



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – PPGFARMA**

SUSIANE SILVA DE SOUSA

**A OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DE
MANDÍBULA INDUZIDA PELOS BISFOSFONATOS:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Salvador
2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

Sousa, Susiane Silva de

A ozonioterapia no tratamento da osteonecrose de mandíbula
induzida pelos bisfosfonatos: uma revisão integrativa / Susiane Silva de
Sousa. - Valença, 2021.

57 fls : il.

Orientador(a): Prof^o. Dr. Bruno Antônio Veloso Cerqueira.

Coorientador(a): Prof^o. Dr. Antônio Marcio Teixeira Marchionni.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da
Bahia. Departamento de Educação. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA,

1.Ozônio (terapia). 2.Ozônio - Eficiência. 3.Osteonecrose -
Tratamento. 4.Bisfosfonatos - Medicamentos .

CDD: 615

FOLHA DE APROVAÇÃO
"A OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DE MANDÍBULA
INDUZIDA PELOS BISFOSFONATOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA"

SUSIANE SILVA DE SOUSA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 30 de setembro de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


Professor(a) Dr.(a) BRUNO ANTONIO VELOSO CERQUEIRA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Patologia Humana
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ BA


Professor(a) Dr.(a) ANTÔNIO MARCIO TEIXEIRA MARCHIONNI
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP
Doutorado em ODONTOLOGIA
Universidade Federal da Bahia - UFBA


Professor(a) Dr.(a) ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia - UFBA


Professor(a) Dr.(a) ALENA RIBEIRO ALVES PEIXOTO MEDRADO
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP
Doutorado em Patologia Humana
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Dedico este trabalho a todos meus mestres, às Instituições de Ensino Superior, à minha família, aos amigos e a toda ciência pelo desafio diário lançado a cada capítulo desenvolvido.

AGRADECIMENTOS

Escrever é uma arte árdua, mas quando se tem uma família unida em amor, estaremos sempre fortes e seguros para aceitar todos os desafios. Não foi fácil chegar até aqui e perceber o tamanho do aprendizado adquirido nesta academia com cada um dos mestres.

A Deus, sempre pelo amor e pela força emanada sobre mim. À minha irmã, pelas orações e pela força tecida a todos os instantes.

À minha companheira, que, desde o momento em que surgiu este desafio, nunca desanimou, pelo contrário, encheu-me de amor e força, e caminhou junto a cada fase deste trabalho, a cada lágrima derramada.

Aos professores e amigos que acreditam na minha capacidade. Dedico-lhes a minha felicidade de poder dividir e repassar todos os meus conhecimentos até aqui adquiridos.

Aos meus colegas, por caminharem sempre juntos em busca do conhecimento, contribuindo e tentando sempre acertar.

RESUMO

SOUSA, Susiane Silva de. **A Ozonioterapia no Tratamento da Osteonecrose de Mandíbula Induzida Pelos Bisfosfonatos**: uma revisão integrativa. 2021. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, 2021.

O grupo de medicamentos bisfosfonatos (BP) é indicado para o tratamento da osteoporose, osteopenia, doença de Paget, sólidos metastáticos e do mieloma múltiplo. A osteonecrose dos maxilares é uma das reações adversas ao uso desses fármacos, e mais frequente em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos invasivos com uso prolongado desses fármacos. A ozonioterapia tem demonstrado ser uma terapia preventiva e terapêutica em portadores de feridas crônicas. O objetivo deste trabalho foi discutir a eficiência do ozônio como uma terapia integrativa ou complementar no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida pelos BP. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura que compreendeu artigos publicados nas bases de dados bvs (*medline and lilacs*), *capas*, *pubmed*, *scielo* e *cochrane library* nos idiomas inglês e português entre os anos de 2000 a 2020. Quarenta e dois artigos selecionados, mas apenas 08 foram contemplados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão delineados para esta revisão. Dentro dos critérios de inclusão, foram selecionados artigos correlacionados a palavra “ozônio” na terapêutica complementar. Nas exclusões, todos aqueles que não tivessem correlação com o ozônio medicinal na patologia da osteonecrose maxilares foram excluídos. Os resultados sugerem a ozonioterapia como alternativa promissora para os casos de osteonecrose induzida pelo BP. Recomendam-se mais estudos robustos e adicionais para estabelecer protocolos de administração e posologias específicas.

Palavras-chave: Osteonecrose. Ozonioterapia. Terapia. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

SOUSA, Susiane Silva de. **Ozone Therapy in the Treatment of Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw**: an integrative review. 2021. 60 s. Dissertation (Master in Pharmaceutical Sciences) – Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, 2021.

The bisphosphonate (BP) group of drugs is indicated for the treatment of osteoporosis, osteopenia, Paget's disease, metastatic solids, and multiple myeloma. Osteonecrosis of the jaws is one of the adverse reactions to the use of these drugs, and more frequent in patients undergoing invasive dental procedures with prolonged use of these drugs. Ozone therapy has been shown to be a preventive and therapeutic therapy for patients with chronic wounds. The objective of this work was to discuss the efficiency of ozone as an integrative or complementary therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaw induced by BP. An integrative literature review was carried out, comprising articles published in bvs (medline and lilacs), capes, pubmed, scielo and cochrane library databases in English and Portuguese between 2000 and 2020. in a total of 42 selected articles, only 08 were covered according to the inclusion and exclusion criteria outlined for this review. As for the exclusions, all those who had no correlation with medicinal ozone in the pathology of osteonecrosis in the jaw were excluded. The results suggest ozone therapy as a promising alternative for cases of osteonecrosis induced by the BP. More robust and additional studies are recommended to establish specific administration protocols and dosages.

Keywords: Osteonecrosis. Ozone therapy. Therapy. Bisphosphonates.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo de remodelação óssea	18
Figura 2	Ativação dos Osteoclastos e Reabsorção Óssea.	19
Figura 3	Fórmula do Bisfosfonato x Pirofosfato.	23
Figura 4	Critérios Clínicos da Osteonecrose.	24
Figura A	Sintomática.	24
Figura B	Assintomática.	24
Figura 5	Critérios Complementares Radiográficos.	25
Figura 5	Critérios Complementares Radiográficos.	25
Figura A	Panorâmica.	25
Figura B	Tomografia Computadorizada.	25
Figura 6	Formação da Molécula de Ozônio.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Bisfosfonatos comercialmente disponíveis no Brasil	21
Tabela 2	Busca com descritores sem filtro (Português)	31
Tabela 3	Busca com descritores sem filtro (Inglês)	32
Tabela 4	Inclusão e exclusão de artigos com filtro	33
Tabela 5	Critérios de inclusão e Exclusão.	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASBMR	Sociedade Americana para Pesquisa Óssea e Mineral
ATP	Adenosina trifosfato
BP	Bisfosfonato
BMP	Proteína morfológica do osso
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia da Saúde
BRONJ	Osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CTX	C-telepeptídeo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERO	Espécies reativas de oxigênio
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JOMS	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
MRONJ	Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos
MS	Ministério da Saúde
OHB	Oxigenação hiperbárica
OM	Osteonecrose mandibular
OMIB	Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos
ONJ	Osteonecrose de mandíbula
POL	Produtos oxidantes de lipídios
PPGFARMA	Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Ciências Farmacêuticas

RANK-L	Ligante receptor do fator de ativação nuclear kappa-B
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécie reativa do oxigênio
RP	Radiografia panorâmica
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
VEGF	Receptor celular de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVOS	17
3.1	GERAL	17
3.2	ESPECÍFICOS	17
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
4.1	FISIOLOGIA ÓSSEA	18
4.2	BISFOSFONATOS ORAIS E ENDOVENOSOS	20
4.3	OSTEONECROSE	24
4.4	OZONIOTERAPIA	26
4.4.1	A química e o mecanismo do ozônio medicinal	27
4.4.2	Contraindicações do ozônio medicinal	29
4.4.3	Modulações imune oxidativa e ósseas	29
5	MATERIAIS E MÉTODOS	30
5.1	TIPO DE PESQUISA	30
5.2	COLETA DE DADOS	30
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	32
6	RESULTADOS	33
7	DISCUSSÃO	36
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A – ARTIGO INTITULADO “CHALLENGES OF AN UNUSUAL OSTEORADIONECROSIS OF THE JAWS: CASE REPORT”, PUBLICADO NA REVISTA RESEARCH, SOCIETY AND	

DEVELOPMENT 47

1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo está em constante atividade homeostática, influenciado por fatores hormonais, locais, comportamentais e ambientais. Dentre os fármacos moduladores, estão os bisfosfonatos (BP), segundo Sampaio, Veloso e Barbosa (2010), que constituem estratégias terapêutica relevantes.

Em meados do século XIX, foi iniciada na Alemanha a síntese dos bisfosfonatos, classe de medicamentos com ação na homeostase óssea, síntese de matriz orgânica e modulação da reabsorção óssea. Os BP atuam na redução da reabsorção óssea, no aumento da atividade osteoblástica, na promoção do apoptose dos osteoclastos e na inibição da solubilização da hidroxiapatita (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010). Segundo Ribeiro e colaboradores (2018), as propriedades antiangiogênicas também presentes são moduladas pela diminuição dos níveis circulantes do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

A osteonecrose consiste em um processo inflamatório degenerativo associado a lesões vasculares, a um baixo fluxo sanguíneo, à redução da oferta de oxigênio e de micronutrientes. Os primeiros casos relatados da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMIB) estão descritos a partir de 2003 em pacientes diagnosticados e em tratamento para neoplasias e nas metástases ósseas (SACCO *et al.*, 2019). A osteonecrose maxilar (OM) pode ser diagnosticada pela detecção da necrose óssea na região maxilofacial em pacientes em uso de BP, na ausência de histórico de radioterapia local ou de lesão metastática nos maxilares. A presença de dor, disgeusia, odor fétido e trismo facilitam o diagnóstico (YAROM, 2019).

A terapêutica da OMIB está dividida em condutas conservadoras e cirúrgicas, abordagens protocoladas em *guidelines* ou *offlabel*. A antibioticoterapia e as intervenções cirúrgicas estão como a base atual para aqueles pacientes, entretanto a laserterapia, o uso de plasma rico em plaquetas, a oxigenação hiperbárica (OHB) e a ozonioterapia são as principais modalidades alternativas (FERREIRA JÚNIOR *et al.*, 2021). Rollason e colaboradores (2016) não observaram diferenças entre as condutas cirúrgicas em associação com a profilaxia e o tratamento medicamentoso, quando comparadas à laserterapia e às oxigenoterapias em pacientes com OM.

Esta revisão propõe uma abordagem sobre a efetividades da ozonioterapia na terapêutica da osteonecrose de mandíbula, aspectos fisiopatológicos associados e correlação com protocolos vigentes na literatura.

2 JUSTIFICATIVA

A osteonecrose é conceitualmente definida como uma exposição óssea maxilar ou mandibular em lesões gengivais que não se regeneram. É uma reação adversa ao uso prolongado do bisfosfonato desde que o paciente não esteja em tratamento de radioterapia e, manifestada clinicamente, após procedimentos invasivos odontológicos (extrações dentárias, implantes, cirurgias periodontais, biópsias). Os BP são fármacos antirreabsortivos empregados no tratamento de discrasias ósseas, como osteoporose, osteopenia, displasia fibrosa, osteogênese imperfeita e artrite reumatóide e alguns tipos de cânceres (mama, pulmão, próstata etc.). A classe dos BP é utilizada em larga escala com devido acompanhamento multidisciplinar. Nesses casos, intervenções conservadoras são recomendadas, mas os resultados da literatura são controversos e nem sempre efetivos. As doenças crônicas no Brasil não transmissíveis são desafiadoras para a saúde pública. Dentre as principais estão as cardiovasculares, neoplasias, diabetes mellitus e as doenças respiratórias, que respondem por 70% dos óbitos. Em torno de 15 milhões de pessoas entre 30 e 69 anos são diagnosticados. As doenças musculoesqueléticas e neuropsiquiátricas correspondem a 24% das doenças que mais incapacitam segundo a OMS em 2018. Em particular, a osteoporose representou um custo/anual de 310 milhões de dólares, equivale aproximadamente a 1,2 bilhões de reais (um bilhão e duzentos milhões de reais). Para a Sociedade Americana para Pesquisa Óssea e Mineral (ASBMR), a prevalência da OMIB em pacientes oncológicos varia entre 1% e 15% e, para os pacientes em tratamento para osteoporose, a prevalência variou entre 0,001% a 0,01% (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018). A OM, portanto, pode se tornar um problema de saúde pública, sendo necessária a busca de abordagens terapêuticas mais robustas.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Discutir a ozonioterapia na prevenção e no tratamento das OMIB.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a efetividade e segurança da ozonioterapia no tratamento da OM;
- Discutir os mecanismos fisiopatológicos do ozônio como na intervenção complementar;
- Associar os desfechos da ozonioterapia no contexto da osteonecrose com os protocolos atuais terapêuticos.

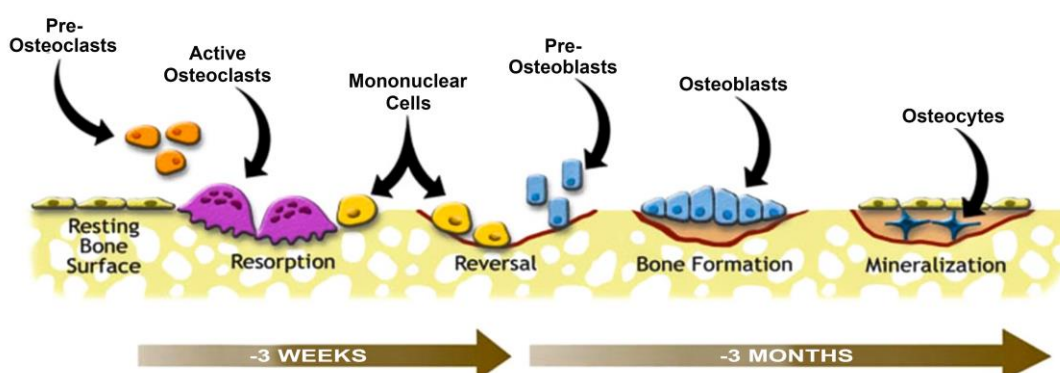
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 FISIOLOGIA ÓSSEA

Os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos são elementos estruturais e funcionais do tecido ósseo, agem na síntese e catálise, além de estarem envolvidos na homeostase hormonal induzida com envolvimento localizado e sistêmico. Toda matriz osteóide e a síntese do tecido ósseo são realizadas pelos osteoblastos. Essas células sofrem diferenciação e passam a ser denominadas osteócitos, as quais atuam funcionalmente como pilares para a manutenção da matriz mineral (SARKO, 2005).

O desequilíbrio e a consequente injúria óssea são posteriori pelo rearranjo e pela formação tecidual, fases essas associadas à inflamação, à necrose do tecido ósseo, à proliferação celular, a renovação da matriz e, por fim, à remodelação (Figura 1), ainda marcada pela desorganização durante o processo cicatricial. (AMADEI, 2006).

Figura 1 – Ciclo de remodelação óssea

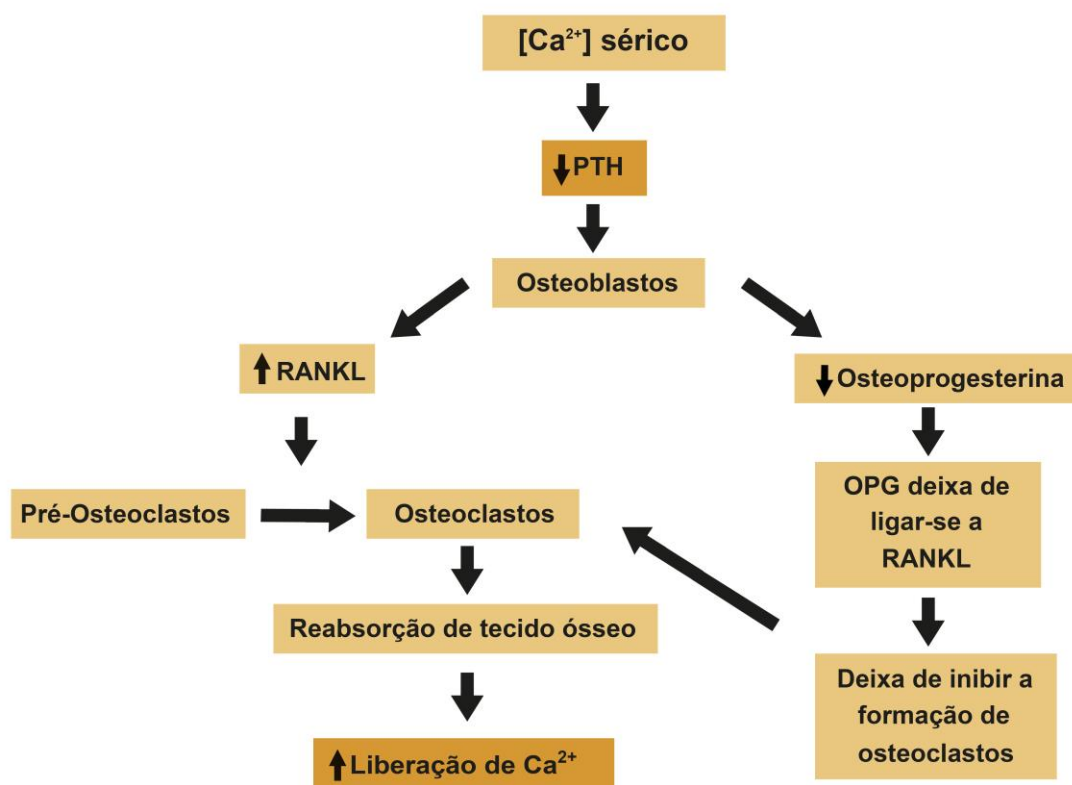


Fonte: Fonte: Marx (2011), adaptado por Fiorelli (2016).

A degradação óssea e a dissolução da matriz mineral fazem parte do sistema funcional dos osteoclastos, os quais se originam de células indiferenciadas do mesênquima medular, circulando como células mononucleares, com posterior fusão citoplasmática e, em seguida, passam a compor a matriz formada por células gigantes multinucleadas, como denominação (MARX, 2011). Os osteoclastos reabsorvem o tecido ósseo após estímulo do paratormônio (*PTH*) e ao receptor

ativador *kappa*-B. Ainda segundo o autor, aqueles osteoclastos atuam no microambiente secretando ácido clorídrico na matriz, o que resulta na desmineralização e na desagregação do componente orgânico pela ação da enzima collagenase, conforme a Figura 2 (STEFANI, 2018).

Figura 2 – Ativação dos Osteoclastos e Reabsorção Óssea



Fonte: Stefani (2018).

A ação osteoclástica, no microambiente, em resposta ao estímulo hormonal e ao balanço plasmático catiônico/aniônico, precipita a biossíntese de constituintes da matriz óssea como as proteínas morfológicas do osso (BMP) sob influência da insulina ligada ao fator de crescimento 1 e 2 (do inglês *insulin-like growth factor-1* e *insulin-like growth factor-2*). Todas essas proteínas, em ambiente ácido, promovem a diferenciação local das células-tronco em osteoblastos, resultando em um ambiente de proliferação e diferenciação celular, formador de matriz e responsável pela gênese óssea.

4.2 BISFOSFONATOS ORAIS E ENDOVENOSOS

Os BP são considerados medicamentos antirreabsortivos com atuação na prevenção e terapêutica da osteoporose, da osteogênese imperfeita, da displasia fibrosa, da doença de Paget, do mieloma múltiplo, das neoplasias malignas metastática e dos cânceres de mama e de próstata (MARX, 2011; MILANI *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2008). De acordo com Sampaio, Veloso e Barbosa (2010), esses fármacos podem inclusive atuar em algumas neoplasias reduzindo a chance de metástase óssea, além de reduzir a osteoporose como evento adverso após quimioterapia em alguns casos de câncer de mama, além de indicação assertiva para os casos de osteogênese imperfeita. Para os mesmos, a via de administração dos bisfosfonatos está associada a condutas específicas. Para aqueles com administração oral, as terapias direcionadas para osteoporose e da osteopenia são indicadas, enquanto os venosos estão indicados para as demais condutas.

Ao historiar, hoje, essa classe de medicamentos associados às discrasias ósseas, é salutar voltar a 1990 com a introdução do pamidronato como via de administração intravenosa. Os efeitos adversos podem ser observados diretamente no sítio de infusão, além da resposta inflamatória sistêmica, da fadiga, da artralgia, da mialgia e da dor óssea. Os pacientes podem apresentar também náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e esofagite em determinados sítios (MENUCCI NETO *et al.*, 2011).

Os primeiros relatos de osteonecrose, associados aos BP por via endovenosa, foram descritos em 2003, através de Marx (2011), o qual apresentou 36 casos de osteonecrose avascular, sendo 29 na mandíbula, 5 na maxila e 2 casos em ambos os maxilares, em pacientes com doenças metastáticas. Na doença de Paget e na osteoporose, em 2005, a Novartis informa o risco desses fármacos por via oral e a chance do desenvolvimento da osteonecrose (KAPTAN; KAZANDAG; ISERI, 2013; MENUCCI NETO *et al.*, 2011).

Segundo Melo, Certetich e Bordini (2011) os BP apresentam dosagem e potências variadas, as quais são diretamente proporcionais ao risco da osteonecrose. A Tabela 1 elenca os principais fármacos da classe dos BP, a dosagem, a presença de nitrogênio, a potência relativa e as indicações.

Tabela 1 – Bifosfonatos comercialmente disponíveis no Brasil

BISFOSFONATOS	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE	PRESENÇA DE NITROGÊNIO	PPOTENCIA RELATIVA	INDICAÇÕES
ETIDRONATO	DIDRONEL ®	ORAL	300-750 mg/dia, durante 6 meses	NÃO	1	DOENÇA DE PAGET
CLODRONATO	BONEFOS ®, LORON ® OSTEC ®	INTRAVENOSO, ORAL	1600 A 3200 mg (oral) 300 mg (1 ampola 5m ml – por 7 dias)	NÃO	10	HIPERCALCEMIA VINCULADA À MALIGNIDADE MIELOMA MÚLTIPLO
TILODRONATO	SKELID ® / Sanofi - aventis®	ORAL, INTRAVENOSO	400 mg/dia, durante 3 meses	NÃO	50	DOENÇA DE PAGET
ALEDRONATO	FOSAMAX ® / Merck®	ORAL	10 mg/dia, 70 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
RESIDRONATO OU RISEDRONATO	RISEDROSS ®, ACTONEL ®, Procter® and Gamble®	ORAL	5 mg/dia, 35 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
IBANDRONATO	BONDRONATO ®, BONIVA ®, Roche®	ORAL	2,5 mg/dia, 150 mg/mês	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
PAMIDRONATO	ARELIA ®, Novartis®	INTRAVENOSO	90 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	1000-5000	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	ZOMETA ®, Norvartis	INTRAVENOSO	4 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	10000+	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	RECLAST®, NORVARTIS®	INTRAVENOSO	5 mg/ano	SIM	10000+	OSTEOPOROSE
MERIDRONATO	NERIXIA ®	ORAL	*	*	*	*
OLPADRONATO	OLPA ®	ORAL INTRAVENOSO	*	*	*	*

BISFOSFONATOS	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE	PRESENÇA DE NITROGÊNIO	PPOT ENCIA RELATIVA	INDICAÇÕES
ETIDRONATO	DIDRONEL ®	ORAL	300-750 mg/dia, durante 6 meses	NÃO	1	DOENÇA DE PAGET
CLODRONATO	BONEFOS ®, LORON ® OSTEC ®	INTRAVENOSO, ORAL	1600 A 3200 mg (oral) 300 mg (1 ampola 5m ml – por 7 dias)	NÃO	10	HIPERCALCEMIA VINCULADA À MALIGNIDADE MIELOMA MÚLTIPLO
TILODRONATO	SKELID ® / Sanofi - aventis®	ORAL, INTRAVENOSO	400 mg/dia, durante 3 meses	NÃO	50	DOENÇA DE PAGET
ALEDRONATO	FOSAMAX ® / Merck®	ORAL	10 mg/dia, 70 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
RESIDRONATO OU RISEDRONATO	RISEDROSS ®, ACTONEL ®, Procter® and Gamble®	ORAL	5 mg/dia, 35 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
IBANDRONATO	BONDRONATO ®, BONIVA ®, Roche®	ORAL	2,5 mg/dia, 150 mg/mês	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
PAMIDRONATO	ARELIA ®, Novartis®	INTRAVENOSO	90 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	1000-5000	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	ZOMETA ®, Norvartis	INTRAVENOSO	4 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	10000+	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	RECLAST®, NORVARTIS®	INTRAVENOSO	5 mg/ano	SIM	10000+	OSTEOPOROSE
MERIDRONATO	NERIXIA ®	ORAL	*	*	*	*
OLPADRONATO	OLPA ®	ORAL INTRAVENOSO	*	*	*	*

BISFOSFONATOS	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE	PRESEÇA DE NITROGÊNIO	PPOT ENCIA RELATIVA	INDICAÇÕES
ETIDRONATO	DIDRONEL ®	ORAL	300-750 mg/dia, durante 6 meses	NÃO	1	DOENÇA DE PAGET
CLODRONATO	BONEFOS ®, LORON ® OSTEC ®	INTRAVENOSO, ORAL	1600 A 3200 mg (oral) 300 mg (1 ampola 5m ml – por 7 dias)	NÃO	10	HIPERCALCEMIA VINCULADA À MALIGNIDADE MIELOMA MÚLTIPLO
TILODRONATO	SKELID ® / Sanofi - aventis®	ORAL, INTRAVENOSO	400 mg/dia, durante 3 meses	NÃO	50	DOENÇA DE PAGET
ALEDRONATO	FOSAMAX ® / Merck®	ORAL	10 mg/dia, 70 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
RESIDRONATO OU RISEDRONATO	RISEDROSS ®, ACTONEL ®, Procter® and Gamble®	ORAL	5 mg/dia, 35 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
IBANDRONATO	BONDRONATO ®, BONIVA ®, Roche®	ORAL	2,5 mg/dia, 150 mg/mês	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
PAMIDRONATO	AREDIA ®, Novartis®	INTRAVENOSO	90 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	1000-5000	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	ZOMETA ®, Norvartis	INTRAVENOSO	4 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	10000+	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	RECLAST®, NORVARTIS®	INTRAVENOSO	5 mg/ano	SIM	10000+	OSTEOPOROSE
MERIDRONATO	NERIXIA ®	ORAL	*	*	*	*
OLPADRONATO	OLPA ®	ORAL INTRAVENOSO	*	*	*	*
BISFOSFONATOS	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE	PRESEÇA DE NITROGÊNIO	PPOT ENCIA RELATIVA	INDICAÇÕES
ETIDRONATO	DIDRONEL ®	ORAL	300-750 mg/dia, durante 6 meses	NÃO	1	DOENÇA DE PAGET
CLODRONATO	BONEFOS ®, LORON ® OSTEC ®	INTRAVENOSO, ORAL	1600 A 3200 mg (oral) 300 mg (1 ampola 5m ml – por 7 dias)	NÃO	10	HIPERCALCEMIA VINCULADA À MALIGNIDADE MIELOMA MÚLTIPLO
TILODRONATO	SKELID ® / Sanofi - aventis®	ORAL, INTRAVENOSO	400 mg/dia, durante 3 meses	NÃO	50	DOENÇA DE PAGET
ALEDRONATO	FOSAMAX ® / Merck®	ORAL	10 mg/dia, 70 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
RESIDRONATO OU RISEDRONATO	RISEDROSS ®, ACTONEL ®, Procter® and Gamble®	ORAL	5 mg/dia, 35 mg/por semana	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
IBANDRONATO	BONDRONATO ®, BONIVA ®, Roche®	ORAL	2,5 mg/dia, 150 mg/mês	SIM	1000	OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA
PAMIDRONATO	AREDIA ®, Novartis®	INTRAVENOSO	90 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	1000-5000	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	ZOMETA ®, Norvartis	INTRAVENOSO	4 mg a cada 3 a 4 semanas	SIM	10000+	METÁSTASE ÓSSEA
ZOLEDRONATO	RECLAST®, NORVARTIS®	INTRAVENOSO	5 mg/ano	SIM	10000+	OSTEOPOROSE
MERIDRONATO	NERIXIA ®	ORAL	*	*	*	*
OLPADRONATO	OLPA ®	ORAL INTRAVENOSO	*	*	*	*

Fonte: Marx (2011), adaptado por Vilela-Carvalho e colaboradores (2018).

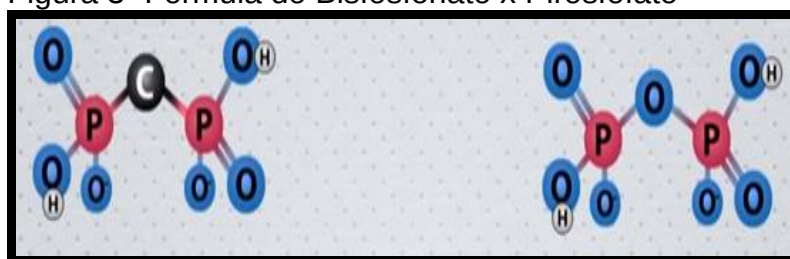
O etinodrato (Didronel®) e o tiludronato (Skelid®) são considerados fármacos com menor potência terapêutica, sendo as prescrições limitadas à doença de Paget. Menuci Neto e colaboradores (2011) referem a ausência de relatos de OMIB. Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil, 2013), aqueles medicamentos não são comercializados no mercado nacional, entretanto pacientes com diagnóstico de osteopenia e osteoporose são tratados com alendronato, residronato e ibandronato, fármacos com potência similar e possível associação com eventos de OM (MARX, 2011; VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

O BP é análogo químico do pirofosfato e este tem grande facilidade de dissociação devido à substituição pelo oxigênio. Aquele pode conter na sua formulação, a presença do nitrogênio ou não, conferindo a ele uma maior potencia quando associado.

Ao contrário do pirofosfato, o BP possui grande afinidade pelo osso e, é resistente a hidrólise, se acumulando na matriz óssea. A sua meia vida é de aproximadamente 11 anos neste tecido, participando diretamente na remodelação óssea e, em sítio de tumores ósseos (MARX, 2011).

O mecanismo de ação dos BP é: a redução da reabsorção óssea, aumento da atividade osteoblástica, promoção da apoptose dos osteoclastos e inibição da quebra da hidroxiapatita (SAMPAIO, 2011).

Figura 3- Fórmula do Bisfosfonato x Pirofosfato



Fonte: Marx, 2011

A utilização do BP tem o intuito de melhorar potencialmente a qualidade de vida dos pacientes deste fármaco no que tange a redução da reabsorção óssea. A sua prescrição é indicada pelos médicos por conta da sua eficiência contra perda óssea generalizada. Esta ação requer cuidados e acompanhamento multiprofissional tanto no seu uso oral como no intravenoso. A diminuição dos casos de osteonecrose será diretamente proporcional às devidas medidas preventiva, quando adotadas.

4.3 OSTEONECROSE

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares é caracterizada pela exposição óssea por um período superior a oito semanas, por etiologia diversa como, por exemplo, fístulas intra ou extrabucal na região maxilofacial. Esse critério temporal deve estar associado a tratamento em curso ou prévio com um agente modificador do osso (do inglês *bone-modifying agents*, BMA) ou inibidor angiogênico, sem história de radioterapia ou doença metastática (YARON *et al.*, (2019).

A osteonecrose pode ser clínica ou subclínica, sendo a presença de sinais e sintomas balizadores do diagnóstico, conforme a figura A e B (abaixo). O diagnóstico deve estar pautado na associação dos sinais e dos sintomas e em exames de imagem e histopatológicos. Na fase inicial da osteonecrose, as manifestações são brandas, seguidas da exposição óssea inicial com rugosidade em tecido mole e da presença do osso necrosado em associação com infecção local (MARX, 2011).

Figura 4 – Critérios Clínicos da Osteonecrose

A – Osteonecrose Assintomática



Fonte: Brozoski et al, 2012

B - Osteonecrose Sintomática



Fonte: Marx, 2011

O raio X e a tomografia computadorizada são exames comumente utilizados para estratificar a extensão e o grau das lesões e para direcionar a melhor conduta a ser tomada. A cintilografia óssea pode ser utilizada nas fases iniciais da osteonecrose para caracterizar, portanto, a osteonecrose subclínica. O acompanhamento prospectivo dos pacientes pode estar alinhado à avaliação periódica por ressonância magnética (RM).

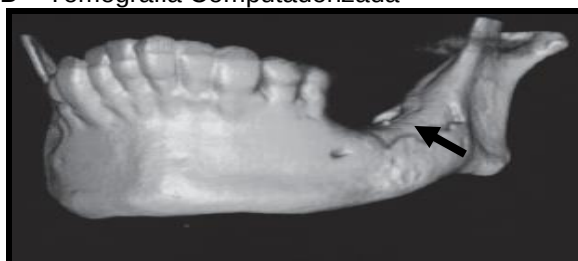
Figura 5. Critérios Complementares Radiográficos

A - Panorâmica



Fonte: Souza et al, 2009

B – Tomografia Computadorizada



Fonte: Lopes et al, 2009

A avaliação dos riscos para OM para pacientes em uso primário de BP pode estar atrelada ao estudo anatomopatológico (MARX, 2011). Fernandes, Leite e Lanças (2005), além de Milani e colaboradores (2012), descrevem o risco aumentado para o desenvolvimento de osteonecrose para aqueles pacientes em uso de BP por via intravenosa quando comparado à via oral. A associação com procedimento cirúrgico odontológico aumenta em sete vezes a possibilidade de OM.

A estratificação do risco para osteonecrose é uma estratégia para o acompanhamento e as condutas para os pacientes em uso dos BP. Para aqueles pacientes em uso de BP risco 0 (zero), não há osteonecrose e/ou exposição óssea, há a ausência de necrose, não requerem tratamento, são assintomáticos e não apresentam achados radiográficos. Para os estágios 1, 2 e 3, a osteonecrose estará presente, sendo que, no estágio 1, está confirmada a exposição óssea e a necrose, sem achados clínicos. No estágio 2, a osteonecrose está associada à exposição óssea com presença de crises álgicas e sinais sistêmicos de infecção. No estágio 3, está confirmada a osteonecrose com a presença de infecção, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucossinusal e/ou osteólise (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2021; KAPTAN; KAZANDAG; ISERI, 2013; MENUCCI NETO *et al.*, 2011; ROLLASON *et al.*, 2016).

O uso de antissépticos bucais e de antibiótico é definido como estratégia profilática, enquanto a curetagem, a ressecção e a terapia de OHB como terapia de controle. Para o acompanhamento terapêutico, àqueles pacientes em uso crônico dos BP, recomenda-se a determinação sérica do marcador de reabsorção óssea C-telopeptídeo (CTX), produto da degradação do colágeno. Concentrações séricas menores que 100 pg/mL do CTX representam alto risco de osteonecrose; valores entre 100 e 150 pg/mL, risco moderado; e valores acima de 150 pg/mL, risco mínimo, segundo Melo, Certetich e Bordini (2011). Vescovi e colaboradores (2014) descrevem alterações séricas nas concentrações do CTX para pacientes em uso do metotrexato, da prednisona e do raloxifeno. Pires e colaboradores (2012) apresentam possíveis elevações séricas do CTX em crianças, pacientes com osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal, doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo.

4.4 OZONIOTERAPIA

Em 1840, o alemão Dr. Christian Friedrich Schonbein, durante seu experimento com eletrólise da água, introduziu o ozônio, o qual denominou de “ozein”, e o caracterizou como uma substância de odor característico (SGUGLIA, 2019). O ozônio foi considerado, desde então, um potente oxidante por suas propriedades desinfetantes (SANTOS *et al.*, 2008).

O uso do ozônio teve início no século XX durante a 1ª Guerra Mundial. A sua primeira aplicação foi no tratamento de soldados alemães afetados pela gangrena gasosa, por queimaduras, feridas em putrefação, pela supuração de fraturas ósseas e suas infecções anaeróbias (BORJAILLE *et al.*, 2006; BATINJAN *et al.*, 2014). Em seguida, o ozônio passou a ser utilizado no tratamento de águas, na esterilização de instrumentos, na higienização de ambientes e de alimentos (SCHWARTZ *et al.*, 2011).

O uso terapêutico do ozônio apresenta uma linha tênue entre o potencial benéfico e a toxicidade, janela terapêutica estreita, portanto, que compreende a concentração entre 5 a 60mg/ml. A oferta de oxigênio gerada pelo ozônio e o tempo ainda não estão estabelecidos (ANZOLIN; BERTOL, 2018). Pode estar na forma

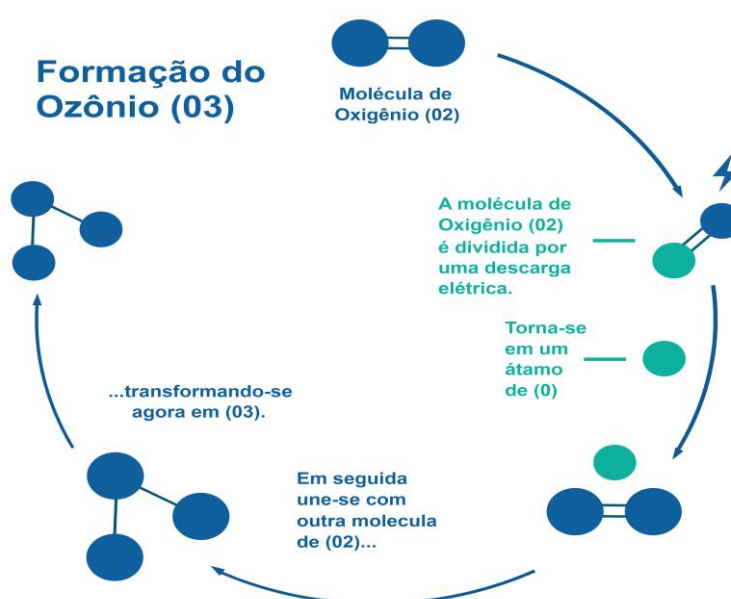
aquosa ou oleosa, com vias de administração retal, intravenosa, intramuscular e/ou intradérmica (JARAMILLO *et al.*, 2020; PALUMBO; NEGRI; ZANCHETTA, 2019).

Conforme Tasdöven e colaboradores (2017), o ozônio aumenta a distribuição de oxigênio, glicose e trifosfato de adenosina (ATP) para todos os tecidos isquêmicos, produzindo, assim, derivados reativos do oxigênio, com efeitos diretos ou indiretos na vasodilatação, no aumento da oferta de óxido nítrico (NO), na angiogênese e na imunomodulação, sendo essa última associada a uma maior expressão gênica e de concentrações plasmáticas de interleucina 2 e interferon, a um aumento da energia celular, uma redução da resposta inflamatória e melhor cicatrização (HADDAD *et al.*, 2009).

De acordo com o Projeto Lei nº 227/2017, só poderão ser tratados com ozonioterapia aqueles pacientes que optarem pelo procedimento e que tiverem a indicação médica. Os riscos e benefícios dessa terapia devem ser apresentados ao paciente pelo médico responsável, além da garantia formal através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado (BRASIL, 2017). A ANVISA preconiza as boas práticas de fabricação do ozônio medicinal.

4.4.1. A química e o mecanismo do ozônio medicinal

Fig. 6 – Formação da Molécula de Ozônio



Fonte: disponível em: <https://www.philozon.com.br/o-ozonio/>.
Acesso em 01 mar. 2021

O ozônio é considerado um pró-fármaco com efeitos associados a uma melhor apresentação do oxigênio (Fig.6), à modulação do sistema imunológico, à liberação de fatores de crescimento, à regulação de enzimas antioxidantes, além de reduzir a dor e a inflamação, melhorar o reparo ósseo e inibir o excesso de tecido fibrótico (ANZOLIN; BERTOL, 2018).

Por possuir intensas propriedades oxidantes e reagir com uma série de substratos orgânicos (lipídios, proteínas, carboidratos e os ácidos nucleicos), produzem metabólitos ativos, resultados do produto da reação do ozônio com estas biomoléculas.

Os efeitos da combinação de oxigênio (O_2) até 95% e O_3 , inferior a 5% em concentração, para fins medicinais, podem ser explicados pela ação direta e resposta imediata nas concentrações plasmáticas de glicose, pelo aumento de ATP e 2,3-difosfoglicerato, além do aumento do O_2 nos tecidos isquemiados (BOCCI, 2006; JARAMILLO *et al.*, 2020). Conforme a ilustração abaixo:

Schwartz e colaboradores (2011) descrevem um dos mecanismos de equilíbrio do ambiente redox pós-terapia com o ozônio. Essa ação está possivelmente associada à reação do ozônio com as biomoléculas (os peróxidos orgânicos, o H_2O_2 , ozonídeos e os aldeídos) estabelecendo nível redox modificado por ação microbiana ou inflamatória de etiologia diversa, além, é claro, da ação direta nas paredes microbianas com papel, portanto, germicida. Em contato com a saliva, plasma, urina e a linfa (fluídos orgânicos), o ozônio desaparece, quando reage com as biomoléculas ($O_3 + \text{biomoléculas} = O_2 + O^\cdot$). Seguidamente reage com ácidos gordurosos poli-insaturados, antioxidante (ácido ascórbico úrico) e composto tiol -SH (cisteína, glutatona e albumina). Em decorrência da concentração da variação do ozônio pode haver a reação com DNA, RNA e enzimas e carboidrato. Da oxidação destes reagentes doadores de elétrons formam-se moléculas de espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos oxidantes de lipídios (POL). Estas moléculas proporcionam os efeitos bioquímicos resultantes do metabolismo do ozônio (BOCCI, 2006). Os efeitos benéficos do ozônio postulados por aquele estudo devem ser entendidos como moduladores oxidantes em simbiose com os mecanismos basais apresentados pela ação da superóxido dismutase (SOD), da catalase e da glutatona peroxidase.

4.4.2 Contraindicações do ozônio medicinal

Segundo Haddad e colaboradores (2009), a via respiratória superior não deve ser utilizada para terapia com o ozônio, visto que lesões endoteliais e complicações cardiorrespiratórias são alguns dos desfechos adversos. Para Gallego e colaboradores (2007), a ação anti-agregante plaquetária do ozônio e seu impacto na coagulação sugerem que esse tipo de terapia não deve ser indicado em pacientes com comprometimento hemostático ou histórico de sangramentos e eventos trombóticos. Da mesma forma, a abordagem terapêutica não deve ser empregada em paciente em uso de bebida alcoólica, em gestantes, naqueles com histórico de doenças autoimunes, hipertireoidismo, miastenia, infarto do miocárdio, alergia ao ozônio e deficiência da enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) (FERNANDES *et al.*, 2019; SUH *et al.*, 2019).

4.4.3 Modulações Imune Oxidativa do ozônio

A administração parenteral do ozônio está associada à regulação da imunidade celular e ao equilíbrio das respostas humorais. As concentrações terapêuticas de ozônio estimulam a síntese de diferentes classes de citocinas pró e anti-inflamatórias, permitem a ativação, a diferenciação e a proliferação de células fagocitárias e atuam no equilíbrio oxidante/inflamatório. A sua administração para fins terapêuticos é modulada pelos contrarreguladores interleucina-10 (IL-10) e o fator de transformação do crescimento $\beta 1$ (do inglês, transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$), modulando, assim, a citotoxicidade autorreativa (SCHWARTZ *et al.*, 2011).

Na analgesia, o ozônio atua na área inflamada oxidando os mediadores da dor, além de participar nos sinais nociceptivos para o Sistema Nervoso Central (SNC). Nas doenças crônicas, o ozônio restaura o equilíbrio da peroxidação, reduz os subprodutos da peroxidação celular e modula a ação antioxidante celular e humoral. Na asma, ações postuladas diretamente sobre a cascata inflamatória modulada pelos leucotrienos trazem o possível papel broncodilatador direto ou indireto para a terapia com o ozônio, segundo SCHWARTZ E COLABORADORES (2011).

Existem dois mecanismos importantes que conferem ao ozônio as suas propriedades terapêuticas. Um deles é a ação direta nas paredes microbianas, atuando como germicida ou reagindo com os mediadores da inflamação, dor ou receptores de citocinas, bloqueando, assim, as suas respostas biológicas. O outro trata-se da reação do ozônio com as biomoléculas (os peróxidos orgânicos, o H^2O_2 , os ozonidos e os aldeídos e outros produtos de oxidação) que, quando produzidos em quantidades normais, voltam a equilibrar o ambiente redox, alterado inicialmente por alguma patologia ou quebra do equilíbrio. Naturalmente, o próprio organismo se encarrega de sanar prejuízos causados pelos danos celulares. O músculo cardíaco, fígado, eritrócitos, dentre outros órgãos produzem as enzimas antioxidantes (superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase) para tentar reduzir o estresse oxidativo previamente causado como forma de proteção (SCHWARTZ, 2011).

A ozonioterapia é uma terapia biologicamente positiva que, através do metabolismo do ozônio nas suas mais diversas reações com os substratos orgânicos e inorgânicos, favorecendo a cicatrização óssea, atenuando a dor e, até mesmo, proporcionando a cura total ou parcial das lesões de osteonecrose de mandíbula.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 TIPO DE PESQUISA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa exploratória da literatura.

5.2 COLETA DE DADOS

O período de coleta foi entre julho de 2020 e abril de 2021.

Esta revisão integrativa foi baseada em manuscritos nas línguas portuguesa e inglesa. As plataformas de pesquisa utilizadas foram: a *Biblioteca Virtual da Saúde* (BVS), *Portal Periódicos da Capes*, (PUBMED) *National Library of Medicine*, *Scielo* e *Cochrane Library*, no período de 2000 a 2020.

As buscas realizadas utilizaram descritores (Desc/MeSh): “ozônio”, “ozone”, “necrose óssea”, “osteonecrosis”, “Osteonecrose associada a bisfosfonatos”,

“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”, *“Terapias Complementares”*, *“Complementary Therapies”*. Nas combinações foi utilizado o operador booleano AND e OR, nos dois idiomas (português e inglês). Primeiro, formamos as combinações em português, “ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos”, “ozônio AND necrose óssea”, “ozônio AND terapias complementares”, “ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos OR necrose óssea”, “ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos AND terapias complementares”. As segundas combinações foram feitas em inglês: *“ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”*, *“ozone and complementary therapies”*, *“ozone and osteonecrosis”*, *“ozone and bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and complementary therapies”*, *“ozone and bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and complementary therapies and osteonecrosis”*, *“ozone and complementary therapies and osteonecrosis”*.

Na realização da pesquisa nas cinco plataformas (bvs, portal da capes, pubmed, scielo e cocharane library) ainda sem nenhum filtro, aplicando diretamente as combinações portuguesas e inglesas, foram obtidos 1166 artigos, conforme as Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Busca com descritores sem filtro (Português)

DESCRITORES	PLATAFORMAS DE PESQUISAS				
PORTUGUÊS	BVS	PORTAL CAPES	PUBMED	SCIELO	COCHARANE
<i>Ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos</i>	6	0	0	0	0
<i>Ozônio AND necrose óssea</i>	24	1	0	0	0
<i>Ozônio AND terapias complementares</i>	21	1	60	0	0
<i>Ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos OR necrose óssea</i>	4	147	15	0	0
<i>Ozônio AND osteonecrose associada aos bisfosfonatos AND terapias complementares</i>	0	0	0	0	0
TOTAL DE ARTIGOS - SEM FILTRO	55	149	75	0	0

Fonte: Elaborada pela autora com dados pesquisas (2021).

Tabela 3 – Busca com descritores sem filtro (Inglês)

DESCRITORES					
INGLÊS	BVS	PORTAL CAPES	PUBMED	SCIELO	COCHARANE
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw	16	3	14	0	1
ozone AND complementary therapies	44	529	58	0	11
ozone AND osteonecrosis	30	130	24	0	1
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw AND complementary therapies	1	0	1	0	1
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw AND complementary therapies and osteonecrosis	1	0	1	0	1
ozone AND complementary therapies AND osteonecrosis	1	17	1	0	1
	93	679	99	0	16
					887

Fonte: Elaborada pela autora com dados pesquisas (2021).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão utilizados para esta revisão integrativa foram pautados em artigos escritos entre os anos de 2000 a 2020, em dois idiomas (português e inglês), através de busca avançada em todas as plataformas (BVS, PORTAL DA CAPES, PUBMED, SCIELO e COCHRANE LIBRARY). O critério aplicado foi de texto completo online, com filtro em pesquisa avançada priorizando as metodologias de maior evidencia científica, conforme abaixo.

Foram catalogados 87 artigos de metodologias diversas, variando entre revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, relato de caso, relato de série de casos, cartas, estudos observacionais retrospectivos e prospectivos, estudos experimentais.

Tabela 4 – Inclusão e exclusão de artigos com filtro

Tabela 4 – Inclusão e exclusão de artigos com título						
INGLES	BVS	PORTAL CAPES	PUBMED	SCIELO	COCHARANE	
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw	6	0	3	0	1	
ozone AND complementary therapies	12	3	14	0	11	
ozone AND osteonecrosis	13	14	9	0	1	
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw AND complementary therapies	0	0	0	0	0	
ozone AND bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw AND complementary therapies and osteonecrosis	0	0	0	0	0	
ozone AND complementary therapies AND osteonecrosis	0	0	0	0	0	
Fonte: Própria	31	17	26	0	13	87

Fonte: Elaborada pela autora com dados pesquisas (2021).

Como critérios de inclusão neste trabalho, estão presentes a palavra “ozônio”, seja ela “na terapêutica” ou combinada a partir de dois descritores dentro da proposta norteadora, além daqueles artigos direcionados à eficácia do ozônio no tratamento cirúrgico e pós-cirúrgico ósseo, à eficácia do ozônio como intervenção complementar óssea; à ozonioterapia como tratamento da osteonecrose de mandíbula (ONJ) e à necrose óssea. Foram excluídos os artigos duplicados entre as plataformas de pesquisas; pacientes com osteorradionecrose; ozônio sem fins terapêuticos; no meio ambiente e como agente clareador; artigos sem acesso completo e online; artigos no idioma espanhol; revisão de literatura narrativa; relato de caso; carta, livros e trabalho de conclusão de cursos; sem a temática relacionada à OM e artigos que apresentassem apenas um descritor.

6 RESULTADOS

Após a seleção dos 87 artigos com textos completos online disponíveis, 27 artigos foram excluídos por repetições, 23 por ausência de correlação com a temática proposta e 29 pela metodologia (relatos de caso, carta, revisão narrativa). Na Tabela 5, seguem os 08 artigos selecionados para a discussão.

Tabela 5 – Artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão

Título	Autor	Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados / Conclusão
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy	Agrillo e colaboradores	2012	Estudo observacional retrospectivo	Apresentam seu protocolo baseado em tratamento médico, antibiótico e antimicótico, juntamente com cirurgia minimamente invasiva e ozonioterapia desenvolvida após 5 anos de experiência para avaliar a viabilidade deste tratamento.	No momento não há grandes diretrizes para o tratamento da BRONJ. Propõem um protocolo terapêutico baseado em cirurgia minimamente invasiva, terapia antibiótica e antimicótica com a adoção do ozônio como fator regenerador de tecidos. Em 90% dos casos, os resultados confirmaram o procedimento com sucesso.
Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw	Vescovi e colaboradores	2014	Estudo observacional retrospectivo	Relatar a eficácia do tratamento cirúrgico conservador para a BRONJ em estágio i	Este estudo confirma que o tratamento de pacientes acometidos por exposição óssea mínima, (estágio i do BRONJ), por meio de estratégias cirúrgicas conservadoras, possivelmente com laser, pode resultar em alto controle da doença em longo prazo.
Efficacy and safety of medical ozone (O ₃) 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	Ripamonti e colaboradores	2011	Ensaio Clínico	Avaliar o efeito do tratamento e a tolerabilidade do ozônio medicinal (O ₃) administrado em uma suspensão de óleo em lesões de BRONJ ≤2,5 cm.	Esses resultados preliminares mostram a eficácia e a tolerabilidade do O ₃ administrado em uma suspensão de óleo aplicada diretamente nas lesões de BRONJ ≤2,5 cm, indicando que o BRONJ pode ser uma condição gerenciável e potencialmente curável.

Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates- preliminary data: medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions	Ripamonti e colaboradores	2012	Ensaio Clínico	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com ozônio médico (o3) administrado como insuflações de gás em cada lesão de osteonecrose de mandíbula (ONJ).	Em todos os pacientes tratados com gás o3 ± cirurgia, nenhuma recidiva de ONJ apareceu (seguimento médio de 18 meses, variação de 1-3 anos).
A Systematic Review of Oxygen Therapy for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)	Sacco e colaboradores	2019	Revisão sistemática	Identificar, analisar e compreender as evidências publicadas relacionadas ao sucesso do oxigênio terapias como ozônio (OT) e oxigênio hiperbárico (HBO) no tratamento de MRONJ.	É difícil sugerir que OT é melhor ou pior do que HBO ou se é melhor do que um placebo. Como o nível de evidência disponível é baixo, este necessita de estudos maiores e bem planejados para justificar essas intervenções para pacientes afetados por MRONJ.
Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)	Rollason e colaboradores	2016	Revisão sistemática	Determinar a eficácia e a segurança de qualquer intervenção no tratamento da osteonecrose de mandíbula induzida por bisfosfonatos.	Não houve diferença clara entre os grupos em qualquer momento para a cura completa. Esses resultados não são confiáveis, pois a qualidade das evidências é muito baixa. O estudo não avaliou se houve algum efeito colateral do tratamento.
Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of	Fliefel e colaboradores	2015	Revisão sistemática	Responder à questão: quais são os tratamentos disponíveis para a osteonecrose da mandíbula	Os ensaios clínicos com amostras maiores são necessários para fornecer informações suficientes para cada

the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review				relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ) e seus resultados?	modalidade de tratamento para prever os resultados de cada tratamento.
Treatment of bronj with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery	Goker e colaboradores	2020	Série de casos	Avaliar se a ozonioterapia / oxigenioterapia e o desbridamento com cirurgia piezoelétrica podem melhorar o tratamento da BRONJ.	De acordo com os resultados, a terapia com ozônio / oxigênio e desbridamento com cirurgia piezoelétrica para o tratamento com BRONJ é um procedimento seguro e com bons resultados.
Título	Autor	Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados / Conclusão

Fonte: Elaborada pela autora com dados pesquisas (2021).

Quarenta dois artigos elegíveis abordaram a eficácia da ozonioterapia como prática complementar e integrativa. Desses, somente oito artigos associaram o papel da ozonioterapia em pacientes com OM após uso crônico do BP.

7 DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, as grandes áreas médicas, biológicas e de saúde pública refinam o entendimento sobre a ozonioterapia. Essa abordagem terapêutica tem sido direcionada para processos patológicos associados à infecção, à inflamação, à imunomodulação, à homeostase, ao estresse oxidativo. Ao agir no remodelamento ósseo, no equilíbrio de citocinas e de interleucinas e na cicatrização, gera perspectivas terapêuticas promissoras.

Agrillo e colaboradores em estudo com 131 pacientes com OM e média de idade de 60 anos, apresentaram taxa de sucesso aproximada de 90% após a intervenção com ozônio. A dor, outra variável avaliada naquele estudo, apresentou redução significativa após a ozonioterapia, $p < 0.001$, além do relato de cicatrização completa da mucosa, do fechamento das lesões primárias, da ausência inflamação ou do inchaço local. Outras intervenções como antibioticoterapia e antifungoterapia

estavam propostas para o tratamento das lesões ósseas, além da técnica cirúrgica com remoção do sequestro ósseo das lesões de necrose associadas com sessões de ozônio por três minutos / duas vezes por semana, havendo assim, uma regeneração dos tecidos.

Vescovi e colaboradores, em 2014, consideraram que o tratamento da BRONJ deve seguir o estágio clínico da doença. Em seu estudo com 63 pacientes, foram utilizados alguns parâmetros conservadores: a ausência de dor, mucosa intacta, infecção e ausência de nova exposição óssea nas proximidades da área afetada para a realização do procedimento cirúrgico. Após seis meses de tratamento da BRONJ (estágio Grau I) com a prática da antibioticoterapia, laser de baixa potência, ozonioterapia e oxigenação hiperbárica, combinada ou não, os pacientes não tiveram êxito em seus resultados. A cirurgia minimamente invasiva com a utilização do *erbium* Yag laser superou a cirurgia convencional, vaporizando o osso necrosado, permitindo uma ação bactericida e bioestimuladora aumentando o potencial de cura da BRONJ.

Em 2012, Ripamonti e colaboradores demonstraram a efetividade do gás ozônio local como alternativa terapêutica. Este estudo foi realizado com 24 pacientes com lesões ósseas necróticas na mandíbula maiores que 2,5 cm, já diagnosticados com metástases de cânceres de mama, pulmão, mieloma múltiplo, osteoporose e em uso de ácido zoledrônico. A insuflação do gás ozônio no local afetado reduziu a infecção, a inflamação, o tempo de fechamento da lesão e aumentou a vitalidade tecidual. A taxa de resposta foi de 75% (IC 95%, 53,3-90,2) na análise por intenção de tratar (ITT). Após as etapas iniciais, a remoção cirúrgica do osso necrótico em onze pacientes não apresentou efeitos adversos pós-procedimento, e as bordas saudáveis da mandíbula foram preservadas. Esses pacientes foram preservados de 1 a 3 anos.

Em outro estudo de Ripamonti (2011), 10 pacientes foram tratados com a suspensão do óleo ozonizado e receberam, além do bisfosfonato e denosumab, o bevacizumab para tratamento oncológico. Em média, receberam dez aplicações de ozônio por 10 minutos a cada três dias, no máximo. O tratamento só parava quando o paciente demonstrava alguma intolerabilidade ou efeito adverso. Como resultado, ocorreu a reconstrução completa do tecido oral e da mandíbula, havendo, assim, o sequestro total do osso necrótico e a expulsão espontânea em 8 pacientes. Ainda assim, houve a formação de um novo osso ao redor da área necrosada em dois

pacientes, sendo que nenhum paciente precisou remover cirurgicamente os sequestros ósseos. O estudo demonstrou que mais de 90% de efeitos positivos e 70% dos pacientes tratados com ozônio receberam menos que 10 aplicações, sem a recorrência da osteonecrose, dentro de 8 meses de acompanhamento.

Goker e colaboradores (2020), em uma série de quatorze casos com ozonioterapia associada à cirurgia piezoelétrica, obtiveram 64,2% de regressão total da lesão de osteonecrose após cinco semanas do protocolo estabelecido com vinte aplicações da mistura do ozônio (30 microgramas por mL/ 2 minutos), duas vezes por semana. Esses pacientes seguiram terapêutica proposta por 10 semanas com acompanhamento por 4 anos.

A OM, por peculiaridades e dificuldades na abordagem, no diagnóstico e na terapêutica, está referida na literatura com promissora resolução com a entrada da ozonioterapia nos protocolos profiláticos e curativos. Rollason e colaboradores (2016) e Sacco e colaboradores (2019) referem, entretanto, que lacunas na dosagem, no tempo de uso, nas concentrações específicas do ozônio e na via de administração fazem necessária a ampliação dos estudos com a intervenção do ozônio em processos inflamatórios e infecciosos ósseos.

A eficácia e a segurança das intervenções conservadoras como bochechos e antibioticoterapia, cirúrgica e *offlabel* como a ozonioterapia foram avaliadas por Rollason e colaboradores (2016) em grupos de pacientes em uso de BP e com o desenvolvimento da OM. Apesar de estarem seguindo os critérios exigidos para os ensaios clínicos randomizados, para os autores, as evidências científicas foram consideradas de baixo poder.

Sacco e colaboradores (2019), apesar de descreverem estudos com ações benéficas da ozonioterapia profilática associada à cirurgia, entre 2003 e 2018, em pacientes com ONJ, não conseguiram concluir se o uso da ozonioterapia é positivo ou negativo em relação à OH. Portanto, estudos mais assertivos, com melhor desenho experimental, são necessários à comprovação do real papel da ozonioterapia.

Ao avaliar o papel da ozonioterapia no tratamento da OMIB, é indiscutível a contribuição da sua terapêutica nas necroses ósseas maxilares. Dentre os benefícios trazidos notou-se o mínimo de reações adversas, possibilidade de penetração do gás em locais não atingidos pelos antibióticos e anti-inflamatórios, melhor revascularização dos tecidos, modulação do estresse oxidativo e a sua

atuação como agente bactericida. Novos ensaios clínicos randomizados controlados, estudos histopatológicos e bioquímicos são necessários para demonstrar os marcadores biológicos presentes nas lesões de osteonecrose dos maxilares.

Estudos descrevem que o tratamento da BRONJ requer mais ensaios clínicos e informações mais precisa a respeito desse. Dentre as variedades de estudos e tamanho das amostras apresentados, a cirurgia minimamente invasiva foi a mais utilizada. A ozonioterapia, o laser, a oxigenação hiperbárica e os fatores de crescimento foram eleitos como terapias coadjuvantes. (FLIEFEL, 2015).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose, como reação adversa associada à cronicidade do uso do BP, apesar de rara, apresenta impactos significativos para um grupo específico de pacientes. Quando associada a processos inflamatórios e infecciosos, apresentam maior chance para pior prognóstico.

A ozonioterapia, como forma terapêutica alternativa e indireta, apresenta aspectos promissores na OM. Portanto, o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, das terapias adjuvantes, dos marcadores de diagnóstico e prognóstico são peças fundamentais para o melhor entendimento do real efeito da terapia com o ozônio. Novos estudos com desenho em formato de ensaios clínicos randomizados são importantes para validar o papel promissor daquele agente nas osteonecroses de mandíbula.

REFERÊNCIAS

AGRILLO, Alessandro *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozonone therapy. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v. 16, p. 1741-1747, 2012. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1741-1747.pdf>. Acesso em: 3 set. 2021.

AMADEI, Susana Ungaro. A Influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 1, p. 5-12, fev. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/xdYngzHPggJQgn6YZTtVNPY/?lang=pt>. Acesso em: 3 set. 2021.

ANZOLIN, Ana Paula; BERTOL, Charise Dallazem. Ozonioterapia como terapêutica integradora no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 171-175, jun. 2018. Disponível em: <https://brjp.org.br/article/10.5935/2595-0118.20180033/pdf/brjp-1-2-171-trans1.pdf>. Acesso em: 1 set. 2021.

BARBOSA, Danilo Costa *et al.* Efeitos do ozônio na dor e na incapacidade em pacientes com síndrome de cirurgia fracassada nas costas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 63, n. 4, p. 355-360, abr. 2017.

BARIN, Luisa *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 126-134, maio 2016. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/222/120>. Acesso em: 1 set. 2021.

BATINJAN, Goran *et al.* The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. **Saudi Medical Journal**, v. 35, n. 10, p. 1260-1263, oct. 2014.

BOCCI, Velio. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Archives of Medical Research**, v. 37, n. 4, p. 425-435, may 2006. Disponível em: https://www.austinozone.com/wp-content/uploads/Scientific-and-Medical-Aspects-of-Ozone-Therapy-Ozone_Dr_Bocci.pdf. Acesso em: 1 set. 2021.

BOCCI, Velio; ZANARDI, Iacopo; TRAVAGLI, Valter. Has oxygen-ozonotherapy a future in medicine. **Journal of Experimental and Integrative Medicine**, v. 1, n. 1, p. 5-11, feb. 2011.

BORJAILLE, Brunela P. *et al.* Osteonecrose e síndrome da imunodeficiência Adquirida. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, p. 36-44, jun. 2006. Suplemento 1. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbr/a/35B9CckshLdkXNSs7B78PrC/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2021.

BROZOSKI, Mariana Aparecida *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 265-270, abr. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/r5V35PrxMJ7xk9PJVyJn3JC/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2021.

CASSILETH, Barrie. Oxygen therapies. **Oncology**, New York, v. 23, n. 13, p. 1182, nov. 2009.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043470/>. Acesso em: 3 set. 2021.

CERQUEIRA *et al.* Terapia de ozônio no tratamento da osteonecrose da mandíbula: relato de caso. **Elsevier**, v. 129, jan. 2020.

CHAGAS, Larissa Harmatiuk; MIRA, Anabella. Efeito do óleo ionizado em lesões cutâneas em ratos. **Revista Cultivando o Saber**, Cascavel, p. 168-181, 2015. Edição especial.
Disponível Em: https://www.fag.edu.br/upload/revista/cultivando_o_saber/566ec69b12443.pdf. Acesso em: 1 set. 2021.

FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro. Bisphosphonates: synthesis, chemical analysis and pharmacological applications. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 274-280, mar. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/jrh8QkGjYcWh6ZdPvjzT7gx/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2021.

FERNANDES, Higor *et al.* Ozonioterapia no controle de infecção em cirurgia oral. **Revista de Odontologia Contemporânea**, Patos de Minas, v. 3, n. 1, p. 37-43, 2019. Disponível em: <http://www.rocfpm.com/index.php/revista/article/view/431/92>. Acesso em: 1 set. 2021.

FERREIRA, Sabrina *et al.* Ozonioterapia no Controle da Infecção em Cirurgia Oral. **Revista Odontologica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 34, n. 1, p. 36-38, jan./jun. 2013. Disponível em: <https://apcdaracatuba.com.br/revista/2014/03/06.pdf>. Acesso em: 1 set. 2021.

FERREIRA JUNIOR, Luiz H. *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Minerva Dental and Oral Science**, Torino, v. 70, n. 1, p. 49-57, feb. 2021.

IORELLI, Luciana Nunes Mosca. **O Impacto do Excesso de Gordura Corporal Sobre Remodelação Óssea de Adolescente**. 2016. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) – Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina, Universidade

Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Botucatu, 2016. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/138851/fiorelli_Inm_dr_bot_int.pdf?sequence=4&isAllowed=y. Acesso em: 3 set. 2021.

FLIEFEL, Riham *et al.* Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-568, may 2015.

GALLEGO, Gabriel Jaime *et al.* Uso del ozono en diferentes campos de la odontología. **CES Odontología**, Medellín, v. 20, n. 2, p. 65-68, jul./dic. 2007. Disponível em: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/111/99>. Acesso em: 1 set. 2021.

GOKER, Funda *et al.* Treatment of BRONJ with ozone/ oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v. 24, n. 17, p. 9094-9103, sep. 2020. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/9094-9103.pdf>. Acesso em: 1 set. 2021.

HADDAD, Melissa Alvarenga *et al.* Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 61, n. 3, p. 539-546, jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/8zRQhCvHJTQxm3hxF5D4wRN/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019. Formato PDF. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2020.

JARAMILLO, Fernando Mosquera *et al.* Effects of transrectal medicinal ozone in horses - clinical and laboratory aspects. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 72, n. 1, p. 56-64, jan. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/qMmRh6RfbpJCWgBGJnnWrmK/?lang=en>. Acesso em: 1 set. 2021.

KAPTAN, Figen; KAZANDAG, Meric Karapinar; ISERI, Ufuk. Treatment of bisphosphonate related osteonecrosis following root canal therapy at the 1-year follow up: report of two cases. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 9, p. 477, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3861363/pdf/tcrm-9-477.pdf>. Acesso em: 3 set. 2021.

MARX, Robert. **Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of**

the Jaws. 2. ed. Miami: Quintetessence, 2011.

MELO, Jacques Ramires de; CERTETICH, Ana Cristina; BORDINI, Paulo José. Osneonecrose associada aos bisfosfonatos e suas implicações na prática da implantodontia: revisão da literatura. **Innovations Implant Journal: biomaterials and esthetics**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 47-55, set./dez. 2011. Disponível em: <https://docplayer.com.br/13421629-Osteonecrose-associada-aos-bisfosfonatos-e-suas-implicacoes-na-pratica-da-implantodontia-revisao-da-literatura.html>. Acesso em: 2 set. 2021.

MENUCCI NETO, Angelo *et al.* Bisfosfonatos em Implantodontia. **Pro-Odonto Implante**, v. 5, n. 4, p. 59-94, 2011.

MILANI, Cintia Mussi *et al.* Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso. **Odonto**, São Paulo, v. 20, n. 39, p. 27-33, 2012. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-metodista/index.php/Odonto/article/view/2864/2711>. Acesso em: 2 set. 2021.

MORAES, Michele Bianchini *et al.* Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates – Clinical case. **Brasilian Dental Science**, v. 19, n. 1, jan./mar. 2016.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo de; ALMEIDA, Mauro Brito de. The current treatment of fibromyalgia. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 355-262, jul./sep. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/T9n84Yb3qy3xbsWfch4w5Ck/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 3 set. 2021.

OLIVEIRA, André Frutoso de; MENDES, Haroldo José. Aplicações clínicas do ozônio na odontologia. **Revista Saúde.com**, Jequié, v. 5, n. 2, p. 128-140, 2009. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/156/120>. Acesso em: 2 set. 2021.

PALUMBO, Claudia; NEGRI, Armando; ZANCHETTA, María Belén. Osteoactivos en insuficiencia renal crónica avanzada: a propósito de un caso. *Actualizaciones en Osteología*, v. 15, n. 2, p. 94-102, mayo/ago. 2019. Disponível em: <http://aaomm.org.ar/wp-content/uploads/2020/09/Casos11.pdf>. Acesso em: 2 set. 2021.

PIRES, Tulio. **Efeito da Ozonioterapia Sistêmica em Ratos em Uso de Bisfosfonato**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2018. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/34809/1/2018_T%c3%baliodeLucenaPires.pdf. Acesso em: 2 set. 2021.

RIBEIRO, Guilherme H. *et al.* Osteonecrose dos maxilares: uma revisão e atualização na etiologia e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 84, n. 1, p. 102-108, jan. 2018. Disponível em: <http://www.bjorl.org/pt-pdf-S2530053917302729>. Acesso em: 2 set. 2021.

RIPAMONTI, Carla Ida *et al.* 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: preliminar results of a phase I-II study. **Oral Oncology**, v. 47, n. 3, p. 185-190, mar. 2011. Disponível em: https://ozonewithoutborders.ngo/wp-content/uploads/2017/06/ripamonti.articolo_oral_oncology-OILS.pdf. Acesso em: 3 set. 2021.

RIPAMONTI, Carla Ida *et al.* Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates- Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. **Journal of Bone Oncology**, v. 1, n. 3, p. 81-87, dec. 2012. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2212137412000309?token=5214114776FB744D7EEA2142ADA2AE0776DF34AE3C99CD67D3F9F4C20D733F93B787F12C693C677CAEC631CB7ED6E6D1&originRegion=us-east-1&originCreation=20210903201856>. Acesso em: 2 set. 2021.

RIPAMONTI, Carla Ida *et al.* Medical ozone oil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJS) in patients treated with bisfosfonates (BP). Preliminary results of a single institution protocol. *In*: ST. GALLENS BC CONFERENCE, 11., ST. GALLEN, 2009. **Anais eletrônicos...** St. Gallen: [s.n.], 2009. Poster. Disponível em: <http://www.sanipan.it/download/Abstract%20St.%20Gallen%202009.pdf>. Acesso em: 2 set. 2021.

ROLLASON, Victoria *et al.* Intervenções para o tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ). **Cochrane Database Systematic Reviews**, p. 2, fev. 2016.

SACCO, Roberto *et al.* A Systematic Review of Oxygen Therapy for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **Applied Sciences**. p.1-23, 2019, march 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/5/1026>. Acesso em 07 jan 2021

SAMPAIO, Felipe Cavalcanti; VELOSO, Heloísa Helena Pinho; BARBOSA, Danielle do Nascimento. Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Fac. Odontol**, Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr. 2010. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/view/18536/17363>. Acesso em: 2 set. 2021.

SANTOS, Paulo S. S. *et al.* Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 501-504, dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Ldp8nXnsHJDCLxHDrzyvcv/?lang=pt>. Acesso em: 2 set. 2021.

SARKO, Jonh. Bone and Mineral Metabolism.v.23,n.3,p.1-19.2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733862705000350?via%3Di> hub. Acesso em: 27 de jul. 2020

SCHWARTZ, Adriana *et al.* **Guía Para el Uso Médico del Ozono**: fundamentos terapêuticos e indicaciones. Madrid: AEPRIMO, 2011.

SGUGLIA, Sebastian Andrés. Uso de bifosfonatos en pacientes con osteopenia. **Evidencia, Actualizacion en la Práctica Ambulatoria**, Buenos Aires, v. 22, n. 2, sep. 2019. Disponível em: <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/4239>. Acesso em: 2 set. 2021.

STEFANI, Kelly Cristina. **Relation Ship Between Polymorphiism of Receptor P2X7 With Bone Mineral Density**: a study on elderly pátiens with ankle fracture. 2018. Arquivo para download em formato PDF no site Research Gate. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/337012822_Relationship_between_polymorphism_of_receptor_P2X7_with_bone_mineral_density_a_study_on_elderly_patients_with_ankle_fractures. Acesso em: 3 set. 2021.

SUH, Yiji *et al.* Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. **Medical Gas Research**, v. 9, n. 3, p. 163-167, jul./sep. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779001/>. Acesso em: 2 set. 2021.

VESCOVI, Paolo *et al.* Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **International Journal of Dentistry**, v. 2014, n. 2, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933473/>. Acesso em: 2 set. 2021.

VILELA-CARVALHO, Lidia Nunes *et al.* Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontología**, Medellín, v. 31, n. 2, p. 48-63, dec. 2018. Disponível em: <http://www.fo.usp.br/pos/wp-content/uploads/2019/08/Osteonecrose.pdf>. Acesso em: 2 set. 2021.

YAROM, Noam *et al.* Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: MASCC / ISOO / ASCO Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.01186>. Acesso em: 2 set. 2021.

APÊNDICE A – ARTIGO INTITULADO “CHALLENGES OF AN UNUSUAL OSTEORADIONECROSIS OF THE JAWS: CASE REPORT”, PUBLICADO NA REVISTA RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

Research, Society and Development, v. 10, n. 11, e181101119632, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19632>

Challenges of an unusual Osteoradionecrosis of the jaws: case report

Desafios de Osteoradionecrose incomum dos ossos maxilares: relato de caso

Desafíos de una Osteoradionecrosis inusual de los maxilares: reporte de un caso

Received: 08/20/2021 | Reviewed: 08/25/2021 | Accept: 08/25/2021 | Published: 08/27/2021

Susiane Silva de Sousa¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8621-0831>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: susiane_sousa@yahoo.com.br

Bruno Antônio Veloso Cerqueira²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8839-1787>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: brunoveloso2@hotmail.com

Antônio Lucas Castro Pimentel³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7404-8758>

Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

E-mail: brunoveloso2@hotmail.com

Juliana Borges de Lima Dantas⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-9016>

Federal University of Bahia, Brazil

Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

E-mail: julianadantas@bahiana.edu.br

Antônio Márcio Teixeira Marchionni⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1701-046X>

Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

E-mail: marchionni@uol.com.br

Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado⁶

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-4680>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: armedrado@ufba.br

Abstract

Osteoradionecrosis (ORN) is the most worrying radiotherapy late complication. It is a condition in which the irradiated bone becomes devitalized and exposed through fistulas in the skin or mucosa. It remains without healing for a period of at least three months. Despite being a well-known entity to the professionals who treat neoplasms of the head and neck, the disease has many controversies. From its classifications to its best treatment plan. Its main signs and symptoms are pain, drainage of secretion, fistulas, ulcers of the oral mucosa, bone exposure, bone necrosis, and the surrounding soft tissue. This study aims to report a clinical case of a patient with ORN in the jaw treated at Bahiana School of Medicine and Public Health and the General Roberto Santos Hospital. A 60-year-old-male patient with a malignant neoplasm in the tonsil region, was diagnosed with ORN in mandible region, three years after radiotherapy. The treatment proposal was conservative (ozone therapy, hyperbaric oxygen and chlorhexidine mouth rinse) associated with surgical debridement, with good results that involved the patient's rehabilitation. It is concluded that the association of conservative therapies with surgery demonstrated satisfactory results and improving the quality of life of cancer patients with ORN.

Keywords: Neoplasms; Radiotherapy; Osteoradionecrosis.

Resumo

Em relação ao tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, a osteoradionecrose (ORN) é a complicação tardia mais preocupante da radioterapia. É uma condição em que o osso irradiado se torna desvitalizado e exposto através de fistulas na pele ou mucosa, além de permanecer sem cicatrização por um período mínimo de três meses. Apesar de ser uma condição conhecida pelos profissionais que tratam essas neoplasias, se trata de uma doença muito controversa,

¹ MSc in Sciences Pharmaceutical. State University of Bahia (UNEB), Bahia, Brazil

² PhD in Human Pathology. Associate professor of PPGFARMA, State University of Bahia (UNEB), Bahia, Brazil

³ Buccomaxillofacial Surgeon. Oral and Maxillofacial Surgery Department, Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), Bahia, Brazil

⁴ PhD student of the Pos Graduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems in the Institute of Health Sciences of the Federal

University of Bahia (UFBA). Assistant professor of Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), Bahia, Brazil

⁵ PhD in Laser in Dentistry. Associate professor, Buccomaxillofacial Surgery Department, Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), Bahia, Brazil

⁶ PhD in Human Pathology. Associate professor of Health Science Institute, Federal University of Bahia (UFBA), Bahia, Brazil

desde sua classificação até o plano de tratamento mais adequado. Seus principais sinais e sintomas são dor, drenagem de secreção, fistulas, úlceras da mucosa oral, exposição óssea e necrose do osso e dos tecidos moles circundantes. Este estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de paciente com ORN em mandíbula atendido na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e no Hospital Geral Roberto Santos. Paciente masculino, 60 anos, portador de neoplasia maligna em região amigdalina, foi diagnosticado com ORN em mandíbula, três anos após radioterapia. Foi realizado tratamento conservador (ozonioterapia, oxigenação hiperbárica e enxaguante bucal com clorexidina) associado ao desbridamento cirúrgico, com resultados positivos através da reabilitação dos pacientes. Pode-se concluir que a associação de terapias conservadoras com a cirurgia demonstrou resultados satisfatórios, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes oncológicos diagnosticados com ORN.

Palavras-chave: Neoplasias; Radioterapia; Osteoradionecrose.

Resumen

En cuanto al tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello, la osteoradionecrosis (ORN) es la complicación tardía de la radioterapia más preocupante. Es una condición en la que el hueso irradiado se desvitaliza y queda expuesto a través de fistulas en la piel o mucosas. Permanece sin curar durante un período de al menos tres meses. A pesar de ser una entidad conocida por los profesionales que tratan las neoplasias de cabeza y cuello, la enfermedad tiene muchas controversias, desde sus clasificaciones hasta su mejor plan de tratamiento. Sus principales signos y síntomas son dolor, drenaje de secreciones, fistulas, úlceras de la mucosa oral, exposición ósea, necrosis ósea y tejido blando circundante. Este estudio tiene como objetivo reportar un caso clínico de un paciente con ORN en la mandíbula atendido en la Facultad de Medicina y Salud Pública de Bahía y en el Hospital General Roberto Santos. Paciente masculino, 60 años, con neoplasia maligna en región amigdalina, diagnosticado de ORN en región mandibular, tres años después de la radioterapia. La propuesta de tratamiento fue conservadora (ozonioterapia, oxígeno hiperbárico y colutorio con clorexidina) asociado al desbridamiento quirúrgico, con buenos resultados que implicó la rehabilitación de los pacientes. Se concluye que las regiones con dificultades de cicatrización acompañadas de destrucción ósea después de la radioterapia deben ser investigadas cuidadosamente para un buen pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Neoplasias; Radioterapia; Osteoradionecrosis.

1. Introduction

Annually, more than eight million new cases of cancer occur worldwide. Oral cancer corresponds for more than 200,000 of these cases. Approximately 10% of malignant tumors are head and neck cancer, and 90% of which are squamous cell carcinoma (dos Santos, et al., 2015; INCA, 2019). Head and neck cancer can affect several sites, with an average of 40% of cases occurring in the oral cavity, following 25% in the larynx, 15% in the pharynx, 7% in the salivary glands, and 13% in other regions. Currently, the recommended treatment for these neoplasms is surgery associated or not with radiotherapy (RT) and chemotherapy (Ministério da Saúde, 2014; Store & Larheim, 1999). Despite the favorable results obtained with RT, late complications from this treatment may result in a decrease in the patients' quality of life. At the same time, it might increase treatment morbidity (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; Ministério da Saúde, 2014; Raber-Durlacher, et al., 2010; Store & Larheim, 1999).

The RT destroys neoplastic cells, but it also affects healthy tissues damaging their genetic material, which is essential for cell division and stability (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; Ministério da Saúde, 2014; Raber-Durlacher, et al., 2010). Complication of RT might include xerostomia, mucositis, candidiasis, osteoradionecrosis (ORN), dysphagia, dysgeusia, ageusia, opportunistic infections, periodontitis, and trismus (dos Santos, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018). Most ORN cases occur in the first three years after RT. The mandible is more affected than the maxilla due its bone density. Also, the lower jaw receives larger volume of radiation doses (Aldunate, et al., 2010; He, et al., 2015). Most affected areas are the angle and the mandibular body, since their blood supply comes exclusively from the lower alveolar artery, making these areas more dependent on the periosteal blood supplies (dos Santos, et al., 2015; Epstein, et al., 1997; He, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018).

The ORN was first described in 1926. It was first known as radiation osteitis by Ewing, the first researcher to record the bone changes caused by RT (Epstein, et al., 1997; He, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018). ORN is a potentially debilitating disease clinically presented as persistent pain and chronic bone exposure. The radiation therapy causes loss of bone tissue integrity, remaining without healing for more than three months, in the absence of a local tumor, recurrence, or metastatic

disease (dos Santos, et al., 2015; He, et al., 2015; INCA, 2019; Ribeiro, et al., 2018). Also, it is commonly associated with local infection, which can lead to orocutaneous fistulae, and pathological fracture (He, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018).

Many factors have been suggested to develop ORN, such as delivered radiation, malnutrition, health condition, oral hygiene, and trauma, such as dental extraction and periodontal disease. It can also spontaneously occur after RT with doses that exceed 60Gy (Gray) (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; dos Santos, et al., 2015; Ministério da Saúde, 2014; Ribeiro, et al., 2018). The mean age of affected patients is 50 years, and the prevalence ratio between sexes is 1.6:1 for males (Aldunate, et al., 2010; dos Santos, et al., 2015). Signs and symptoms of ORN can be varied. The most common clinical features for diagnosing ORN are local pain, trismus, halitosis, bone exposure, fistulas, drainage of secretion, and fistulization to the skin or mucosa, without tumor recurrence. However, many cases are asymptomatic, and the diagnosis occurs through imaging exam (Aldunate, et al., 2010; Epstein, et al., 1997; He, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018).

Initially, it was believed that the ORN pathophysiology was related from the relationship between radiation, trauma, and infection. According to Marx (1983), the "3H principle" could explain the effect of radiation in bone tissues. The radiation would cause hypoxia, hypovascularity, and hypocellularity of tissue, thus inhibiting substitution of conjunctive tissue and of cells to complete the turnover for the maintenance of homeostasis and wound cicatrization, leading consequently to bone exposure (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; dos Santos, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018). Also, the author noted that ORN is not a primary infection of the irradiated bone. But that the metabolic and homeostatic alteration of the irradiated is responsible for persistent hypoxia that causes chronic injury. Such imbalance between synthesis and tissue degradation generates progressive hyalinization and fibrosis of the medullary spaces, leading to the development of fibrotic scar tissue. (Aldunate, et al., 2010; Ribeiro, et al., 2018; Martos-Fernández, et al., 2018). Such vascular dysfunctions help to promote the initial pre-fibrotic phase, which is intensified due to the presence of oxygen free radicals produced by radiation. Consequently, cause a dysregulation of fibroblast proliferation and metabolism (Martos-Fernández, et al., 2018; Zhang, et al., 2020).

This study aims to report a case of a patient diagnosed with ORN in the lower jaw. It discusses concepts about the disease, diagnosis, characteristics, and therapeutic modalities. This case report has considerable social and clinical relevance because affected patients need besides aesthetic-functional rehabilitation also the reinsertion in regular social life.

2. Methodology

This is a clinical case report. A 60 year-old- male patient sought care from the OralMaxillofacial Surgery and Traumatology team at the Stomatology Clinic of Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), in Salvador, Bahia, Brazil. He presented a chief complaint of a pain in the body region of the lower jaw. In 2010, he was diagnosed with malignant neoplasm in the tonsil region (T2N1M0), through a biopsy performed at Dom Pedro de Alcântara Hospital in Feira de Santana (BA). As a treatment, he underwent head and neck RT and chemotherapy.

The patient was referred for dental treatment, and five extractions were performed. He followed up with an oncologist until 2015 when he was discharged. In consultation with a professional, the patient was clinically diagnosed with ORN and then referred to the Dentistry Course of the EBMSP, in 2017. The patient denied alcoholism, smoking, drug abuse, and systemic diseases. Informed patient consent form was presented signed by the patient.

2.1 Physical examination and Imaging Exams

Extra oral examination showed an edema in left side of the middle third of the face. Patient referred pain in the left mandibular body region, limited mouth opening, poor oral hygiene, presence of bone exposure in the submental and submandibular region on the left side of the face (Figure 1) and also in the oral mucosa (Figure 2). In the intraoral examination, the presence of calculus was observed in dental surfaces, partial edentulism, gingival recessions, cervical teeth lesions,

destruction of the mandible cortex, and exposed necrotic bone through a fistula in the bottom of the mandibular vestibule.

A panoramic radiography (Figure 3) showed a radiolucent bilateral area in the mandible body. Also, it was observed a horizontal and vertical bone loss in the mandible, which represents a serious picture of injury compatible with bone necrosis. Computed tomography exhibited disruption of bone cortical in the mandibular body, bilaterally. Diagnosis of ORN was made and patient instituted conservative measures of treatment. He was classified, according to Epstein et al. (1997), as a Stage III-B ORN.

Figure 1: A: Extra oral exam, front view; B: Right side view; C: Submental region with bone exposure; D: Left lateral view, with exposed bone.



Source: Authors.

Figure 2: Cervical lesions in multiple teeth and bone exposure bilaterally.



Source: Authors.

Figure 3: Panoramic radiographic with vertical and horizontal bone loss in the mandibular body region, bilaterally.



Source: Authors.

2.2 Treatment

In 2017, the patient underwent twelve sessions of ozone therapy. In addition, the patient had undergone ten hyperbaric oxygen therapy sessions. Dental treatment was also realized as a pre-surgical protocol.

The surgery was planned with the aid of a biomodel (Figure 4) using a 3D printer with images of the patient's face from the computed tomography. The first surgical procedure took place at General Roberto Santos Hospital. Through bilateral submandibular access with extension and midline joint, the mandible was partially removed. The surgical specimen (Figure 5) was stored in a 10% formaldehyde container and sent to EBMSP for anatomopathological examination. Surgical debridement of devitalized soft tissue or signs of low vitality was performed. After this process, the 2.4 mm system reconstruction plate was adapted and fixed to the remnant bone of the mandible. After the surgical approach, the patient was referred for an imaging exam for postoperative control (Figure 6).

Figure 4: Biomodel used for modeling the 2.4 mm system reconstruction plate.



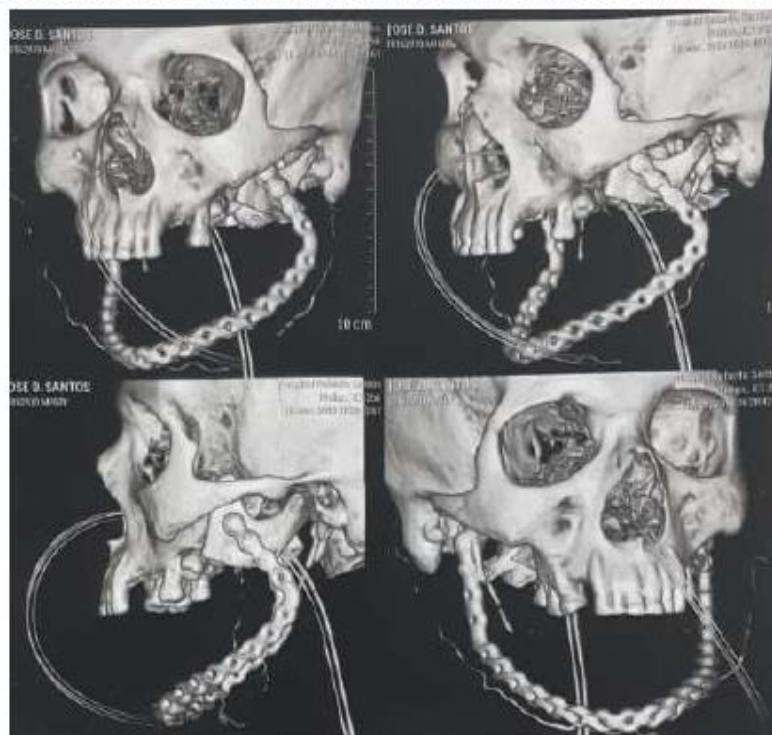
Source: Authors.

Figure 5: Mandible removed during the first surgical procedure for anatomopathological study.



Source: Authors.

Figure 6: 3D reconstruction of the face tomography, showing adaptation of the 2.4 mm system reconstruction plate.



Source: Authors.

There were persistence and progression of the preexisting local infection in the post-surgical period. The remaining tissue surrounding the surgical access site underwent a process of necrosis (Figure 7-A). The patient underwent a second surgery nine days later of the first surgical procedure. A culture examination and antibiogram of a persistent purulent secretion at the surgical site revealed the following microorganisms: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* spp *pneumoniae*. The second surgical procedure consisted in removing the synthesis material and four screws from the 2.4 mm system. The material was infected and exposed due to the loss of surrounding tissue vitality. Bilateral Temporomandibular Joint (TMJ) disarticulation and new wound debridement were also performed in this same procedure. After, the patient stayed monitored at the hospital level with a speech therapist, physiotherapist, psychologist, and nutritionist.

After the second surgical procedure, the patient evolved with an improvement in the infection, using a nasointestinal tube for feeding, with spontaneous breathing via tracheostomy, and without pain complaints in the surgical access region. We continued the treatment through daily monitoring with the oral maxillofacial team, which changed the dressing twice a day and oral hygiene with aqueous chlorhexidine 3 times a day. After clinical improvement, the patient evolved with difficulty in accepting an oral diet. A gastrostomy procedure was needed to ensure a better nutritional condition for the patient. To date, the patient (Figure 7-B) is being followed up with the oral maxillofacial team at the EBMSP. He underwent a panoramic radiographic (Figure 8) of post-control operative and received the result of the anatomopathological exam, which was conclusive for ORN.

Figure 7: A: Left side, showing dehiscence in the suture and presence of purulent secretion; B: Patient in the 11th postoperative month, here we observe lower lip ptosis.



Source: Authors.

Figure 8: Panoramic radiography after hospital discharge, showing absence of synthesis material and TMJ disarticulation.



Source: Authors.

3. Results and Discussion

Patients undergoing radiotherapy alone or as part of the treatment of head and neck cancer are likely to develop osteoradionecrosis. (Epstein, et al., 1997; Martos-Fernández, et al., 2018; Marx, 1983). The patient must be accompanied by a multidisciplinary team before, during and after RT, to minimize the possible adverse effects. The dentist has an important role in the prevention of ORN, since oral health must be carefully performed to minimize the chances of late complications (Marx, 1983; Ribeiro, et al., 2018). In the present case, the patient reported dental follow-up during the pre-RT period, which contributed to a late diagnosis.

ORN signs and symptoms can range from local pain to bone exposure, sometimes also occurring a pathological fracture (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; Ribeiro, et al., 2018). The patient of the present case corroborates with the literature clinical characteristic of ORN. We observed pain, trismus, halitosis, bone exposure with fistula in the oral mucosa and skin, and drainage of purulent secretion.

There is a controversy about the ideal therapy for ORN (Dantas & Reis, 2019). However, it is widely accepted that the treatment should be based on a multi-professional approach and mostly, conservative. For initial cases, it is recommended mouthwashes with chlorhexidine and analgesics prescription. It is also necessary the adequacy of oral hygiene and the cessation of some nocive habits such as the use of tobacco and alcohol abuse. Both are irritating factors to the oral mucosa (Aldunate, et al., 2010; Amorim, 2016; Dantas & Reis, 2019; Moraes, et al., 2016). In advanced cases, invasive techniques such as the surgical approach - resection of the affected bone segment - is needed. (Dantas & Reis, 2019; Oliveira, et al., 2021). The present patient denied alcohol and tobacco abuse. He had undergone oral environment adequacy protocol before the surgical procedure. It was also performed as an adjunctive treatment with ozone therapy and hyperbaric oxygenation.

Ozone therapy aims to inactivate microorganisms, stimulate oxygen metabolism, and activate the immune system (Anzolin & Bertol, 2018; Moraes, et al., 2016; Oliveira, et al., 2021). Besides, this therapy also acts in the control of symptoms, as evidenced in the present case where the patient reported a decrease in the constant pain he felt in the left mandibular region. Compared to hyperbaric oxygen, ozone has better long-term results and is a less costly therapeutic

modality. Both modalities promote an improvement in symptoms, in addition to stimulating the healing process (Dantas & Reis, 2019; Moraes, et al., 2016).

Several factors are associated with the development of ORN, such as high doses of RT, malnutrition, health condition, oral hygiene and trauma (Aldunate, et al., 2010; dos Santos, et al., 2015; Ribeiro, et al., 2018). In the present case, ORN probably developed due to a set of factors. Poor oral hygiene, surgical trauma, periodontal disease, extensive caries and the radiation played a role in developing the patient's condition.

The mandible is a bone of great importance in facial harmony, contributing to chewing, swallowing, support of the base of the tongue and articulates with the base of the skull (Caparrotti, et al., 2017). For the present case, the mimicry of the mandibular arch was planned, which favors the maintenance of facial aesthetics. In addition, it also helps in the social reinsercion of the patient. In addition, it fixes the suprahyoid muscles in the anterior region of the 2.4 mm system reconstruction plate, aiming at a better prognosis regarding the phonation capacity and swallowing of the patient.

Suture dehiscence occurred due to the low tissue vitality and the internal compression exerted by the postoperative edema. That led to a consequent exposure of the synthesis material and, consequently, its removal. This procedure led to a loss of the ability to articulate the TMJ and to support the suprahyoid muscles. As a consequence, the patient lost swallowing capacity (Raz, et al., 2017). Therefore, to ensure a better nutritional intake, a gastrostomy was performed before hospital discharge, since the patient's swallowing capacity was unsatisfactory given the need for food.

The exacerbation of the infectious process after the first surgical procedure occurred due to low tissue vitality and reduced vascularization in the soft tissues, due to radiation (Caparrotti, et al., 2017; Raz, et al., 2017). To improve vascularization, we performed surgical debridement. Debridement consists of removing dead, devitalized, or contaminated tissues and also any foreign body located in the wound. This procedure reduces the number of microorganisms, toxins, and other substances. It also stimulates bleeding, increases the local blood supply, revives the tissue, inducing the appearance of defense cells, improving nutrition for the region, and finally resulting in better local conditions for tissue healing (Moraes, et al., 2016). Our patient had a communication with the extra-oral environment after the second surgical procedure, which shows the difficulty in healing poorly vitalized tissues.

ORN is a multifactorial condition, which can be developed spontaneously or from some trauma (Aldunate, et al., 2010). There is a debate between the risk of developing ORN and the time elapsed since the end of RT. These effects caused by radiation are progressive over time, and the individual may develop ORN for up to three years after the end of the RT (Aldunate, et al., 2010; Martos-Fernández, et al., 2018; Ribeiro, et al., 2018). The patient completed RT in 2014 and was diagnosed with ORN three years later. This justifies the need for long-term follow-up of patients undergoing RT.

Despite being an entity well known by health professionals who deal with the treatment of head and neck cancer, ORN presents many controversies. From its classification to its best therapeutic (He, et al., 2015; Lyons, et al., 2014; Karagözoglu, et al., 2014). For initial lesions, conservative management can be used. For advanced cases, radical resection followed by reconstruction might be necessary. It is imperative to adapt the oral environment before RT, as well as to maintain oral health care during and after treatment. Carry out drug control in the initial periods of treatment and, if the ORN is installed, prevent the progression of the disease. Drug treatment, hyperbaric therapy measures to control the symptoms. In some cases, surgical intervention may be needed (Dantas & Reis, 2019). In the present case, the association of hyperbaric oxygen, ozone therapy, antibiotic therapy, and surgical intervention were effective in treating this disease.

Therefore, it is of great importance that professionals involved in the rehabilitation of irradiated patients be aware of any new clinical signs of injury recurrence, as these patients are contraindicated to perform any surgical procedure due to little or no vascularization of the site, which results in difficulty in the healing process of the surgical wound and later ORN.

4. Conclusion

ORN is a serious late complication of RT, which can have poor prognosis. The association of conservative therapies with surgery demonstrated satisfactory results and improving patient's quality of life.

The identification of an optimal protocol with a view to obtain better results for the prevention and control of ORN should be the primary objective of health professionals who assist patients with head and neck cancer. More controlled and randomized studies are necessary to confirm this statement definitively.

References

- Anzolin, A. P., & Bertol, C. D. (2018). Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. *BrJP*, 1(2), 171-175. <https://www.scielo.br/brjp/a/v1Mm8KdmsvK7Fv4F7Xhww?lang=pt&format=pdf>
- Aldunate, J. L. C. B., Coltro, P. S., Busnardo, F. D. F., & Ferreira, M. C. (2010). Osteoradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 381-387. <http://www.rbcp.org.br/details/604-pt-BR-osteoradionecrose-em-face-fisiopatologia-diagnostico-e-tratamento>
- Amorim, W. D. (2016). Manejo de osteoradionecrose em pacientes oncológicos. [Monografia].
- Brasil, Ministério da Saúde. (2014). *Manual de Bases Técnicas da Oncologia-SLA/SUS-Sistema de Informações Ambulatoriais*. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-26a-edicao.pdf>
- Caparrotti, F., Huang, S. H., Lu, L., Bratman, S.V., Ringash, J., Bayley, A., Cho, J., Giuliani, M., Kim, J., & Waldron, J. (2017). Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*, 123(19), 3691-3700. 10.1002/cncr.30803.
- Dantas, J. B. L., & Reis, J. V. N. A. (2019). New therapeutic approaches to osteoradionecrosis: Literature Review. *Journal of Health Sciences*, 21(3), 243-9. <http://dx.doi.org/10.17921/2447-8938.2019v21n3p243-249>
- dos Santos, R., Kuhn Dall'Magro, A., Giacobbo, J., Lauvan, J. R., & Dall'Magro, E. (2015). Osteoradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 20(2), 232-37. <https://doi.org/10.5335/rfo.v20i2.4497>
- Epstein, J., Van der Meij, E., McKenzie, M., Wenz, F., Lepawsky, M., & Stevenson-Moore, P. (1997). Postirradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 83(6), 657-662. 10.1016/S1079-2104(97)90314-0
- He, Y., Liu, Z., Tian, Z., Dai, T., Qiu, W., & Zhang, Z. (2015). Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 44(12), 1547-57. 10.1016/j.ijom.2015.04.006
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2019). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- Karagozoglu, K. H., Dekker, H. A., Rietveld, D., de Bree, R., Schulten, E. A. J. M., & Kantola, S. (2014). Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral, Pat Oral and Cir Bucal*, 1(19), 433-7. 10.4317/medoral.19623
- Lyons, A., Osher, J., Warner, E., Kumar, R., & Brennan, P. (2014). Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Brazilian Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 52, 392-395. 10.1016/j.bjoms.2014.02.017
- Martos-Fernández, M., Saez-Barba, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Balibrea-del-Castillo, J. M., & Bescós-Arín, C. (2018). Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(5), 431-439. 10.1016/j.oooo.2018.02.004
- Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(5), 283-288. 10.1016/0278-2391(83)90294-x
- Mornes, P. D. C., Thomaz, L. A., Silva, M. B. F., Junqueira, J. L. C., & Teixeira, R. G. (2016). Successful in a conservative treatment of osteoradionecrosis of the jaw: a case report and review of literature. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*, 64(2), 212-218. <https://doi.org/10.1590/1981-863720160002000143190>
- Oliveira, C. C. B., Dantas, J. B. L., Borges, D. P. O., Martins, G. B., Medrado, A. R. A. P., Reis, J. V. N. A., & Marchionni, A. M. T. (2021). Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 67(2), e-02785. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.785>
- Raber-Durlacher, J. E., Elad, S., & Barash, A. (2010). Oral Mucositis. *Oral Oncology*, 46(6), 452-6. 10.1016/j.oraloncology.2010.03.012
- Raz, D. J., Clancy, S. L., & Erhunmwunsee, L. J. (2017). Surgical management of the radiated chest wall and its complications. *Thoracic Surgery Clinics*, 27(2), 171-179. 10.1016/j.thorsurg.2017.01.011
- Ribeiro, G. H., Chum, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(1), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
- Store, G., & Larheim, T. (1999). Mandibular osteoradionecrosis: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*, 28(5), 295-300. 10.1038/sj/dmfr/4600461

Research, Society and Development, v. 10, n. 11, e181101119632, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19632>

Zhang, Z., Xiao, W., Jia, J., Chen, Y., Zong, C., Zhao, L., & Tian, L. (2020). The effect of combined application of pentosifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129(3), 207-214. 10.1016/j.oooo.2019.08.005