

OZONIOTERAPIA NO MANEJO DA OSTEORRADIONECCROSE: ESTADO DA ARTE**OZONE THERAPY IN THE MANAGEMENT OF OSTEORRADIONECCROSIS: STATE OF THE ART**

Kelly Christine de Oliveira Bruck *
Ivete Pereira Ribeiro **
Marlene Xavier de Andrade ***
Michele Rosas Couto Costa ****
Júlia dos Santos Vianna Néri *****
Juliana Borges de Lima Dantas *****

Unitermos:**RESUMO**

Osteorradioneccrose;
Ozônio;
Radioterapia.

Introdução: A Osteorradioneccrose (ORN) é um dos efeitos colaterais mais complexos e custosos da radioterapia de cabeça e pescoço. Trata-se de uma necrose asséptica do tecido ósseo, com maior frequência em osso mandibular. O ozônio apresenta efeito antimicrobiano, anti-inflamatório e imunomodulador, além de ser uma modalidade conservadora e de baixo custo, que pode ser usada para o tratamento e a prevenção da ORN. **Objetivo:** Realizar um levantamento de dados na literatura acerca da aplicação e eficácia da ozonioterapia no manejo da ORN. **Materiais e métodos:** Tratou-se de uma revisão narrativa da literatura através de busca ativa nas plataformas Pubmed, LILACS e SciElo, além da literatura cinzenta do Google acadêmico e de livre busca. Após cruzamento dos descritores DeCS/MeSH em português e em inglês: “osteorradioneccrose” e “osteoradioneccrosis”, “ozônio” e “ozone”, “radioterapia” e “radiotherapy”, com operador booleano AND, além da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 36 trabalhos relevantes para o presente estudo. **Resultados:** A maioria dos pacientes diagnosticados com ORN e submetidos à ozonioterapia, tiveram recuperação parcial ou completa do quadro clínico. Quando utilizado na prevenção, o ozônio inibiu o desenvolvimento de ORN, de acordo com relatos na literatura. **Considerações finais:** Apesar dos estudos indicarem benefícios da ozonioterapia, ainda não existe um consenso em relação ao protocolo de aplicação na ORN, devido à ausência de estudos controlados. Portanto, recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados para definir protocolos adequados e eficazes na prevenção e tratamento da ORN.

- * Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-7973>.
- ** Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4689-0910>.
- *** Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-9804>.
- **** Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3529-3718>.
- ***** Cirurgiã-dentista. Doutora em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000000318050949>.
- ***** Cirurgiã-dentista. Mestre em Estomatologia. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Professora da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). ORCID: <https://orcid.org/0000000297989016>.

Osteorradionecrosis;
Ozone;
Radiotherapy.

Introduction: Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most complex and costly side effects of head and neck radiotherapy. It is an aseptic necrosis of bone tissue, most often in the mandibular region. Ozone has an antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulatory effect, in addition to being a conservative and low-cost modality that can be used for the treatment and prevention of ORN. **Purpose:** To carry out a survey of literature data about the application and effectiveness of ozone therapy in the management of ORN. **Materials and Methods:** It was a narrative literature review with active search on Pubmed, LILACS and SciELO platforms, in addition to the gray literature of Academic Google and free search. After crossing the DeCS/MeSH descriptors in Portuguese and English: “osteorradionecrose” and “osteoradionecrosis”, “ozônio” and “ozone”, “radioterapia” and “radiotherapy”, with a Boolean operator AND, in addition to applying the inclusion and exclusion criteria, 36 relevant manuscripts were selected for the present study. **Results:** Most patients diagnosed with ORN and submitted to ozone therapy had partial or complete recovery of the clinical picture. When used in prevention, ozone inhibited the development of ORN, according to reports in the literature. **Final Considerations:** Despite studies indicating benefits of ozone therapy, there is still no consensus regarding the application protocol in ORN, due to the absence of controlled studies. Therefore, it is recommended to carry out randomized clinical trials to define adequate and effective protocols in the prevention and treatment of ORN.

INTRODUÇÃO

O câncer, segundo o Instituto Nacional do Câncer (2020)¹, é um termo que abrange mais de 100 tipos de doenças malignas, e se desenvolve pela divisão rápida e desordenada de células que tendem a ser agressivas e incontroláveis, com formação de tumores que podem espalhar-se para tecidos adjacentes e outras regiões do corpo. Quando acomete lábios, cavidade oral, laringe, faringe, cavidade nasal e tireoide, são denominados de câncer de cabeça e pescoço. Com relação ao câncer de cavidade oral, foi estimado para o período entre 2020 e 2022, 11.180 novos casos entre os homens e 4.010 entre as mulheres, apenas no Brasil, sendo considerado o quinto tipo mais frequente entre indivíduos do sexo masculino e o décimo terceiro entre o sexo feminino².

Sabe-se que a radioterapia é uma modalidade de tratamento oncológico com aplicação de radiação ionizante sobre o tumor, leito tumoral ou áreas com possibilidade de metástase. O objetivo é a supressão de células malignas com margem de segurança, que visa eliminar quaisquer células comprometidas³. Apesar de ser uma terapia local, não é seletiva, ou seja, afeta tecido neoplásico e tecido saudável. Por este motivo, variados efeitos adversos agudos e tardios podem ocorrer em cavidade oral, como mucosite, xerostomia, hipossalivação, disgeusia,

cárie de radiação, trismo e osteorradionecrose (ORN)⁴.

A ORN é definida como necrose asséptica do tecido ósseo, cuja explicação mais aceita é a teoria da hipóxia, hipovascularização e hipocelularização tecidual⁵. É mais frequente na mandíbula em relação a maxila, e dados epidemiológicos mostram uma ocorrência em torno de 20% dos pacientes irradiados⁴. O seu diagnóstico ocorre após exclusão de recidiva de câncer ou metástase em local previamente irradiado, em que apresenta uma lesão necrótica que não cicatriza há mais de três meses. Costuma estar associada a um trauma e pode ser assintomática ou acompanhada por dor severa, drenagem purulenta associada ou não com fístula e perda funcional, com conseqüente desconforto e perda da qualidade de vida em pacientes que foram expostos a uma doença primária sabidamente mutiladora^{4,6}.

No que diz respeito a prevenção da ORN, pode-se lançar mão do condicionamento pré-radioterapia, que inclui o acompanhamento e remoção de focos infecciosos, boa educação em higiene oral, fluoretação diária, restaurações de dentes cariados e tratamento endodôntico de unidades com comprometimento pulpar, além de terapias adjuvantes que acelerem o reparo tecidual, como o ozônio⁷⁻⁹. Porém, quando o

paciente desenvolve a ORN, o tratamento pode seguir duas vertentes. A primeira envolve a cirurgia com ressecção do osso necrótico associada com reconstrução com retalho livre; e a segunda abordagem é mais conservadora, em que envolve o uso de medicamentos, oxigênio hiperbárico, laserterapia, terapia fotodinâmica e ozonioterapia^{7,10}.

O ozônio (O₃), é uma molécula instável, transportado em água, óleo ou gás. Possui efeitos antimicrobiano, anti-inflamatório e imunomodulador, além de auxiliar na oxigenação tecidual e estimular o sistema circulatório. Apesar de seu uso ser considerado recente na Odontologia, trata-se de um gás existente na natureza através da camada de O₃, que protege os seres vivos contra os raios ultravioleta e limpa o ar dos poluentes. Seu uso isolado foi realizado pela primeira vez em 1840, por Christian Friedrich Schonbein, um químico alemão. Há relatos da sua utilização na Primeira Guerra Mundial como bactericida em ferimentos de combate. Todavia, apesar de seus benefícios já confirmados, ainda há necessidade de protocolos que sejam aceitos em consenso na literatura¹¹.

Com a alta prevalência do câncer em região de cabeça e pescoço e estimativa crescente, além de considerar a alta ocorrência de ORN em pacientes irradiados, torna-se indispensável a busca por melhores formas de tratamento para esta condição debilitante. Desta maneira, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento na literatura acerca da aplicação e eficácia da ozonioterapia na prevenção e tratamento da ORN.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão narrativa da literatura, através da busca ativa de trabalhos científicos em plataformas eletrônicas entre março e maio de 2022. Para a sua realização foram usados os seguintes descritores DeCS/MeSH em português e em inglês: “osteorradionecrose” e “osteoradionecrosis”, “ozônio” e “ozone”, “radioterapia” e “radiotherapy”, cruzados nas bases de dados Pubmed, LILACS e SciElo, além da literatura cinzenta do Google acadêmico, através do uso do operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: trabalhos redigidos em qualquer idioma e sem período definido de publicação devido à escassez de literatura, além de apresentar o

objetivo primário a discussão acerca da aplicação da ozonioterapia na ORN, além das características gerais do ozônio. Adicionalmente, relatos de caso, ensaios clínicos e estudos experimentais em modelo animal foram incluídos, bem como trabalhos de conclusão de curso, teses, dissertações e livros. Os critérios de exclusão foram: estudos que fugissem da temática desejada, artigos não disponíveis na íntegra e duplicados, cartas ao editor e anais de eventos.

Inicialmente, foram encontrados no Pubmed 3 artigos, no LILACS 1, no SciElo nenhum, e no Google acadêmico 27 trabalhos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 14 estudos. A busca livre foi realizada de forma secundária em referências de artigos pré selecionados, com a inclusão de 21 artigos e 1 referência bibliográfica, totalizando 36 trabalhos relevantes para o presente estudo. O Quadro 1 exemplifica os estudos utilizados para a construção do presente trabalho.

Quadro 1. Cruzamentos dos descritores DeCS/MeSH e o número de estudos encontrados.

| Plataformas de busca | Descritores usados | Resultado da seleção inicial | Trabalhos excluídos | Total |
|----------------------|--|------------------------------|---------------------|-------|
| Pubmed | “Osteoradionecrosis” AND “Ozone” AND “Radiotherapy” | 3 | 0 | 3 |
| LILACS | “Osteorradionecrose” AND “Ozônio” AND “Radioterapia” | 1 | 0 | 1 |
| SciElo | “Osteorradionecrose” AND “Ozônio” AND “Radioterapia” | 0 | 0 | 0 |
| Google acadêmico | “Osteorradionecrose” AND “Ozônio” AND “Radioterapia” | 27 | 17 | 10 |
| Livre busca | - | 22 | 0 | 22 |
| Total | | 53 | 17 | 36 |

Fonte: autoria própria, 2022.

REVISÃO DISCUTIDA

Osteorradionecrose

A radioterapia é um tratamento amplamente usado na Oncologia. Devido sua atuação regional, é comum ser associada, principalmente entre os pacientes, como uma terapia mais branda em relação à quimioterapia sistêmica. Apesar dessa falsa impressão, na região de incidência da radiação, tanto células

benignas como malignas são atingidas, trazendo consequências duradouras, como a ORN⁵. Essa necrose tem grande associação a exposições maiores que 60 Grays (Gy) em região de cabeça e pescoço, que apesar de ocorrer de forma fracionada, são acumulativas para a região que a recebe¹².

Fisiopatologia da ORN

De forma a entender a fisiopatologia da ORN, até o presente momento existem duas teorias que são bem aceitas. Em 1983, Marx¹³ postulou a teoria dos 3H, em que a radiação torna o tecido hipóxico, hipocelular e hipovascular. Posteriormente, Delanian e Lefaix¹⁴ (2004) abordou em nível histológico o processo fibroatrófico induzido por radiação que é dividido em três fases. Na fase pré-fibrótica há liberação de quimiocinas que atraem leucócitos, o que acarreta ao quadro de inflamação crônica inespecífica. Haverá aumento de permeabilidade vascular, edema e trombose que resulta em destruição das células endoteliais, necrose de microvasos, isquemia local e estímulos para ativação dos fibroblastos em miofibroblastos.

A fase organizada é o segundo estágio desse processo com predominância de miofibroblastos e matriz extracelular, com ação de citocinas e danos as células endoteliais, que evitam que o tecido volte a sua normalidade. Essa série de acontecimentos promove a fase de atrofia com remodelação tecidual por um tecido pobre em células e em vascularização, friável e sujeito a necrose após traumas físico-químicos¹⁴.

Classificações da ORN

Para melhor diagnóstico e tratamento, a ORN foi classificada por alguns autores, com o intuito de auxiliar pesquisas e terapêuticas adequadas, além de definir a gravidade dessa condição. Em 1987, Epstein et al.⁵ classificaram em três fases: (I) resolvida, (II) crônica persistente e (III) ativa progressiva, sendo todas elas divididas em (a) sem fratura patológica e (b) com fratura patológica. Nessa classificação também há sintomas e indicações de tratamento baseados em antibióticos, analgésicos e oxigenoterapia hiperbárica.

Em busca de uma classificação ideal, Lyons et al.⁶ (2016) utilizaram como base a fisiopatologia fibroatrófica proposta por Delanian e Lefaix¹⁴ (2004), e classificaram a ORN em quatro

níveis, de acordo com a extensão da necrose, presença ou não de fratura patológica, sintomatologia associada e na adoção da medicação pentoxifilina, que trata-se de um medicamento antifibrótico; ou até mesmo na realização de procedimento mais invasivo através da cirurgia.

O estadiamento de zero a três baseado em sinais e sintomas clínico-radiográficos foi proposto por Karazoglu et al.⁷ (2014), e encontra-se demonstrado no Quadro 2. Trata-se de uma classificação prática e simples, com fácil aplicação.

Quadro 2: Estadiamento da ORN baseado em sinais e sintomas clínico-radiográficos.

Estágio 0: Osso mandibular exposto a menos de um mês; nenhuma evidência de alteração nas radiografias simples (panorâmica ou radiografia periapical).

Estágio I: Osso mandibular exposto a menos de um mês; nenhuma evidência de alteração nas radiografias simples (panorâmica ou radiografia periapical). Assintomático, sem dor ou presença de fístula cutânea (IA); sintomático, com dor ou presença de fístula cutânea (IB).

Estágio II: Osso mandibular exposto por pelo menos um mês; alterações presentes em radiografias simples (panorâmica ou radiografia periapical), mas sem envolvimento da borda inferior da mandíbula. Assintomático, sem dor ou presença de fístula cutânea (IIA); ou sintomático, com dor ou presença de fístula cutânea (IIB).

Estágio III: Osso mandibular exposto por pelo menos um mês; alterações presentes em radiografias simples (panorâmica ou radiografia periapical), com envolvimento da borda inferior da mandíbula, independente de quaisquer outros sinais e sintomas.

Fonte: Karazoglu et al.⁷ (2014)

Ozônio

Com o avanço da tecnologia, a área da saúde tem expandido e introduzido pesquisas com diversos agentes capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Dentre eles, o ozônio vem ganhando espaço ao decorrer dos anos, demonstrando excelência em várias áreas da Odontologia, como endodontia, cirurgia, dentística, periodontia e estomatologia. Em necrose dos maxilares, tem promovido efeitos antissépticos e antimicrobianos, além de apresentar biocompatibilidade com o sistema estomatognático¹⁵.

O O₃ é um composto químico, também conhecido como alotrópico do oxigênio (O₂) e sua descoberta ocorreu por acaso pelo pesquisador alemão Dr. Christian Friedrich Schonbein, no ano de 1840. Durante um experimento, ele introduziu o ozônio em seu trabalho com eletrólise da água, onde ocorreu uma reação química, com liberação de odor marcante quando o oxigênio sofria uma descarga elétrica. Seu poder oxidativo e versátil, o faz retornar a forma de oxigênio sem dificuldades, o que garante grandes benefícios no reparo tecidual^{15,16}.

A particularidade do ozônio está em sua capacidade de atuação em enzimas e ácidos nucleicos no citoplasma, bem como, proteínas e peptídeos em capsídeos virais. Compreendendo a ação deste composto químico, pode-se citar que a seletividade para células microbianas não afetam as células saudáveis do organismo, devido sua ação antioxidante¹⁷.

A forma gasosa é o principal estado físico desse componente, sendo que sua meia vida é curta, cerca de 40 minutos a 20 °C e de 140 minutos em 0 °C. O principal meio de produção é através de geradores de ozônio, em que tubos de alta tensão são capazes de transformarem o gás oxigênio em 3 átomos de oxigênio¹⁸. Apesar dos relatos de sua utilização na Primeira Guerra Mundial pelo médico Albert Wolff, cirurgião-chefe do exército alemão, foi utilizado na odontologia apenas na década de 30, no tratamento de alvéolos dentários com infecção após extrações, pelo cirurgião-dentista EA Fish¹⁷.

Ao ser inalado, o O₃ torna-se perigoso aos alvéolos pulmonares, pois possui o poder de atravessar a membrana mucosa, oxidando componentes celulares importantes, como enzimas, proteínas e peptídeos, com consequente formação de radicais livres e peróxidos em excesso, o que gera toxicidade^{17,19}. Por este motivo, tem-se como forma de utilização também o gás de ozônio dissolvido em água, óleos vegetais como o azeite de oliva, também conhecido como óleo ozonizado^{20,21}. Além de todos os benefícios já citados, também pode-se destacar a presença de mínimos efeitos colaterais¹⁹.

Ozônio na ORN

Compreende-se que a ORN manifesta-se com o aumento de radicais livres e alteração na produção de colágeno devido à ausência da circulação sanguínea, decorrido do processo de endoarterite, que nada mais é do que a inflamação

de vasos sanguíneos de pequeno calibre. Ocorre o desenvolvimento de trombos na região afetada, o que torna a nutrição anulada no local. Somado a isso, forma-se um processo de hipoxia regional que leva a morte celular, com manifestação de sintomatologia dolorosa, seguida de ardência, o que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente irradiado^{8,22}. Dentre os diversos tratamentos estudados e aplicados na prevenção e tratamento da ORN, o ozônio vem demonstrando seu potencial biooxidativo⁸.

Quando há necessidade de efeito antibacteriano, em primeira instância o antibiótico é o medicamento de escolha na grande maioria dos casos. Todavia, devido seu crescente aumento de resistência ao microrganismo, houve uma necessidade de buscar novos agentes capazes de exercerem tal função. Foi então, que o ozônio ganhou espaço na comunidade científica²². O precursor do O₂ ativado na cavidade oral, atravessa a membrana mucosa e atua como um antibacteriano potente capaz de destruir bactérias da região. Seus efeitos vão além, através da oxigenação dos tecidos afetados, ação fungicida e virucida, além da capacidade de neoangiogênese²³.

Devido ao aumento da circulação sanguínea, há uma maior quantidade de eritrócitos e hemoglobina, que por exercer função de transporte de oxigênio, aumenta a oxigenação tecidual. Os vasos mais atingidos são os capilares, e portanto, ocorre o aumento da microcirculação local. Adicionalmente, pode-se lançar mão da curetagem na região, seguida pela lavagem salina e peróxido de hidrogênio, com consequente revascularização do osso abaixo do necrótico, o que resulta em tecido saudável que não necessitará de cirurgia mais invasiva e os resultados podem ser de cicatrização parcial ou total da ferida²³.

A capacidade do ozônio em estimular a produção de citocinas, interleucinas 2 e interferon, eleva a capacidade das células em produzir energia capaz de aumentar o trabalho do ciclo de Krebs, a que auxilia na recuperação da lesão⁸. Além dos fatores orgânicos, a ORN promove estresse, dor e vergonha, com diminuição da qualidade de vida dos pacientes. Após a recuperação dessa sequela com uso do ozônio, há grande melhoria na vida dessas pessoas, que podem ter um recomeço após tantos desafios²⁴.

Ozonioterapia no tratamento da ORN

Apesar da escassez de estudos, o ozônio tem sido testado no tratamento da ORN em suas duas diferentes formas: gasosa e oleosa^{23,25}. Em estudo com 8 pacientes irradiados, o O₃ foi usado sob a forma de óleo em quadro de ORN. Essa forma de apresentação proporcionou a permanência prolongada do gel na cavidade oral, facilitando a penetração e a eficácia deste agente. Ao total foram necessárias de 3 a 19 sessões para promover a regressão completa das lesões na mucosa, em 75% dos pacientes estudados. O critério utilizado como avaliação foi a liberação do fragmento necrótico, seguida de fechamento espontâneo da ferida por 12 meses. Somente um paciente apresentou evolução do quadro clínico. Em comparação com a abordagem cirúrgica, a ozonioterapia demanda mais tempo para que a região necrótica de fato seja removida com êxito, o que torna o tratamento mais longo, porém, menos invasivo²³.

Outro estudo utilizou o O₃ sob a forma de gás em paciente de 73 anos com ORN associada à fratura patológica em mandíbula, dor, ineficácia antibiótica, além de grande debilidade física. A concentração do gás foi de 30 µg/mL. A aplicação foi feita pela fístula intradérmica e no osso necrótico, semanalmente. Após 2 meses, foi realizado o debridamento local de parte do fragmento que impossibilitava a mastigação. Com 7 meses de iniciado a ozonioterapia, o remanescente necrótico se deslocou anteriormente e a paciente se recuperou completamente, sem necessidade de uma intervenção cirúrgica mais invasiva²⁵.

Em outro caso clínico, paciente apresentava ruptura de cortical óssea mandibular bilateral, dor, trismo, halitose, osso exposto, fístula e drenagem purulenta associadas à ORN. Foi tratada com 12 sessões de ozonioterapia associada a 10 sessões de oxigenioterapia hiperbárica, antibióticos e intervenção cirúrgica, com conseqüente regressão do quadro clínico. Todavia, não foi informada a concentração do ozônio, além da associação com outras terapias, o que sugere que não foi somente a ozonioterapia que promoveu efeito benéfico, mas sim a união de terapias sabidamente eficazes para o manejo da ORN²⁶. Vale ressaltar que, além de necrose óssea, o ozônio também demonstra resultados positivos em necrose de tecido mole por radiação²⁷. O quadro 3 exemplifica os resultados de estudos em que se utilizou a ozonioterapia em

pacientes diagnosticados com ORN.

Quadro 3: Resultados de estudos com uso do ozônio para o tratamento de pacientes com ORN.

| Autor, País e Tipo de estudo | Protocolo | Resultado |
|--|---|---|
| Bianco et al. ²³ (2019) Itália Relato de Caso | Forma de apresentação: Óleo ozonizado (Ozosan®, Sanipan, Clivio, Itália). Posologia: 5 mL por sítio de gel ozônio. Aplicação: semanal com gaze estéril por 10 min; semanalmente até movimentação do osso necrótico. Sessões: Entre 3 e 19 sessões. Acompanhamento: 1 ano. | Total: 8 pacientes – 11 sítios com ORN. 6 pacientes – regressão total. 1 paciente – melhora parcial, mas não finalizou o tratamento. 1 paciente – piora do quadro. |
| Oliveira et al. ²⁵ (2021) Brasil Relato de caso | Forma de apresentação: Gás ozonizado (Philozon®, Balneário Camboriú, Santa Catarina, Brasil). Posologia: 30µg/mL em fístula dérmica e remanescente mandibular direito, semanalmente. Com 2 meses - desbridamento local. Acompanhamento: 7 meses. | Total: 1 paciente. Região: hemimandíbula. O remanescente necrótico foi expelido e foi removido. Remissão completa do quadro infeccioso, cicatrização de fístulas, melhora na qualidade de vida. |

Fonte: autoria própria, 2022.

Ozonioterapia na prevenção da ORN

Outra finalidade da ozonioterapia na ORN é sob a forma preventiva. Há comprovação de sua eficácia em paciente tabagista (20 cigarros/dia) submetido a múltiplas exodontias de restos radiculares desvitalizados em maxila após 6 meses do término da radioterapia em cabeça e pescoço, com exposição de 79,2Gy. Antes do procedimento cirúrgico, foi aplicado o ozônio sob a forma de gás por 40s com uma sonda gengival (concentração não informada). O aparelho utilizado foi ElektroMagneTron (Mymed-Myliuns Medizinische GmbH, Töging am Inn, Alemanha). O mesmo protocolo foi repetido dentro do alvéolo no pós-cirúrgico e também sobre a sutura. O paciente se recuperou completamente sem

complicações. Apesar da maxila ser menos propensa para complicação de ORN, o risco eminente não pode ser descartado⁸.

Um protocolo preventivo foi sugerido por Lopes²¹ (2021), executado em paciente etilista e tabagista por 54 anos, com câncer recidivado em região de laringe, exposto a radiação com 64Gy. O protocolo proposto foi: irrigação com água ozonizada durante o procedimento de extração de múltiplas raízes (31, 32, 33, 41, 42, 43), realizada em dois momentos distintos. Do lado esquerdo, a aplicação da água ozonizada ocorreu durante a irrigação do alvéolo em concentração de 40 µg/mL e após 7 e 21 dias de procedimento foi reaplicada a água ozonizada, infiltrado gás ozonizado na concentração de 9 µg/mL, e aplicado óleo ozonizado no alvéolo. Do lado direito, foi seguido o mesmo protocolo trans e pós-cirúrgico, porém o ozônio também foi aplicado uma semana antes da cirurgia. Os resultados foram satisfatórios, pois não houve a manifestação de ORN após o protocolo de ozonioterapia preventiva.

O mesmo estudo relatou outro caso com manejo semelhante, porém iniciou a aplicação do ozônio 5 sessões antes da exodontia em paciente exposto a 63Gy de radiação e reaplicou no trans-cirúrgico, 7 e 14 dias de pós-operatório, com obtenção de sucesso²¹. Adicionalmente, em caso de fratura bilateral de mandíbula por queda de paciente previamente exposta à radioterapia de cabeça e pescoço, o ozônio semanal após cirurgia de redução e estabilização da fratura, preveniu também o desenvolvimento de ORN²⁸.

Como observado nos relatos de caso, sugere-se resultados benéficos do ozônio na prevenção da ORN. O uso do gás ozonizado, através de sua ação de conduzir uma microcirculação local, tem a capacidade de aumentar a formação óssea na cavidade oral, além de reparar tecidos moles²⁹. Já em estudo realizado com modelo animal, foram utilizados inicialmente 20 ratos divididos em dois grupos (grupo ozonioterapia e grupo controle). A exposição radioterápica foi realizada com intuito de induzir a ORN, seguida pela aplicação de oxigênio-ozônio na concentração de 50 µg/mL, via insuflação retal. O grupo ozonioterapia foi submetido a aplicação prévia uma semana antes da radioterapia³⁰.

Os resultados demonstraram que o ozônio não preveniu o desenvolvimento da ORN. Todavia, vale salientar que foi o primeiro estudo em animais com esse tipo de protocolo, e que após a

introdução do gás via retal, os ratos evacuaram durante e após o procedimento, o que levanta a hipótese de que não houve biodisponibilidade suficiente de O₃ no organismo, sugerindo novas pesquisas com aplicação pela via peritoneal³⁰. O Quadro 4 sintetiza os resultados encontrados em estudos que abordaram o ozônio na prevenção da ORN.

Em alguns estudos, chama atenção a falta de informações sobre posologia, como ausência da concentração do gás de ozônio. A descrição da posologia completa é importante, pois permite comparação e reprodutibilidade, além de servir como base para novas pesquisas. Tais condições corroboram para a falta de um protocolo aceito internacionalmente para ozonioterapia na ORN⁴.

É importante observar que o ozônio tem sido bastante estudado em osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos³¹, porém apesar de algumas similaridades, elas têm um desenvolvimento distinto e particularidades, o que sugere que para se obter a eficácia do tratamento, devem ser testadas de forma separada³². Apesar da carência de estudos, o ozônio tem ganhado espaço no manejo da ORN, devido aos resultados benéficos, além de ser um recurso terapêutico com mínimos efeitos colaterais e com custo relativamente acessível³³, o que o torna viável e amplamente indicado, uma vez que a ORN é uma condição com gerenciamento complexo³⁴. Desta maneira, cada vez mais a comunidade científica busca por tratamentos eficazes, menos invasivos e de baixo custo, características que parecem ser encontradas no ozônio^{35,36}.

Quadro 4: Ozonioterapia para a prevenção da ORN.

| Autor, País e Tipo de estudo | Protocolo | Resultado |
|--|---|--|
| Batinjan et al. ⁸ (2014) Croácia Relato de Caso | Protocolo para exodontia de múltiplas raízes. Forma de apresentação: Gás ozonizado (ElektroMagneTron Mymed-Mylius Medizinische GmbH, Töging am Inn, Alemanha). Posologia: não descrita Forma de uso: Ozônio por 40s pré operatório, no alvéolo e após sutura. Acompanhamento: 3º, 7º e 14º dia, com nova aplicação de ozônio. | Total: 1 paciente Região: Maxila completa Completa cicatrização sem ORN. |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Lopes ²¹ (2021) | Protocolo para exodontias. Forma de apresentação: Gás, água e óleo ozonizado (Philozon, Medplus MX, Balneário Camboriú, Santa Catarina, Brasil) Posologia: Água ozonizada 40µg/mL (infecção 60µg/mL); Gás ozonizado 5 a 9µg/mL (infecção 10 a 15µg/mL); Óleo ozonizado sobre ferida ou sutura. Caso I: Ozonioterapia iniciou no dia da cirurgia Caso II: iniciou 5 sessões antes. Reaplicações com 14 e 21 dias após procedimento. | Total: 2 pacientes Região: mandíbula direita e esquerda; Ambos pacientes completamente recuperados, sem apresentar infecção ou manifestação de ORN. |
| Brasil | | |
| Relato de caso | | |
| Almeida ²⁸ (2022) | Protocolo para redução da fratura e instalação de placas estabilizadoras. Forma de apresentação: Gás e água ozonizados (Gerador não descrito). Posologia: gás ozônio a 10µg/mL e irrigação de água ozonizada (aproximadamente 15µg/mL) nos locais de acessos cirúrgicos. Sessões semanais de ozonioterapia por 1 mês. | Total: 1 paciente Região: Fratura de mandíbula bilateral após queda e Le fort I em maxila; Acompanhamento de 1 ano e 8 meses sem desenvolvimento de ORN e com boa recuperação. |
| Brasil | | |
| Relato de Caso | | |
| Viergas ³⁰ (2018) | Forma de apresentação: Gás ozonizado (OzonLife, São Paulo, Brasil). Posologia: Ozônio 3% e Oxigênio 97%, 50µg/mL de ozônio, 4 – 5 ml por sessão, 3 vezes por semana por insuflação retal através de uma seringa plástica. Aplicação iniciou 1 semana antes da 1ª exposição à radiação, totalizando 6 semanas de ozonioterapia. | Total: 10 ratos Wistar - Grupo Controle; 10 ratos Wistar - grupo Ozônio; Óbitos: 4 ratos (2 de cada grupo). Todos desenvolveram ORN. Não houve significância estatística de melhora no grupo ozônio. |
| Brasil | | |
| Pesquisa em animais | | |

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à capacidade do ozônio em aumentar a oxigenação tecidual, promover atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e imunomoduladora, além de estimular a neoangiogênese, os resultados no manejo da ORN são promissores.

Vale salientar que, apesar dos estudos indicarem benefícios, ainda não existe um consenso em relação ao protocolo de aplicação do O₃ na ORN, devido à ausência de estudos

controlados. Portanto, é recomendada a realização de ensaios clínicos randomizados para definir protocolos adequados e eficazes na prevenção e tratamento da ORN, com o objetivo de devolver saúde e qualidade de vida aos pacientes irradiados.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). O que é câncer? Instituto Nacional de Câncer. 2020 [Acesso em 2022 mar 28]; Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
2. Silva I, Barbosa L, Santos D, Oliveira S, Mota C, Peres A. Impacto do Tratamento Antineoplásico na Microbiota da Cavidade Oral e Orofaríngea de Pacientes Acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço: Revisão Sistemática. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(1):e-161581.
3. Tree AC, Khoo VS, Van As NJ, Partridge M. Is Biochemical Relapse-free Survival After Profoundly Hypofractionated Radiotherapy Consistent with Current Radiobiological Models? *Rev Oncol Clin.* 2014;26(4):216-29
4. Dantas JA, Reis JV. New Therapeutic Approaches to Osteoradionecrosis: Literature Review. *J Health Sci.* 2019;21(3):243-9.
5. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *Nat Libr Med.* 1987; 45(2):104-10.
6. Lyons A, Osher J, Warner E, Ravi K, Brennan P. Osteoradionecrosis-a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(5):392-5.
7. Karagozoglou K, Dekker H, Rietveld D, de Bree R, Schulten E, Kantola S, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(5):433-7.
8. Batinjan G, Zore IF, Vuletić M, Rupic I. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J.* 2014;35(10):1260-3.
9. Jacobson A, Buchbinder D, Hu K, Urken M. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.

10. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3rd ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2009. p. 298-9.
11. Tiwari S, Avinash A, Katiyar S, Iyer A, Jain S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *Saudi J Dent. Res* 2017;8(Sp Issue)105-11.
12. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40(3):229-43.
13. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983; 41(5):283-8.
14. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004; 73(2):119-31.
15. Nesi AN. *Ozonioterapia: O uso do ozônio na Odontologia*. Porto Velho; 2018. [Monografia de graduação - Curso de Odontologia do Centro Universitário São Lucas].
16. Boleta-Ceranto DCF, Prestes LV, Turci RFP, Grunow ACS, Peressin HM, Tecilla K. Aplicabilidade da ozonioterapia na odontologia: uma revisão de literatura. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2020; 24(3): 203-8.
17. Stubinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: A review. *Quintessence*. 2006; 37(5):353-9.
18. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *Inter. Jour. Ora. Max. Surg*. 2014; 43(6): 777-83.
19. Oliveira JTC. *Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas*. São Paulo; 2007. [Dissertação de Mestrado – Escola de Enfermagem da USP].
20. Patel PV, Kumar V, Kumar S, GD V, Patel A. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *Jour of Inv and Clin Dent*. 2011;2(4): 248-58.
21. Lopes JPS. *Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteoradionecrose: Relatos de casos*. Florianópolis; 2021. [Monografia de graduação – Centro de Ciências da Saúde da UFSC].
22. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5):1206-18.
23. Bianco E, Maddalone M, Porcaro G, Amosso E, Baldoni M. Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw with Ozone in the Form of Oil-based Gel: 1-year follow-up. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(2):270-6.
24. Oliveira LS. *Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com necrose dos maxilares, submetidos à ozonioterapia*. Brasília; 2018. [Monografia de graduação – Faculdade de Ciências da Saúde da UNB].
25. Oliveira CCB, Dantas JBL, Borges DPO, Martins GB, Medrado ARAP, Reis JVNA et al. Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report. *Rev. bras. Cancerol*. 2021;67(2) e-02785.
26. Sousa SS, Cerqueira BAV, Pimentel ALC, Dantas JBL, Marchionni AMT, Medrado ARAP. Challenges of an unusual Osteoradionecrosis of the jaws: case report. *Res., Soc. Dev*. 2021;10(11) e-181101119632.
27. Arruda MM. *Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de Literatura e Relato de Caso*. Brasília; 2019. [Monografia de graduação – Faculdade de Ciências da Saúde da UNB].
28. Almeida GS. *Tratamento de fratura bilateral de mandíbula severamente atrofica em paciente previamente irradiado em cabeça e pescoço: relato de caso*. Uberlândia; 2022. [Monografia de graduação – Faculdade de Odontologia da UFU].
29. Ozdemir H, Toker H, Balci H, Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 2013;48(6):722-6.
30. Viegas CF. *Osteoradionecrose tratada com ozonioterapia em modelo animal: avaliação histológica e imaginológica*. Brasília; 2018. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências da Saúde da UNB].
31. Mourão MMM, Lemos Y, Carvalho AN, Holanda MAR, Abreu KN, Balestra ERH et al. Effectiveness of ozone therapy in maxillary osteonecrotic lesions – Literature review. *Res., Soc. Dev*. 2021;10(11):e-72101119276.

32. Obinata K, Shirai S, Ito H, Nakamura M, Carozzo M, Macleod I, et al. Image findings of bisphosphonate related osteonecrosis of jawscomparing with osteoradionecrosis. Dentomaxil Dentomaxillofac Radiol. 2017;46(5):e-20160281.
33. Modolon LG. Osteorradionecrose dos maxilares em pacientes com câncer de boca e orofaringe: levantamento de casos e estudo dos diferentes tratamentos realizados pelo Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. Florianópolis; 2021. [Monografia de graduação – Centro de Ciências da Saúde da UFSC].
34. Mussi CC, Santos RSR. Osteorradionecrose na odontologia: revisão de literatura. Taubaté; 2019. [Monografia de graduação – Departamento de Odontologia da UNITAU].
35. Fidelis C, Beltran P. Osteorradionecrose: formas de tratamentos. Taubaté; 2019. [Monografia de graduação – Departamento de Odontologia da UNITAU].
36. Oliveira AF, Mendes HJ. Aplicações clínicas do ozônio na odontologia. Revista saúde.com. 2009;5(2) 128-40.

Endereço para correspondência

Juliana Borges de Lima Dantas

judyborges@gmail.com