCIMEN, M., BASSORGUN, I., OZLER, M., OTER, S., GULSES, A., GUNAL, A., SEZGIN, S., BAYAR, G. R., DOGAN, N. & GIDER, I. K. 2014. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43, 777-83.
 11. FEDELE, S., BEDOGNI, G., SCOLETTA, M., FAVIA, G., COLELLA, G., AGRILLO, A., BETTINI, G., DI FEDE, O., OTERI, G., FUSCO, V., GABRIELE, M., OTTOLENGHI, L., VALSECCHI, S., PORTER, S., FUNG, P. P., SAIA, G., CAMPISI, G. & BEDOGNI, A. 2015. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53, 13-7.
 12. FERREIRA, S., MARIANO, R. C., GARCIA JUNIOR, I. R. & PELLIZER, E. P. 2013. Ozônioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica de Araçatuba*, 34, 36-38.
 13. GEGLER, A., CHERUBINI, K., FIGUEIREDO, M. A. Z., YURGEL, L. S. & AZAMBUJA, A. A. 2006. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol*, 52, 25-31.
 14. GOODDAY, R. H. 2015. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 527-36.
 15. HAMADEH, I. S., NGWA, B. A. & GONG, Y. 2015. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*, 41, 455-64.
 16. KIM, H. S., NOH, S. U., HAN, Y. W., KIM, K. M., KANG, H., KIM, H. O. & PARK, Y. M. 2009. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci*, 24, 368-74.
 17. KIM, K. M., RHEE, Y., KWON, Y. D., KWON, T. G., LEE, J. K. & KIM, D. Y. 2015. Medication Related

- Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*, 22, 151-65.
18. KOCA, K., YURTTAS, Y., BILGIC, S., CAYCI, T., TOPAL, T., DURUSU, M., KALDIRIM, U., AKGUL, E. O., OZKAN, H., YANMIS, I., OGUZ, E., TUNAY, S., KORKMAZ, A. & BASBOZKURT, M. 2010. Effect of preconditioned hyperbaric oxygen and ozone on ischemia-reperfusion induced tourniquet in skeletal bone of rats. *J Surg Res*, 164, e83-9.
 19. MACEDO, S. B. & CARDOSO, C. C. 2002. Ozone therapy for osteomyelitis: literature review and case report. *Farmacie terapia*, 5, 77-81.
 20. NAGAYOSHI, M., KITAMURA, C., FUKUIZUMI, T., NISHIHARA, T. & TERASHITA, M. 2004. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *Journal of Endodontics*, 30, 778-781.
 21. OGUZ, E., EKINCI, S., EROGLU, M., BILGIC, S., KOCA, K., DURUSU, M., KALDIRIM, U., SADIR, S., YURTTAS, Y., CAKMAK, G., KILIC, A., PURTULOGLU, T., OZYUREK, S., CEKLI, Y., OZKAN, H. & SEHIRLIOGLU, A. 2011. Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. *J Surg Res*, 171, e61-8.
 22. RIPAMONTI, C. I., CISLAGHI, E., MARIANI, L. & MANIEZZO, M. 2011. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology*, 47, 185-190.
 23. RUGGIERO, S. L. 2015. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 479-87.
 24. RUGGIERO, S. L., FANTASIA, J. & CARLSON, E. 2006. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102, 433-41.

25. RUGGIERO, S. L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T. J. & ENGROFF, S. L. 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 527-534.
26. SCARPA, L. C., LEITE, L. C. M., LACERDA, J. C. T. & ARANTES, D. C. B. 2010. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, 12, 86-92.
27. SILVEIRA, A. M. V., LOPES, H. P., SIQUEIRA JR, J. F., MACEDO, S. B. & CONSOLARO, A. 2007. Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment. *Braz Dent J*, 18, 299-304.
28. STEINHART, H., SCHULZ, S. & MUTTERS, R. 1999. Evaluation of ozonated oxygen in an experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256, 153-157.
29. ZHANG, Y. Q., WU, J. M. & YANG, X. H. 2011. Effects of ozone on membrane permeability and ultrastructure in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Applied Microbiology*, 111, 1006-1015.

NORMAS DA REVISTA

Author Guidelines

The mission of Special Care in Dentistry (SCD) is to provide a forum for research findings, case reports, clinical techniques and scholarly discussion relevant to the oral health and oral health care of “special care patients.” The designation of the special care patient is not limited to hospitalized, disabled or older individuals, but includes all patients for whom oral health and oral health care are complicated by physical, emotional, financial and/or access factors.

Effective with the 2015 volume, this journal will be published in an online-only format.

Manuscripts

Original articles are considered and accepted for publication on the condition that they have not been published or are not simultaneously submitted for publication elsewhere. A letter signed by all authors stating that the submission is an original article, not previously published or simultaneously being considered for publication elsewhere, must accompany the submission.

All manuscripts should be submitted through the online submission system at <http://mc.manuscriptcentral.com/scid> (<http://mc.manuscriptcentral.com/scid>).

The manuscript should be submitted with all material doublespaced, flush left (preferably in Courier typeface), with at least a 1” margin all around. All pages should be systematically numbered. The editor reserves the right to edit manuscripts to fit available space and to ensure conciseness, clarity and stylistic consistency.

Title page: Titles of articles should be descriptive but concise. Long titles discourage reading, present typographic and layout problems and create difficulties in indexing.

Include with the manuscript an abbreviated title (no more than 50 characters including punctuation and spaces) to be used on the journal cover. On the title page please include no more than 6 keywords for the article. The corresponding author should include his or her E-mail address, daytime telephone and FAX numbers, as well as current address. Positions and professional degrees should be provided along with each author's full first and last names.

Abstract: A brief structured abstract not to exceed 150 words must be included with each article and should state the following: purpose/aim of the article, the method and materials used, results and conclusions or clinical relevance.

Scientific Article Content

A critical review of the manuscript topic, the rationale and significance of the study and as appropriate study aims and/or hypotheses should be presented in the introduction.

Methods: All methods used must be detailed, referenced adequately and include a description of the statistical data analysis methods.

Results: Results must be presented in a logical order with references to appropriate tables, figures and illustrations.

Discussion: Important findings from the study should be discussed and compared with the published literature on the topic. Limitations of the study and any future research implications of the study findings must be discussed.

Conclusions: Conclusions should be presented in sentence form and not as a numerical list or dot points. Conclusions should parallel those presented in the structured abstract.

Case Report Content

Case reports should be concise and do not need to be as formally structured as scientific articles. Include a brief introduction

presenting a critical literature review and a statement of the clinical implications of the case. The case description should include: personal history of the subject, socioeconomic data, health/medications history, extra-oral and intra-oral examination findings; differential diagnosis; treatment options; final treatment plan. Relevant techniques, results and data obtained should be presented. A brief discussion should reinforce the clinical implications of the case report and discuss any unique findings and insights gained, which makes this patient or patients different from any patients previously reported.

Ethics in Science

In all reports of original studies with humans, authors should specifically state the nature of the ethical review and clearance of the study protocol. Informed consent must be obtained from human subjects participating in research studies. Some reports, such as those dealing with intellectually disabled persons or institutionalized children and older adults, will need additional description of ethical clearance.

References

All references must be typed and double-spaced on a separate sheet. Authors must be listed if there are six or fewer; for seven or more authors, list the first three and add "et al." All references given must be cited in the text and in numerical order.

Bibliographies and readings lists are not used.

For journal references, give the author's name, title of article, abbreviated journal name, volume number, inclusive pagination and year:

1. Olsen RA, Olsen DB. Hospital protocol for inpatients and outpatients. *Spec Care Dentist* 1987;7:257-60.

For books, give the author's name, book title, edition(if known), location and name of publisher, inclusive pagination and year of publication:

Little JW, Falace DA. *Dental management of the medically compromised patient*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1984:120-5.

For agency publications, give author, title, place of publication, publisher, year and publication and series numbers:

1. Jones WF III. Dental offices. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Public Health Service, National Institutes of Health;1978. DHEW publication no. (PHS)-78-1785.

For references from the web, give the source or author of the document, the title of the document, where it's available (the web site or link), and when the web site was accessed. Special Care Dentistry Association. Who is SCDA?

<http://www.scdonline.org/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=73>

(<http://www.scdonline.org/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=73>). Accessed November 27, 2007.

Tables

Tables may supplement the article with a title and should be typed on a separate sheet, numbered consecutively in Arabic numerals and cited in the text. Do not use vertical rules.

Illustrations

Illustrations include all material that cannot be set in type, such as photographs, line drawings, graphs and charts. All illustrations must be numbered and cited in the text. All illustrations must have a title and should be sent as a scanned file. Titles for graphs and charts may be placed directly above the graph or chart.

Accompanying text and titles for all other illustrations should be typed and double spaced on a separate sheet, not on the illustration. Figures, charts and graphs must be drawn professionally, preferably computer- generated and laser printed. Lettering must be large and clear. Glossy black-and-white prints of drawings must be submitted, rather than original artwork.

Radiographs are not acceptable and must be submitted as glossy prints or as scanned files (eg., JPEG). All photographs and line drawings must be submitted in duplicate. Photographs should be un-mounted and untrimmed and should be high-quality, sharp, black-and-white glossy prints. On the back of each photograph,

write the figure number and indicate top edge. Reproduction of color photographs is allowed and, in certain instances (particularly for some intra-oral lesions), encouraged for illustrative purposes. Additional reproductive costs for color photos will be borne by the author(s).

We are happy to receive artwork in digital format. Please save line artwork (vector graphics) as Encapsulated PostScript (EPS) and bitmap files (halftones or photographic images) as Tagged Image Format (TIFF), with a resolution of at least 300 dpi at final size. Please do not send native file formats (i.e., Excel, PowerPoint, Word, etc.). More detailed information on the submission of electronic artwork can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Permission and Waivers

These must accompany the manuscript when it is submitted for publication. Permission of author and publisher must be obtained for direct use of material (text, photographs, drawings) under copyright that is not your own (up to 100 words of prose material is typically quoted without getting permission, provided the material quoted is not the essence of the complete work).

Photographs of People

The journal of Special Care in Dentistry follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author may submit a letter signed by the patient authorizing the Journal of Special Care in Dentistry to publish the image/photo. Or, a form provided by the Journal of Special Care in Dentistry (available by clicking the "Instructions and Forms (Standard_Release_Form.pdf)" link in Manuscript Central) may be downloaded for use. This approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be

altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, etc).

Acknowledgements

Acknowledgements should be kept to a minimum and should specify contributors to the article other than the authors accredited.

Conflict of Interest and Source of Funding

Conflict of Interest: Authors are required to disclose any possible conflict of interest. These include financial (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee).

Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) will be published under a separate heading entitled Disclosures. Any support by manufacturers or suppliers of materials and equipment must be acknowledged under the Disclosures heading. A form provided by the Journal of Special Care in Dentistry (available by clicking the "Instructions and Forms" link in Manuscript Central) may be downloaded for use. This form must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication.

Source of Funding: Authors are required to specify the source of funding for their research when submitting a paper. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. The information will be disclosed in the published article.

Reprints

The author/s may arrange to have reprints made at their cost. Information on how to order offprints will be sent with the electronic proof from Wiley-Blackwell. Print subscription and single issue sales are available from Wiley's Print-on-Demand Partner. To order online click through to the ordering portal from the journal's subscribe and renew page on Wiley Online Library.

Costs

Most articles are published at no cost to the author, but special arrangements must be made with the editor for publishing articles

containing extensive illustrative or tabular material or formulae or color prints.

Review Procedures

All manuscripts (except editorials, invited reviews and some commentaries) are sent by the editor to a qualified reviewer or reviewers. Authors may suggest reviewers to the editor but the editor is not bound by these suggestions. The reviewer suggestions are read by the editor who, based upon the advice received, returns the manuscript to the author/authors.

If changes are suggested by the reviewers' prior to acceptance for publication, the reviewers' comments/suggestions will be sent to the authors electronically. The authors will be asked to address all the reviewers' comments in a letter to the editor and will need to identify the page and paragraph where they have made or omitted the reviewers' comments and suggestions. If the authors choose to omit a reviewer's suggestion, they need to justify that decision in a clear and concise statement in the letter to the editor.

Submitting Accepted Article

Authors whose manuscripts have been accepted for publication will be asked to provide an electronic copy of the final draft via e-mail to SCDA@SCDAonline.org

(<mailto:SCDA@SCDAonline.org>) or on a disk or CD (labeled with the manuscript title, author(s), and word processing version used). There are three preferred formats for digital artwork submission: Encapsulated PostScript (EPS), Portable Document Format (PDF), and Tagged Image Format (TIFF). We suggest that line art be saved as EPS files. Alternately, these may be saved as PDF files at 600 dots per inch (dpi) or better at final size. Tone art, or photographic images, should be saved as TIFF files with a resolution of 300 dpi at final size. For combination figures, or artwork that contains both photographs and labeling, we recommend saving figures as EPS files, or as PDF files with a resolution of 600 dpi or better at final size. More detailed

information on the submission of electronic artwork can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Production and Proofs

After acceptance, articles will be sent to Wiley-Blackwell to be copyedited and typeset. Then the corresponding author will receive an email with a link to the proof of his or her article. At this point, the author will need to download the proof, answer any typesetter queries, and look for any corrections that need to be made. The proofreader will mark these corrections and make her own edits. Then the typesetter will incorporate these last changes, and, after final checks are complete, the article will be published online early.

Copyrights

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp
(http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp
(http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>
(<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>).

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit:

<http://www.wiley.com/go/funderstatement>
(<http://www.wiley.com/go/funderstatement>).

Online Open

Online Open Online Open is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see

http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms
(http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms)

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website

at: <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>

(<https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>)

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.