

TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA RECONSTRUÇÃO MICROVASCULAR DE OSTEORADIONECCROSE BILATERAL EM REGIÃO DE MANDÍBULA: RELATO DE CASO

SURGICAL TREATMENT FOR MICROVASCULAR RECONSTRUCTION OF BILATERAL OSTEORADIONECCROSIS IN MANDIBLE REGION: CASE REPORT

Ana Paula de Medeiros Silva¹
Kaline Romeiro²

RESUMO

A Osteoradioneccrose (ORN) é uma das alterações orais mais graves ocasionadas pela radioterapia. Apresenta-se como uma exposição óssea através de ulcerações na pele ou mucosa, permanecendo como uma ferida que não se cura por três meses ou mais. Esse artigo tem como objetivo discutir os fatores de risco, as características clínicas, radiográficas, histopatológicas e o diagnóstico da Osteoradioneccrose, bem como debater o tratamento cirúrgico abordado no caso clínico apresentado. O diagnóstico da Osteoradioneccrose deve ser realizado através da história médica do paciente associando aos aspectos clínicos e radiográficos. O tratamento vai desde a educação em higiene bucal à cirurgia extensiva. O embasamento científico foi a partir da pesquisa constante de artigos, nas bases de dados do SciELO, PubMed e LILACS, entre os anos 2000 a 2019, por meio das palavras-chave dos descritores em ciência da saúde (DeCS): Mandíbula, Osteoradioneccrose, Oncológico, Radioterapia. O paciente do caso clínico relatado apresenta Osteoradioneccrose bilateral em região de mandíbula com histórico de tratamento radioterápico e quimioterápico para tratamento de câncer Epidermóide em assoalho de boca. A terapêutica instituída para uma melhora gradativa da condição funcional do sistema estomatognático foi de desbridamento e curetagem do tecido ósseo necrótico. O tratamento de desbridamento cirúrgico (sequestrectomia) deve ser efetuado sem que haja um comprometimento do suprimento sanguíneo dos tecidos adjacentes. Realiza-se então a ressecção óssea até se conseguir um sangramento vivo do remanescente ósseo. Portanto, o diagnóstico precoce e o monitoramento das condições bucais são cruciais para a prevenção e o sucesso do tratamento.

Palavras-chave: Mandíbula. Osteoradioneccrose. Oncológico. Radioterapia.

ABSTRACT

The Osteoradioneccrosis is one of the most serious oral alterations caused by radiotherapy, presents as a bone exposure through ulcerations on the skin or mucosa, remaining as a wound that does not heal for three months or more. This article aims to discuss risk factors, clinical, radiographic, histopathological characteristics and the diagnosis of Osteoradioneccrosis, as well as to discuss the surgical treatment addressed in the presented clinical case. The diagnosis of Osteoradioneccrosis must be made through the patient's medical

¹Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Facol-UNIFACOL; E-mail: paula_andrade_10@hotmail.com

² Especialista em Endodontia, Habilitada em Odontologia Hospitalar, Mestre em Endodontia e Doutora em Dentística e Endodontia pela Universidade de Pernambuco-UPE; E-mail: kaline_rote@hotmail.com

history, associating it with clinical and radiographic aspects. Treatment ranges from education in oral hygiene to extensive surgery. The scientific basis was based on the constant search for articles in the databases of SciELO, PubMed and LILACS, between the years 2000 to 2019, using the keywords of the descriptors in health science (DeCS): Mandible, Osteoradionecrosis, Oncological, Radiotherapy. The patient in the reported clinical case presents bilateral osteoradionecrosis in the mandible region, with a history of radiotherapy and chemotherapy for the treatment of epidermoid cancer in the floor of the mouth. of necrotic bone tissue. The treatment of surgical debridement (sequestrectomy), must be carried out without compromising the blood supply of adjacent tissues, bone resection is then performed until live bleeding from the bone remains. Therefore, early diagnosis and monitoring of oral conditions are crucial for prevention and treatment success.

Keywords: Mandible.Osteoradionecrosis. Oncological. Radiotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) informa que mais de 12 milhões de pessoas anualmente no mundo são diagnosticadas com câncer (RIVELLI *et al.*, 2015). É, portanto, um dos principais transtornos de saúde pública, em todo o mundo. Em 2012, foram notificados 14,1 milhões de novos casos, com 8,2 milhões de mortes e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (considerando o tempo de sobrevivência de 5 anos) e 22 milhões de novos casos de câncer são estimados para 2030. O câncer de boca é responsável por 300.000 novos casos e 145.000 mortes. O câncer é uma doença que requer uma atenção especial no meio científico, para que se obtenha a necessária prevenção e a existência da cura (RIBEIRO *et al.*, 2018). As neoplasias malignas que podem se desenvolver na região de cabeça e pescoço abrangem as seguintes regiões anatômicas: cavidade oral, faringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe e glândulas salivares (DAVID *et al.*, 2016).

Os tratamentos para o câncer da região de cabeça e pescoço compreendem entre cirurgia, radioterapia (TR), quimioterapia ou a combinação desses métodos, associados ou não, onde todas essas medidas terapêuticas ocasionam sequelas nos pacientes (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Dentre as intervenções terapêuticas empregadas para o tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço, a radioterapia é a mais utilizada, ela consiste em radiações ionizantes, que agem sobre o DNA das células malignas, levando à morte celular ou à perda de sua habilidade de reprodução e, ao mesmo tempo, preserva os tecidos normais, atingindo um adequado índice terapêutico. Entretanto, excessivas doses de radiação em grandes áreas levam a efeitos indesejáveis ao organismo, principalmente na mucosa oral (BORGES *et al.*, 2019).

Os transtornos bucais relacionados à radioterapia são: mucosite, xerostomia, disgeusia, trismo, descamação da pele, perda de dentes, perda ou mudança do paladar, necrose dos tecidos moles, cárie por radiação e osteorradionecrose. Esses efeitos desfavoráveis podem prejudicar o tratamento oncológico, além de afetar negativamente a qualidade de vida, deixando esses pacientes com as condições físicas e emocionais afetadas (BORGES *et al.*, 2019; DAVID *et al.*, 2016; MORAES *et al.*, 2016).

Dentre as alterações bucais associadas à radioterapia mencionadas, umas das mais preocupantes é a osteorradionecrose, essa condição é evidenciada como uma exposição óssea através de ulcerações na pele ou mucosa, permanecendo como uma ferida que não se cura por três meses ou mais. Existe uma instabilidade na frequência da ORN que varia de 1% a 40% de casos. Desenvolvendo-se sete vezes mais na mandíbula quando contrastada com a maxila, essa situação acontece em virtude da alta densidade óssea e menor vascularização do osso da mandíbula. A prevenção da ORN é crucial, por isso é recomendado, antes da radioterapia, realizar exodontias ou restaurações dos dentes comprometidos, com o propósito de remover focos de infecção e promover uma favorável adequação do meio bucal do paciente (DAVID *et al.*, 2016).

Diante do exposto, esse artigo visa relatar a condução de um caso de ORN bilateral em região de mandíbula do diagnóstico ao tratamento proposto. ORN é uma das alterações orais que mais acomete pacientes oncológicos submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. Também afeta diretamente as funções da mastigação e deglutição do paciente, comprometendo a sua qualidade de vida. Ainda objetivamos revisar os fatores de risco para que ocorra o desenvolvimento da ORN, descrever como deve ser realizado o diagnóstico, detalhar as características clínicas– radiográficas e histopatológicas, discutir o tratamento cirúrgico realizado no caso clínico e avaliar a preservação do quadro clínico exposto.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceitos de Osteorradionecrose

A Osteorradionecrose é uma das implicações adversas mais graves da radioterapia na região de cabeça e pescoço. Essa complicação pode se desenvolver naturalmente ou em combinação com um trauma na mandíbula, sendo esta a causa mais habitual. Embora a grande parte dos quadros de ORN sejam relacionados à radioterapia de alta dose (5.000–7.000 cGy), também pode ser decorrente de doses mais baixas de radiação. Porém, é insuficiente presumir

o risco total para o desenvolvimento da ORN com apenas a dose da radiação (PEREIRA *et al.*, 2018).

As radiações desencadeiam malefícios ao tecido ósseo e também reduzem a capacidade de estimular a vascularização tecidual. A condição de hipovascularização e a hipoxigenação prejudicam a atividade das células envolvidas, assim como a produção de colágeno e de todo o processo de reparação tecidual (MANZON, ROSSI e FRATTO, 2015).

Inicialmente, a ORN foi intitulada de osteíte de radiação, por Ewing, em 1926. Outras terminologias como necrose óssea avascular e necrose por irradiação foram empregadas (DOS SANTOS *et al.*, 2015). Com o passar dos anos, essa denominação foi modificada e hoje é conceituada como uma necrose isquêmica do osso, onde a radiação induz um processo inflamatório na parede dos vasos sanguíneos (endarterite), ocasionando a formação de trombos e a oclusão do lúmen vascular. Além disso, acarreta uma alteração na síntese de colágeno, um comprometimento na perfusão tecidual e na capacidade de remodelação, prejudicando a reparação tecidual e tornando o osso mais suscetível a necrose (SILVESTRE *et al.*, 2011). A maioria dos casos de ORN desenvolve-se entre os primeiros 2-3 anos após o tratamento de câncer. Entretanto, o risco mantém-se por tempo indeterminado (GOYAL e MOHANTI, 2015).

Segundo Mitsimponas *et al.* (2014) a ORN pode ser definida como um osso irradiado que se desvitaliza e se expõe através da pele ou mucosa subjacente, sem cicatrização por 3 meses e quando a recorrência do tumor é descartada. Esta necrose pode englobar o osso superficialmente ou profundamente. Esse processo pode progredir lentamente ou progressivamente com a possibilidade de gerar uma fratura patológica (MONNIER *et al.*, 2011).

2.2 Fatores predisponentes

Os fatores predisponentes para que ocorra o desenvolvimento da ORN são: má higiene oral, uso de álcool e/ou tabaco, inflamação local, deficiências imunológicas, desnutrição, doença periodontal e extração dentária realizada após a radioterapia. Além das condições do tumor (tamanho, estágio e localização), a terapêutica empregada (manejo cirúrgico do osso), osuprimento vascular pré e pós radiação e doses de radioterapia (GOYAL e MOHANTI, 2015).

Raguse *et al.* (2016) realizaram uma revisão de literatura e afirmaram que diversos fatores de risco estão associados ao surgimento da ORN, como: idade, sexo, comorbidades,

presença de tumores da cavidade oral, proximidade tumoral a região óssea, estado da dentição, a forma de tratamento (cirurgia, técnica de RT, incluindo dose e fracionamento) e trauma.

No estudo realizado por McGowan, Ivanovski e Acton (2018) relata que o paciente apresenta maior risco de desenvolver a ORN com uma dose de exposição a radiação de mais de 60 Gy. Em outro critério, de acordo com Kuhnt *et al.* (2016) as mulheres demonstram um risco consideravelmente menor de desenvolver a ORN. A frequência relativa é três vezes maior para os homens, quando comparada com as mulheres – pela consideração atribuída ao maior consumo de nicotina e álcool pelos homens. Eles também afirmam que a cirurgia óssea realizada imediatamente anteriormente à RT pode influenciar na redução do surgimento da ORN. Monnier *et al.* (2011) em seu estudo mostraram que entre os pacientes com ORN, 92% necessitaram de cirurgia óssea da mandíbula devido à ressecção do tumor antes da RT. Segundo Pereira *et al.* (2018) a prevalência e incidência de ORN foram relatadas na literatura com uma variação de 5 a 10%.

McGowan, Ivanovski e Acton (2018) descrevem ainda, que o trauma ósseo, em particular as extrações pós-irradiação são consideradas como um fator de risco crítico para o desenvolvimento da ORN. Dessa forma, antes da radioterapia envolvendo os maxilares, recomenda-se que os pacientes sejam enviados para triagem e realizem todos os procedimentos fundamentais para a eliminação dos focos infecciosos, proporcionando assim uma saúde bucal de qualidade ao paciente, previamente a exposição da radiação.

Koga *et al.* (2008) discutiram a literatura sobre as extrações dentárias realizadas antes e após a radioterapia de cabeça e pescoço. Concluíram que antes de tomar a decisão de extrair os dentes antes ou após a radioterapia, as características individuais dos pacientes, o tumor e o tratamento oncológico devem ser considerados. Uma avaliação da cavidade bucal previamente à radioterapia diminui o risco de situações indesejáveis e as extrações dentárias devem ser preferencialmente realizadas antes do início da irradiação. Além disso, os autores enfatizaram que é obrigatório uma equipe multidisciplinar composta por radioterapeuta, cirurgião oral e maxilofacial, cirurgião de cabeça e pescoço e oncologista.

De forma que a compreensão dos fatores de risco e a execução do tratamento odontológico necessário, previamente à radioterapia, além de conscientizar o paciente e instruí-lo sobre a necessidade de manter uma higiene bucal adequada, podem reduzir as chances de incidência da ORN (NEVILLE *et al.*, 2016).

2.3 Características clínicas, radiográficas e histopatológicas

Lyons e Ghazali (2008) relatam que nas manifestações clínicas da ORN são: dor, drenagem, fistulização intraoral e/ou extraoral e exposição óssea na área acometida pela radiação. A ORN é uma condição patológica irreversível, onde o osso irradiado apresenta-se desvitalizado e exposto, sem cura por um período médio de três meses.

Segundo Dos Santos *et al.*(2015) a ORN pode manifestar-se clinicamente de várias formas. Desde as mínimas exposições de tecido ósseo, que não promovem qualquer tipo sintomatologia ao paciente, até processos agressivos e agudos que progridem rapidamente para fraturas patológicas do osso acometido.

De acordo com Dos Santos *et al.* (2015) o diagnóstico deve ser realizado através da história médica do paciente associada aos fatores clínicos e radiográficos. No entanto, esse reconhecimento torna-se difícil, pois os sinais e sintomas apresentados pela lesão não são próprios e exclusivos. Para Almeida *et al.*(2004) a identificação das características é fundamental principalmente pela presença de reincidências tumorais e processos infecciosos.

Os aspectos radiográficos da ORN apresentam-se como uma região radiolúcida mal delimitada, em virtude da densidade óssea reduzida, perda do trabeculado ósseo e destruição cortical (AMORIM, 2016). Também é possível observar radiograficamente áreas radiolúcidas de tamanhos diferentes com áreas radiopacas, contornos irregulares e, possivelmente, sequestro ósseo ou fratura patológica (AMORIM, 2016). Tomograficamente, essa alteração patológica mostra-se com anormalidades ósseas, com interrupções corticais das áreas líticas focais e perda da trabeculação esponjosa na região sintomática, regularmente apresentando um espessamento de tecidos moles (MORAES *et al.*, 2016).

A principal definição celular para o desenvolvimento da ORN é a ativação do distúrbio regulatório da atividade dos fibroblastos. Onde ocorre a combinação de osteoblastos sem a sua replicação e multiplicação excessiva de miofibroblastos, que resulta em uma redução da estrutura óssea. Sendo assim, esse distúrbio regulatório deixa o tecido atrófico-fibroso vulnerável na área irradiada. A mandíbula parece ser mais suscetível para o desenvolvimento da ORN, porque o seu fornecimento sanguíneo é restrito a uma única artéria terminal funcional, pelo fato de que a artéria facial não é capaz de produzir vasos sanguíneos colaterais suficientes para compensar a perda do suprimento sanguíneo que ocorre após a fibrose da artéria alveolar inferior (KUHNT *et al.*, 2016). Dos Santos *et al.* (2015) relatam que histologicamente a ORN é representada pela destruição de osteócitos e pela falta de osteoblastos no osso marginal. Também é evidenciada a presença de endoarterites, hiperemia, hialinização, perda celular, hipovascularização, trombose e fibrose.

2.4 Tratamento

É sabido que a ORN ocorre mediante a presença de fatores como: hipóxia, hipovascularização, hipocelularização tecidual e elevadas doses de radiação (DOS SANTOS *et al.*, 2015). Sendo assim, os tratamentos para a ORN são empregados conforme o nível de desvitalização óssea. Essa intervenção vai desde a educação do paciente em relação à higiene bucal e hábitos prejudiciais como fumar e beber, desbridamento (sequestrectomia), enxaguatório bucal com gluconato de clorexidina 0,12%, antibioticoterapia a longo prazo, oxigenação hiperbárica, ultrassonografia, combinação de PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) e cirurgia extensiva (RIBEIRO *et al.*, 2018). A pentoxifilina impede o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e o tocoferol é um limpador de espécies reativas de oxigênio. Esta terapia manifestou um efeito sinérgico positivo na progressão da ORN (MORAES *et al.*, 2016). Esse grupo de medicamentos PENTOCLO apresenta propriedades que melhora a microcirculação, a oxigenação tecidual e os efeitos antioxidantes que motivam a ação dos osteoblastos da região acometida (ROBARD *et al.*, 2014; DAVID *et al.*, 2016; GALLEGOS-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016). A prescrição de cada modalidade terapêutica é individualizada, algumas são controversas, no entanto, todas necessitam de longos períodos de intervenção e nenhuma delas são definitivas. Por esses motivos, os pacientes com ORN devem ser controlados constantemente, pela possibilidade de progressão da doença (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Para Dos Santos *et al.* (2015) os casos de ORN não devem ser abordados do mesmo modo, pois não existe um protocolo fixo de tratamento que possa ser usado em todas as situações, cada paciente deve ser avaliado individualmente para posteriormente o melhor tratamento ser definido. Na década de 1980, o tratamento da ORN era denominado de osteoradiomielite, onde o objetivo era identificar e remover os agentes infecciosos presentes nas feridas, devido a infecção do tecido ósseo acometido pela radiação. Nesse período, a terapêutica consistia basicamente na limpeza e no debridamento da ferida, utilizando soluções antimicrobianas e instrumentos cortantes. A intervenção com antibióticos por longos períodos e em elevadas dosagens era constantemente utilizada. Os procedimentos cirúrgicos realizados eram de pequeno porte e efetuados apenas nos casos onde se verificava a presença de sequestros ósseos.

O tratamento inicial mais realizado é o conservador, nesse procedimento realiza-se uma limpeza da ferida cirúrgica com soluções antimicrobianas. Posteriormente são prescritos

bochechos de solução aquosa de gluconato de clorexidina a 0,12% de substantividade, de 12 horas, três vezes ao dia, por tempo indefinível, junto a uma higiene oral adequada e a eliminação de prováveis irritantes indesejáveis. Deve ser realizado o acompanhamento clínico do caso semanalmente até que se observe a melhora do paciente. Em seguida esse monitoramento passa a ser mensal. Nas situações em que a terapia conservadora não promove uma eficácia, indica-se a oxigenação hiperbárica (HBO), que ao utilizar o oxigênio sob alta pressão atmosférica, o aumento da tensão de oxigênio é propiciado na área danificada, ampliando a quantidade de células e a ação celular na região. Além de ser bactericida e bacteriostático, uma neoformação vascular vinculada ou não à cirurgia é desenvolvida, esse tratamento propõe uma melhora nas condições de hipóxia local através da revascularização dos tecidos irradiados, relacionado com as intervenções cirúrgicas. No tratamento de HBO, quando exercida de forma isolada, são realizadas trinta sessões diárias de oxigênio a 100%, a 2 pressões atmosféricas, com 90 minutos cada sessão. Esse processo pode ser associado com o procedimento cirúrgico, onde vinte sessões pré-operatórias e dez sessões pós-operatórias são efetuadas. Se nessa terapêutica também instituída não houver melhora, indica-se a sequestrectomia com antibioticoterapia profilática, para que após a cirurgia haja um reparo completo do defeito ósseo (DOS SANTOS *et al.*, 2015).

No Protocolo cirúrgico do paciente com ORN que necessita de cirurgia dentoalveolar, deve ser realizada uma profilaxia com clorexidina, (bochecho), amoxicilina 3g por via oral uma hora antes ou clindamicina 600mg por via oral caso o paciente seja alérgico a penicilina. Após a cirurgia, é necessário realizar o fechamento dos tecidos moles sempre que viável para que haja a cicatrização da mucosa. Prescreve-se antibióticos no pós-operatório por cinco dias, amoxicilina 250mg três vezes ao dia por via oral ou metronidazol 200mg por via oral três vezes ao dia (AMORIM, 2016).

A cirurgia é indicada em casos onde o paciente apresenta dor recorrente, fraturas patológicas e grandes áreas de osso necrótico exposto. A substituição óssea imediata utiliza fibras para enxertos, retalho osteocutâneo escapular ou crista ilíaca para enxertos, estabelecendo assim um resultado estético-funcional excelente (MANZON, ROSSI e FRATTO, 2015). No presente relato foi escolhido como tratamento a ressecção cirúrgica.

Segundo Ribeiro *et al.* (2018) foi possível observar em uma pesquisa realizada as abordagens e os tratamentos para a ORN descritos na literatura nos últimos 11 anos. Nessa comparação de dados, pode-se verificar que a maioria dos estudos abrange a antibioticoterapia (ATB) em particular ou em combinação com outra forma terapêutica, a qual é mais eficiente quando associada com a cirurgia ou com o desbridamento ósseo. A HBO foi analisada em

nove estudos e apresentou conclusões opostas, com as taxas de sucesso variando entre 0% e 100%.

Uma das alternativas de tratamento mais atual é o PENTOCLO. Esse método é bem aceito desde 2005 e as respostas são admiráveis, como pode ser observado no estudo realizado por Delanian, Depondt e Lefaix (2005). Em que todos os 54 pacientes avaliados mostraram-se com uma melhora significativa das lesões em até 36 meses após o diagnóstico. Outros autores, como Oh *et al.* (2009) não alcançaram êxito (0%) no tratamento de pacientes abordados exclusivamente com cirurgia. Enquanto Coletti e Ord (2008) conquistaram 18% e Lee *et al.* (2009) 67% de sucesso. Enquanto alguns autores tiveram sucesso com 65% dos casos, utilizando HBO associada à cirurgia, outros obtiveram sucesso em 91% dos casos. Porém, segundo D'Souza *et al.* (2007) a HBO como terapia isolada ou conciliada com a cirurgia não apresentou resultados diferentes nas estimativas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho consiste em descrever um caso clínico de ORN em região bilateral de mandíbula, onde teve por embasamento científico a pesquisa constante de artigos científicos, entre os anos 2001 a 2019 nas bases de dados do SciELO, PubMed e LILACS. As bases de dados foram consultadas utilizando as palavras chaves de acordo com os descritores em ciência da saúde (DeCS): Mandible, Osteoradionecrosis, Oncological, Radiotherapy, a partir desses termos, foram encontrados casos clínicos, revisão de literatura e pesquisas científicas.

Critérios de inclusão:

- Artigos científicos publicados entre os anos de 2001 a 2019;
- Artigos publicados em revistas internacionais de impacto;
- Apresentar as seguintes variáveis para discussão: diagnóstico, sintomas, características clínicas, fatores de risco e formas de tratamento.

Critérios de exclusão:

- Artigos científicos publicados anteriormente aos anos estipulados nos critérios de inclusão;
- Artigos publicados em revistas sem fator de impacto no meio científico;
- Estudos realizados em animais;
- Estudos laboratoriais experimentais usando antirreabsortivos.

Dos 36 artigos científicos encontrados e selecionados no período entre janeiro e março de 2020, 7 foram do Scielo, 22 do Pubmed e 7 do Lilacs. Além desses artigos, também utilizamos como referência 1 livro de Patologia Oral.

A partir dessa busca, foram coletados informações e dados importantes sobre o tema proposto, para melhor escrever sobre a ORN e o tratamento proposto no referido caso clínico apresentado.

4 RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, P.S.T.M, 57 anos de idade, melanoderma deu entrada no Real Odontologia Sistêmica no Real Hospital Português, causada por lesão pós-radioterapia.

Na avaliação da história médica o paciente se apresentou sem comorbidades significativas na ocasião. Relatou ser tabagista, não elitista, praticante de atividades físicas, com plano alimentar saudável e negou uso de qualquer medicamento. Negou alergia e quaisquer intolerâncias medicamentosas. Relata histórico de tratamento radioterápico e quimioterápico para tratamento de câncer Epidermóide de assoalho de boca.

No exame clínico extraoral, apresentava sinais clínicos de anormalidades com edema em região esquerda. No exame de palpação, notou-se a redução óssea mandibular e o relato de algia à compressão. Ao exame clínico intraoral, o paciente se apresenta desdentado parcial, dificuldade nos movimentos de abertura e fechamento bucal, mucosa alveolar inferior hipercorada, exposição óssea, edema, odor fétido, ausência de sangramento e leve dormência em região posterior. Nota-se também perda óssea horizontal e vertical generalizada e periodontite diagnosticada, além da história recente de exodontia (Figura 1).

Figura 1. Paciente com periodontite generalizada e com limitação de abertura bucal.



Fonte: Arquivo pessoal.

Os dentes se apresentavam com mobilidade e dor à percussão vertical e horizontal. Em seguida, foi realizado teste de sensibilidade e todos os dentes responderam negativamente. Entretanto ao realizar a coleta microbiológica por meio da abertura coronária, verificou-se que as polpas estavam vitais. Houve um padrão de resposta diferente da normalidade. O paciente mostrou-se orientado, cooperativo e sem sinais de déficit neurológico durante todo o tempo dos exames.

A radiografia panorâmica mostrou perda óssea vertical e horizontal moderada, quadro de lesão na região mandibular anterior compatível com necrose óssea e presença de múltiplos sequestros ósseos em região posterior e anterior de mandíbula com radiolucidez difusa e irregular compatível com processo de osteólise. Foi observado uma imagem radiolúcida de limites difusos projetadas sobre a região da sínfise e parassínfise do lado esquerdo se estendendo do dente 35 ao dente 41 e uma imagem radiolúcida de limites difusos projetadas sobre a região edêntula dos pré-molares do lado direito (Figura 2).

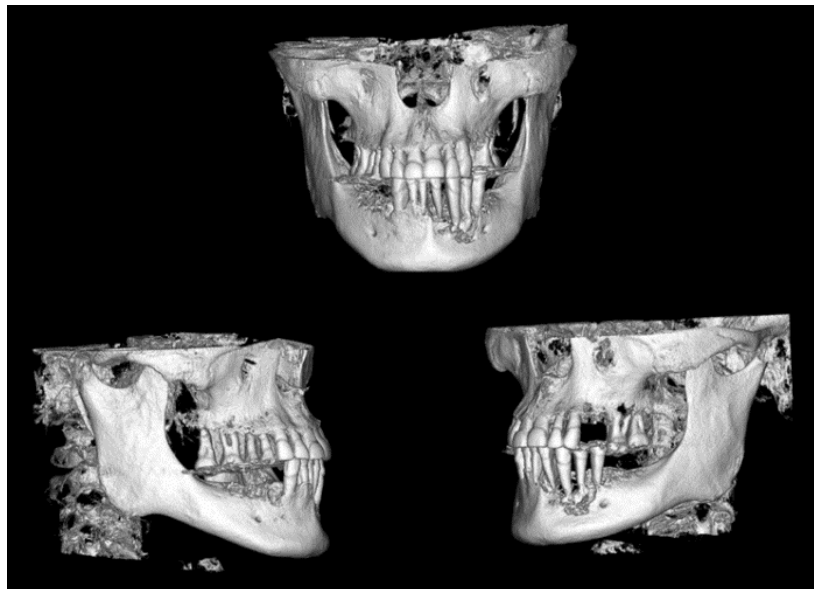
Figura 2. Radiografia Panorâmica dos Maxilares de Diagnóstico.



Fonte: Arquivo pessoal.

Dados obtidos nos exames clínicos e radiográficos foram considerados inconclusivos. Desta forma, solicitou-se a tomografia computadorizada de feixe cônico (CONE BEAM) (Figura 3). Avaliou-se a presença ou extensão da infecção e/ou de outra patologia na mandíbula e maxila.

Figura 3. Avaliação em 3D do paciente após Tomografia Computadorizada.

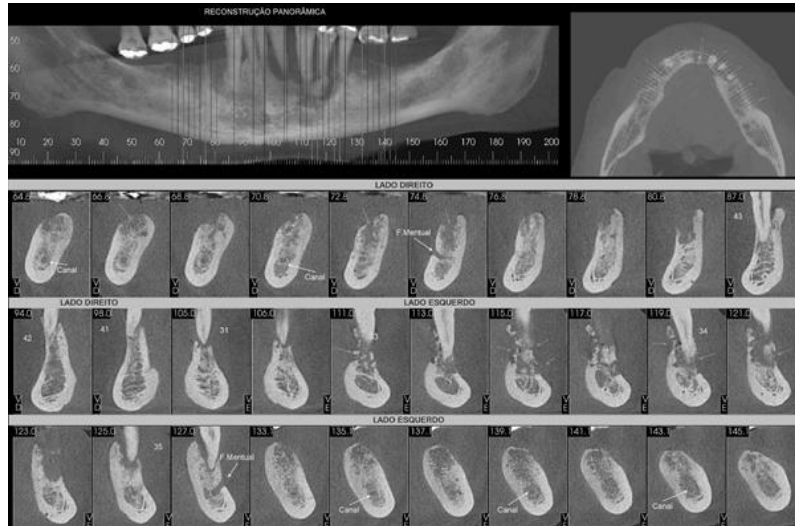


Fonte: Arquivo pessoal.

Nos cortes parassagittais pode-se observar a presença de áreas de fenestrações e sequestros em região mandibular. Foi observado imagens osteolíticas de aspecto difuso irregular que se estendia do dente 35 ao dente 41 e na região edêntula dos dentes 44, 45 e 46. Observou-se presença de menor densidade nas corticais vestibular e lingual do dente 33 e 34.

Após a análise das imagens somados aos aspectos e história da doença, optou-se pela ressecção cirúrgica (Figura 4).

Figura 4. Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico de Diagnóstico.



Fonte: Arquivo pessoal.

Baseado na história odontológica prévia do paciente foi diagnosticado ORN, provavelmente causada pela irradiação gerada durante o tratamento radioterápico somado a presença de bactérias devido a periodontite e exodontia. Com a orientação das imagens tomográficas foi possível planejar o acesso cirúrgico às áreas da mandíbula comprometidas.

Foram solicitados exames laboratoriais pré-operatórios de rotina: hemograma, TP (tempo de protrombina), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada), glicose em jejum, creatinina, fosfatase alcalina e contagem de plaquetas, além de nova avaliação clínica, risco cirúrgico e pré-anestésico.

Para iniciar o procedimento cirúrgico realizou-se antissepsia extra-oral do campo cirúrgico com digluconato de clorexidina a 2% que se trata de um antisséptico químico, com ação antifúngica e bactericida, capaz de eliminar tanto bactérias gram-positivas quanto gram-negativas. Possui também ação bacteriostática, inibindo a proliferação bacteriana. No planejamento cirúrgico, foi realizada intervenção sob anestesia local com articaína a 4% com vasoconstritor (1:100000) que possui alta penetração e difusão tecidual. O acesso cirúrgico intraoral foi feito sobre o rebordo alveolar inferior e descolamento mucoperiósteo, expondo a lesão. Realizou-se debridamento do tecido ósseo necrosado com cinzel cirúrgico e curetagem da lesão até ocorrer sangramento ósseo medular, indicando vitalidade óssea na região. Foi necessário também o uso de broca para aplainar os bordos. Também foi colhido o material

para cultura automatizada do fragmento ósseo e antibiograma (Figura 5).

Figura 5. Resultado da Cultura Automatizada com identificação da bactéria e antibiograma.

CULTURA AUTOMATIZADA, FRAGMENTO OSSEO		Liberado em 15/03/2019 12:19	
Coletado em 28/02/2019 13:38			
Resultado			
Positivo			
1 - Streptococcus anginosus			
Legenda			
S - Sensível			
R - Resistente			
		1	
CEFEPIMA			S
CEFOTAXIMA			S
CEFTRIAXONA			S
CLINDAMICINA			R
CLORANFENICOL			S
ERITROMICINA			R
LINEZOLIDA		0,25	S
PENICILINA G		0,006	S
VANCOMICINA			S

Fonte: Arquivo pessoal.

O fechamento do retalho foi realizado por meio de uma sutura contínua festonada, com fio nylon 5-0. Para o pós-operatório, foram prescritos antibiótico amoxicilina associado ao clavulonato de potássio, analgesia periférica, antisséptico bucale laserterapia (laser de baixa intensidade vermelho e infravermelho), além de orientações quanto aos cuidados pós-cirúrgicos. O paciente não seguiu o protocolo de laser proposto pela equipe.

Ainda, posteriormente o paciente relatou melhoras gradativas na condição funcional do sistema estomatognático, ausência de odor fétido e relatou maior conforto, maior qualidade de vida e de relacionamento social após sete dias. O paciente foi avaliado com 30, 60, 120 e 180 dias após o procedimento cirúrgico (Figura 6).

Figura 6. Radiografia Panorâmica dos Maxilares no Pós-Operatório com 60 dias.



Fonte: Arquivo pessoal.

5 DISCUSSÃO

A radioterapia geralmente ataca a glândula salivar e os vasos sanguíneos, provocando complicações como boca seca, cárie excessiva e osteorradionecrose, preocupando assim os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CHRCANOVIC *et al.*, 2010; OWOSHO *et al.*, 2015). O presente artigo relata um caso clínico de um paciente com carcinoma Epidermóide em assoalho bucal tratado por radioterapia que desenvolveu ORN.

A Osteorradionecrose é uma consequênciapreocupante e de difícil manejo que pode provocar intensas complicações biológicas, sociológicas e psicológicas na qualidade de vida dos pacientes (RIBEIRO *et al.*, 2018). De acordo com a literatura, Ribeiro *et al.* (2018) também afirmam que a região posterior da mandíbula é a área de maior acometimento. Além disso, o osso cortical das regiões pré-molares e retromolares é destacada como a área mais vulnerável a ORN, pois essa região recebe doses mais altas de radiação no decorrer do tratamento contra o câncer devido a sua maior densidade óssea.

Para Moraes *et al.* (2016) apesar da ORN se desenvolver a qualquer momento após a radioterapia, é mais frequentemente ser observado o aparecimento dessa condição patológica nos primeiros anos após a conclusão do tratamento, tendo com um percentual de 70 a 94% dos casos.

Para Manzon, Rossi e Fratto (2015) a inevitável tríade para o desenvolvimento da ORN é: radioterapia, trauma e infecção bacteriana. A radiação também pode propiciar a ocorrência de um processo inflamatório local, ocasionar a morte de osteoblastos e prejudicar o repovoamento de constituintes celulares ósseos (DELANIAN, DEPONDT e LEFAIX, 2005). Esses incidentes originariam um osso fibrótico com um número menor de células vascularizadas.

O diagnóstico é baseado na avaliação da história médica do paciente, na observação do osso exposto e nas investigações radiológicas que geralmente se apresenta com redução da densidade óssea, destruição do córtex, perda de trabeculação do osso esponjoso e, ocasionalmente, fraturas patológicas (MANZON, ROSSI e FRATTO, 2015). Manzano *et al.* (2019) também afirmam que para o diagnóstico é de extrema importância garantir que a recorrência do tumor/metástase, osteonecrose relacionada com medicação, e osteomielite sejam descartadas, já que esses eventos podem ser similares a ORN ou suceder de maneira síncrona. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da ORN, bem como o cuidado na gestão médica, estão sempre indicados. De forma que o diagnóstico prévio e a monitoração das

condições bucais são cruciais para a prevenção e o sucesso do tratamento.

De acordo com Aldunate *et al.* (2001) o quadro clínico mais corriqueiro diagnóstico da ORN são: dor local, trismo, halitose, exposição óssea, drenagem de secreção e fistulização na pele ou na mucosa. Entretanto, o paciente pode não apresentar nenhuma sintomatologia, mas pode tornar-se suspeito caso exista uma região com osso desvitalizado.

Uma vez determinada a causa da ORN, vários tipos de tratamentos podem ser empregados, incluindo orientações de higiene bucal, irrigação com clorexidina 0,12% e o uso de antibióticos (NADELLA *et al.*, 2015), terapias combinadas com antibióticos e corticosteroides, terapia com oxigenação hiperbárica, (DELANIAN, DEPONDT e LEFAIX, 2005; MCLEOD, BATER e BRENNAN, 2010), ultrassom (AMORIM, 2016). Outra opção consiste na utilização dos medicamentos, pentoxifilina e tocoferol, associado ao clodronato (PENTOCLO) (RIBEIRO *et al.*, 2018), debridamento ósseo e ressecção cirúrgica seguida por reconstrução (DELANIAN, DEPONDT e LEFAIX, 2005; MCLEOD, BATER e BRENNAN, 2010).

Cerca de metade dos pacientes que desenvolvem a ORN necessitam de ressecção cirúrgica. Nesse procedimento todos tecidos desvitalizados precisam ser ressecados para que o fornecimento sanguíneo seja intensificado aos tecidos remanescentes. Entretanto, a quantidade de tecido ósseo a ser removida deve ser definida pelo cirurgião, considerando a vitalidade da porção óssea remanescente (SATHASIVAM, DAVIES e BOYD, 2018). No referido caso clínico, além da ressecção, também foram removidos todos os dentes inferiores, já que se tratavam de focos de infecção aguda devido a periodontite. Sabe-se que as infecções tem um papel desencadeante e mantenedor para a ORN (RIBEIRO *et al.*, 2018), portanto devem ser controladas ou removidas.

Os pacientes submetidos ao tratamento de desbridamento cirúrgico (sequestrectomia), são pacientes que apresentam uma área extensa de osso sem vitalidade, que não foi reabsorvido e/ou sequestrado pela indução da angiogênese nos procedimentos mais conservadores. Os pacientes tratados com essa opção terapêutica apresentam melhoras gradativas na condição funcional do sistema estomatognático, ausência de odor fétido e recuperação da qualidade de vida e da situação social. Entretanto, no que se refere às repercussões secundárias ocasionadas pela radioterapia, a prevenção com o tratamento odontológico prévio é a melhor conduta (FIDELIS e SANTOS, 2019).

Para Fidelis e Santos (2019) adotar as medidas adequadas de prevenção é a melhor forma de impedir o desenvolvimento da ORN. A orientação de higiene bucal, profilaxia dentária e fluoroterapia devem receber uma dedicação especial e serem realizadas com

sabedoria no paciente oncológico, para assegurar uma condição de saúde bucal adequada, sem a indicação de interferência cirúrgica no decorrer ou posteriormente a terapia antineoplásica.

É imprescindível que a conduta mais satisfatória para a terapia de pacientes com ORN, em suas diversas particularidades, sempre deve ser abordada por uma equipe multidisciplinar e respeitar a condição de saúde integral do paciente e a relação de risco/benefício (RIBEIRO *et al.*, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ORN é um dos piores efeitos colaterais secundários da RT na região de cabeça e pescoço. Essa condição constitui um grande desafio para o cirurgião oral e maxilofacial. A realização de procedimentos odontológicos necessários previamente à radioterapia é de fundamental importância para a redução dos riscos de incidência da ORN. O diagnóstico dessa patologia é baseado na avaliação da história médica do paciente, na observação do osso exposto e nas investigações radiológicas. Dessa forma, uma avaliação detalhada dos pacientes com diferentes graus de gravidade da doença facilita a seleção das medidas apropriadas de tratamento, considerando o estado de saúde geral do paciente e a relação de risco/benefício. O diagnóstico precoce e o monitoramento das condições bucais são cruciais para a prevenção e o sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALDUNATE, J. L. C. B.; COLTRO, P. S.; BUSNARDO, F. F.; FERREIRA, M. C. Osteorradionecrose na face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 381-387, 2001.
- ALMEIDA, F. C. S.; VACCAREZZA, G. F.; CAZAL, C.; BENEDETTE, A. P. F.; PINTO J. R. D. S.; TAVARES, M. R.; SILVA, D. P.; DURAZZO, M. D. Avaliação Odontológica de Pacientes com Câncer de Boca. **Pesquisa Brasileira Odontopediatria Clínica Integrada**, João Pessoa, v. 04, nº 01, 2004.
- AMORIM, W. D. **Manejo de osteorradionecrose em pacientes oncológicos**. Trabalho de conclusão de curso, Porto Alegre, 2016.
- BORGES, B. S.; VALE, D. A.; AOKI, R.; TRIVINO, T.; FERNANDES, K. S. Atendimento odontológico de paciente submetido à radioterapia em região de cabeça e pescoço: relato de caso clínico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 332-40, 2019.
- CHRCANOVIC, B. R.; REHER, P.; SOUSA, A. A.; HARRIS, M. Osteoradionecrosis of the

jaws—a current overview—part 1. **Oral and maxillofacial surgery**, Belo Horizonte, v. 14, n. 1, p. 3-16, 2010.

COLETTI, D.; ORD, R. A. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, EUA, v. 37, n. 3, p. 215-222, 2008.

DAVID, E. F.; RIBEIRO, C. V.; MACEDO, D. R.; FLORENTINO, A. C. A.; GUEDES, C. C. F. V. Manejo terapêutico e preventivo da osteorradionecrose: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, p. 150, 2016.

DELANIAN, S.; DEPONDY, J.; LEFAIX, J. L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. **Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck**, France, v. 27, n. 2, p. 114-123, 2005.

DOS SANTOS, R.; DALL'MAGRO, A. K.; GIACOBBO, J.; LAUXEN, J. R.; DALL'MAGRO, E. Osteorradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, Rio Grande do Sul, v. 20, n. 2, 2015.

D'SOUZA, J.; GORU, J.; GORU, S.; BROWN, J. VAUGHAN, E. D.; ROGERS, S. N. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Inglaterra, v. 36, n. 9, p. 783-787, 2007.

FIDELIS, C. O. P.; SANTOS, P. B. A. **Osteorradionecrose: formas de tratamentos**. São Paulo, 2019.

GALLEGOS-HERNÁNDEZ, J. F.; REYES-VIVANCO, A.; ARIAS-CEBALLOS, H.; MINAURO-MUÑOZ, G. G.; ORTIZ-MALDONADO, A. L.; GARCÍA-RUIZ, D. I.; HERNÁNDEZ-SANJUÁN, M. Mandibular osteoradionecrosis (ORN) as a side effect of head and neck cancer treatment: Factors that induce it. **Gaceta medica de Mexico**, México, v. 152, n. 6, p. 730-733, 2016.

GOYAL, S.; MOHANTI, B. K. Bilateral mandibular fracture related to osteoradionecrosis. **Indian journal of dentistry**, India, v. 6, n. 2, p. 107, 2015.

KOGA, D. H.; SALVAJOLI, J. V.; KOWALSKI, L. P.; NISHIMOTO, I. N.; ALVES, F. A. Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, São Paulo, v. 105, n. 5, p. e1-e6, 2008.

KUHNT, T.; STANG, A.; WIENKE, A.; VORDERMAK, D.; SCHWEYEN, R.; HEY, J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. **Radiation Oncology**, Alemanha, v. 11, n. 1, p. 101, 2016.

LEE, I. J.; KOOM, W. S.; LEE, C. G.; KIM, Y. B.; YOO, S. W.; KEUM, K. C.; KIM, G. E.; CHOI, E. C.; CHA, I. H. Risk factors and dose–effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, Coreia do Sul, v. 75, n. 4, p. 1084-1091, 2009.

- LYONS, A.; GHAZALI, N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. **British Journal of oral and maxillofacial surgery**, Londres, v. 46, n. 8, p. 653-660, 2008.
- MANZANO, B. R.; SANTAELLA, N. G.; OLIVEIRA, M. A.; RUBIRA, C. M. F.; SANTOS, P. S. S. Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 21-28, 2019.
- MANZON, L.; ROSSI, E.; FRATTO, G. Management of osteonecrosis of the jaws induced by radiotherapy in oncological patients: preliminary results. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Italia, v. 19, n. 2, p. 194-200, 2015.
- MCGOWAN, K.; IVANOVSKI, S.; ACTON, C. Osteonecrosis of the jaws: a 14-year retrospective survey of hospital admissions. **Australian dental journal**, Australia, v. 63, n. 2, p. 202-207, 2018.
- MCLEOD, N. M.; BATER, M. C.; BRENNAN, P. A. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Reino Unido, v. 48, n. 4, p. 301-304, 2010.
- MITSIMPONAS, K. T.; MOEBIUS, P.; AMANN, K.; STOCKMANN, P.; SCHLEGEL, A.; NEUKAM, F. W.; WEHRHAN, F. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. **International journal of clinical and experimental pathology**, Alemanha, v. 7, n. 2, p. 496, 2014.
- MONNIER, Y.; BROOME, B.; BETZ, M.; BOUFERRACHE, K.; OZSAHIN, M.; JAQUES, B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery**, Sup. 144, n. 5, p. 726-732, 2011.
- MORAES, P. C.; THOMAZ, L. A.; SILVA, M. B. F.; JUNQUEIRA, J. L. C.; TEIXEIRA, R. G. Successful in a conservative treatment of osteoradionecrosis of the jaw: a case report and review of literature. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, São Paulo, v. 64, n. 2, p. 212-218, 2016.
- NADELLA, K. R.; KODALI, R. M.; GUTTIKONDA, L. K.; JONNALAGADDA, A. Osteoradionecrosis of the jaws: clinico-therapeutic management: a literature review and update. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, India, v. 14, n. 4, p. 891-901, 2015.
- NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. Patologia oral e maxillofacial. **Editora Elsevier**, Ed. 4, 2016, Rio de Janeiro.
- OH, H. K.; CHAMBERS, M.S.; MARTIN, J. W.; LIM, H. J.; PARK, H. J. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, Coreia do Sul, v. 67, n. 7, p. 1378-1386, 2009.
- OWOSHO, A. A.; KADEMPOUR, A.; YOM, S. K.; RANDAZZO, J.; TSAI, C. L.; LEE, N. Y.; SHAHA, A. R.; HURYIN, J. M.; ESTILO, C. L. Radiographic osteoradionecrosis of the

jaw with intact mucosa: Proposal of clinical guidelines for early identification of this condition. **Oral oncology**, Nova York, v. 51, n. 12, p. e93, 2015.

PEREIRA, I. F.; FIRMINO, R. T.; MEIRA, H. C.; VASCONCELOS, B. C. E.; NORONHA, V. R. A. S.; SANTOS, V. R. Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, Belo Horizonte, v. 23, n. 6, p. e633, 2018.

RAGUSE, J. D.; HOSSAMO, J.; TINHOFER, I.; HOFFMEISTER, B.; BUDACH, V.; JAMIL, B.; JOHRENS, K.; THIEME, N.; DOLL, C.; NAHLES, S.; HARTWIG, S. T.; STROMBERGER, C. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, Alemanha, v. 121, n. 3, p. 215-221. e1, 2016.

RIBEIRO, G. H.; CHRUN, E. S.; DUTRA, K. L.; DANIEL, F. I.; GRANDO, L. J. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, Santa Catarina, v. 84, n. 1, p. 102-108, 2018.

RIBEIRO, G. H.; MINAMISAKO, M. C.; RATH, I. B. S.; SANTOS, A. M. B.; SIMÕES, A.; PEREIRA, K. C. R.; GRANDO, L. J. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Applied Oral Science**, Santa Catarina, v. 26, 2018.

RIVELLI, T. G.; MAK, M.; MARTINS, R. E.; SILVA, V. T. D. C.; CASTRO JÚNIOR, G. Cisplatin based chemoradiation late toxicities in head and neck squamous cell carcinoma patients. **Discovery medicine**, São Paulo, v. 20, n. 108, p. 57-66, 2015.

ROBARD, L.; LOUIS, M. Y.; BLANCHARD, D.; BABIN, E.; DELANIAN, S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. **European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases**, França, v. 131, n. 6, p. 333-338, 2014.

SATHASIVAM, H. P.; DAVIES, G. R.; BOYD, N. M.; Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. **Head & neck**, Malásia, v. 40, n. 1, p. 46-54, 2018.

SILVESTRE, F. J.; MARTÍNEZ, I. S.; BAUTISTA, D.; RANGIL, J. S. Clinical study of hemodynamic changes during extraction in controlled hypertensive patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Espanha, v. 16, n. 3, p. e354-8, 2011.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de expressar meus agradecimentos a Deus, porque Dele, por Ele, e para Ele são todas as coisas. Sem a sua graça não teria conquistado mais essa vitória. Gratidão também a toda minha família, em especial a minha Mãe, mulher de fibra e coragem, por ter abdicado de tantas obrigações em prol dos meus estudos, a minha irmã, por sempre me motivar e incentivar a lutar cada dia mais. Também gostaria de agradecer aos

verdadeiros amigos que caminharam junto comigo na graduação, pois sem o companherismo, amizade e partilha, o caminho não teria se tornado mais leve. Por fim, agradeço aos professores por todo o conhecimento transmitido ao longo desses 5 anos e em particular a Professora e minha orientadora Kaline Romeiro, por toda a disposição, paciência e dedicação para o meu crescimento profissional.