



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



Paola Christine Cirilo Silva

**OZONIOTERAPIA ASSOCIADA AO
TRATAMENTO CIRÚRGICO DE
OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA
POR MEDICAMENTOS: RELATO DE CASO**

UBERLÂNDIA

2023

Paola Christine Cirilo Silva

**Ozonioterapia associada ao tratamento
cirúrgico de osteonecrose mandibular induzida
por medicamentos: relato de caso**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de Odontologia
da UFU, como requisito parcial para
obtenção do título de Graduado em
Odontologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lívia Bonjardim
Lima

UBERLÂNDIA

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, a Deus por me guiar durante os muitos momentos desafiadores que me trouxeram até aqui.

A minha família: minha mãe Elaine, meu pai Rodrigo, minha avó Maria e meu irmão Kayan, que foram meus companheiros e apoiadores em minha jornada árdua. Sem eles nada seria possível. Vocês são minha força.

Ao meu marido Vitor Hugo, que esteve ao meu lado desde minha aprovação. Foi meu alívio nos momentos de aflição e celebrou comigo os momentos felizes.

Agradeço a vida dos meus amigos: João Marcos, Ana Flávia, Diego e Lucas. Foi com eles que compartilhei minhas alegrias e dividi minhas angústias durante esses cinco anos. Obrigada por tornarem tudo mais leve.

A minha melhor amiga e confidente Camila. Minha irmã de alma.

Aos meus professores que colaboraram com meu aprendizado e formação.

Agradeço, especialmente, a minha professora e orientadora Lívia, que aceitou esse desafio comigo e tornou tudo mais fácil.

RESUMO

A Osteonecrose Mandibular Induzida por Medicamentos (ONMIM) é uma doença considerada osteometabólica por interferir diretamente no mecanismo de diferenciação e reabsorção óssea. Ela é induzida por medicamentos por geralmente estar associada ao uso a médio ou a longo prazo de medicamentos que tenham envolvimento no processo de modulação óssea, esses medicamentos são chamados de antirreabsortivos. Esse relato de caso tem como objetivo descrever e ilustrar um caso de uma paciente com ONMIM que fazia uso de bisfosfonato via oral há 10 anos para tratamento de osteoporose e que foi tratada com modalidades terapêuticas pouco invasivas: ozonioterapia e debridamento cirúrgico de sua lesão. A conduta de tratamento empregada foi resolutiva para a paciente e, em seu acompanhamento de 10 meses, segue com normalidade de mucosa e sem sinais de inflamação.

Palavras-chave: Osteonecrose; Bisfosfonato; Terapêutica.

ABSTRACT

Medications Related Osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a osteometabolic disease that directly interferes with the bone differentiation and resorption mechanism. It is associated with the use of medications because it is generally related with the medium or long-term use of drugs that are involved in the bone modulation process, these medication are called antiresorptive drugs. This casereport aims to describe and illustrate a case of a patient with MRONJ who had been using oral bisphosphonates for 10 years to treat osteoporosis and was treated with minimally invasive therapeutic modalities: ozonetherapy and surgical debridement of her lesion. The treatment was resolutive for the patient and, in her 10 months follow-up, the affected tissues continues to be normal and without inflammation signs.

Key-words: Osteonecrosis; Bisphosphonate; Therapeutics.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
RELATO DE CASO	9
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS.....	21

INTRODUÇÃO

Doenças ligadas à modelação e remodelação do tecido ósseo trazem grandes prejuízos à qualidade de vida dos pacientes que sofrem com essa condição. Essas doenças são chamadas de osteometabólicas; podem ser nomeadas: doença de Paget, mieloma múltiplo, osteoporose, neoplasias malignas ósseas, displasias ósseas, entre outras (HUGUENIN et al, 2016). Medicamentos que atuam a fim de reduzir o mecanismo de reabsorção óssea são chamados de antirreabsortivos, isto é: diminuem a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção mineral (KIMMEL, 2007). A terapia medicamentosa com bisfosfonatos (BP's) é conhecida por beneficiar o tratamento desses casos, todavia essa medicação pode causar efeitos adversos, como a osteonecrose caracterizada pela morte óssea por interrupção do fluxo sanguíneo e nutrição das células (TEIXEIRA, 2019). Os BP's são substâncias sintéticas análogas ao ácido pirofosfórico, substância endógena com função de inibir a atuação dos osteoclastos e a reabsorção natural do osso. Todavia, o ácido pirofosfórico sofre rápida hidrólise enzimática, e por isso não pode ser utilizado de forma terapêutica como medicamento, diferentemente dos bisfosfonatos, que possuem uma meia-vida maior. (FERNANDES, 2005).

A “Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos” (ONMIM) ou “Medication-related Osteonecrosis of The Jaws” (MRONJ) é uma patologia osteometabólica, isto é, uma condição disfuncional que gera alterações metabólicas do tecido ósseo. Um caso de ONMIM deve possuir três fatores elementares fundamentais: 1. Tratamento prévio ou vigente com terapia medicamentosa com fármacos antirreabsortivos isolados ou combinados com imunomoduladores ou medicamentos angiogênicos; 2. Exposição óssea que pode ser sondada através de fístula na região maxilofacial que perdura por mais de oito semanas; 3. Ausência de história de radioterapia nos maxilares ou doença com metástase nos maxilares (RUGGIERO et al., 2022).

Anteriormente, o termo “Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos” (ONIB) era utilizado para definir a atual ONMIM. Uma vez que diversos fármacos que não bisfosfonatos (Denosumab,

antiangiogênicos e antirresorptivos) podem manifestar indução de quadros de osteonecrose de maxila, esta mudança de nomenclatura foi proposta por Ruggiero e colaboradores, no ano de 2014, consagrando o termo “Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos” (RUGGIERO et al. 2014).

Uma revisão sistemática que englobou 49 publicações, realizada por Almeida et al. no ano de 2021, mostrou em seus resultados que há cinco principais modalidades terapêuticas para a ONMIM, são elas: tratamento assistido por medicamento, terapias cirúrgicas conservadoras, terapias teciduais, terapias adjuvantes e tratamentos cirúrgicos agressivos.

A ozonioterapia faz parte do grupo de modalidade de tratamento adjuvante (RIPAMONTI et al., 2011; AGRILLO et al., 2012) e apresenta-se como uma solução para o tratamento do efeito adverso dos BP's. O gás ozônio (O₃) é considerado um potente oxidante natural e germicida com pouca toxicidade ao organismo humano quando controlado sua aplicação (NUVOLONE, 2018). Na odontologia, a utilização da ozonioterapia pode abranger diversas áreas, entre elas dentística, periodontia, endodontia e cirurgia oral, devido sua característica biológica de ativação imune, liberação de hormônios e indução de enzimas antioxidantes (BOCCI, 2005).

Apesar de já existirem estudos comprovando a eficácia da ozonioterapia (RIPAMONTI et al., 2011; AGRILLO et al., 2012), ainda pouco se discute essa opção de tratamento no âmbito odontológico. Assim, este relato tem o intuito de apresentar o caso de paciente que sofreu osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (Bisfosfonatos) e foi submetida a ozonioterapia aliada a debridamento cirúrgico como forma de tratamento, visando acrescentar na literatura o relato de sucesso dessa conduta terapêutica e fomentar o conhecimento dos benefícios do tratamento ao paciente e sua qualidade de vida.

RELATO DE CASO

O seguinte relato de caso foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU) com o seguinte número: CAAE: 69881323.7.0000.5152

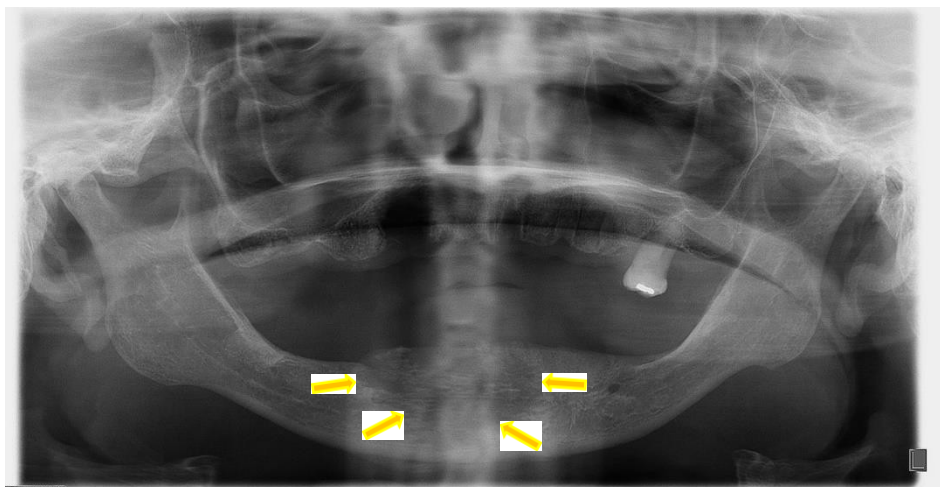
Paciente MHS, sexo feminino, 64 anos, feoderma, compareceu à clínica de diagnóstico estomatológico do Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), com queixa de dor intensa em boca. Ao exame clínico intraoral foi observado lesão de exposição óssea em região anterior de mandíbula, associada a tecido eritematoso e edemaciado em região de rebordo alveolar e fundo de vestíbulo, com drenagem significativa de secreção purulenta (Figura 01). Para complementação de avaliação, foi solicitada radiografia panorâmica, que evidenciou aspecto de rarefação óssea com área de sequestro ósseo em região de rebordo alveolar de sínfise e parassínfise à esquerda, de aproximadamente 3cm (Figura 02).

Figura 01. Aspecto clínico intraoral inicial evidenciando lesão em rebordomandibular com drenagem de secreção purulenta.



Fonte: Procede - HOUFU

Figura 02. Radiografia panorâmica inicial. Setas apotam margens da área de radiolucidez mista em região de sínfise mandibular.



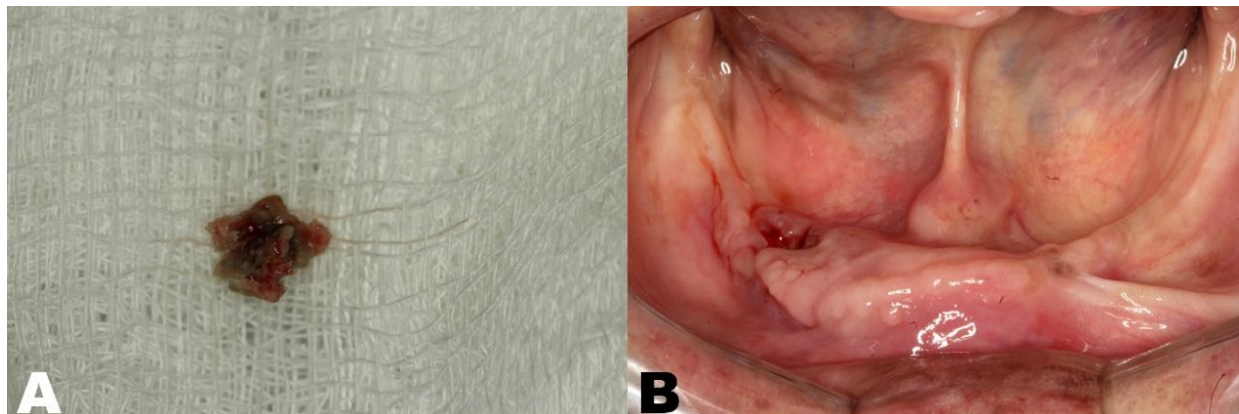
Fonte: Procede - HOUFU

Em sua anamnese relatou ser hipertensa, pré-diabética, ter sofrido acidente vascular encefálico há 3 anos, ser portadora de hipotireoidismo, além de alteração cardiovascular não especificada e osteoporose. Relatou ainda fazer uso de Limbitrol, Endrostan, Espironolactona, Puran T4 e Carvedilol rotineiramente, além de estar fazendo uso de Toragesic, Scalid, Decadron que foram prescritos por cirurgião-dentista ao avaliar a paciente algumas semanas antes. Para tratamento da osteoporose, relatou ter feito uso de Alendronato por cerca de 10 anos.

Baseado na história clínica e imagem radiográfica, o diagnóstico inicial foi de osteonecrose induzida por medicamentos. Inicialmente, foi prescrito Amoxicilina 500mg associada a Metronidazol 400mg, 1 comprimido a cada 8 horas por 14 dias, e bochechos com digluconato de clorexidina 0,12%, 3 vezes ao dia por 14 dias. Paciente foi ainda encaminhada ao ambulatório de Ozonioterapia, onde iniciou atendimentos semanais, em que foi realizado tratamento com irrigação com 80ml de água ozonizada, injeção de 3ml de gás ozônio a 60mcg/ml perilesional e aplicação de óleo ozonizado sobre a lesão. Paciente iniciou ainda utilização de óleo ozonizado 1 vez ao dia, antes de dormir, sobre a área lesionada.

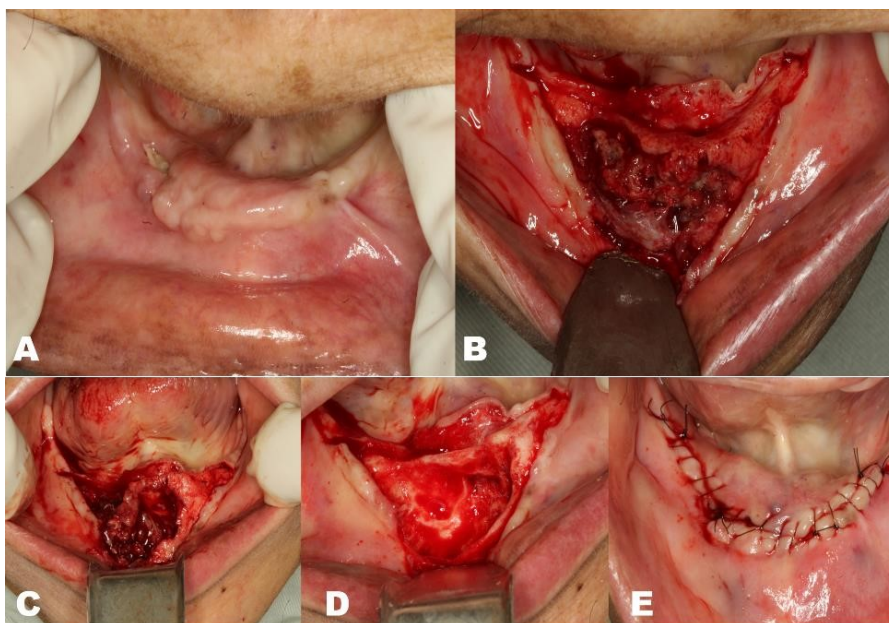
Após 10 dias de antibioticoterapia, por não haver redução da secreção purulenta, foi feita alteração do antibiótico para Clindamicina 300mg, 01 comprimido a cada 8h por 14 dias e neste dia foi removido de forma não cirúrgica sequestro ósseo da área acometida. (Figura 03). Após 21 dias de início do tratamento de ozonioterapia, foi realizado debridamento cirúrgico da área de osteonecrose, sob anestesia local e sutura da ferida em nylon 5.0. (Figura 04). Tecido curetado foi enviado para exame histopatológico, que confirmou hipótese diagnóstica de osteonecrose induzida por medicamentos. Paciente fez uso de Clindamicina por mais 07 dias após o procedimento cirúrgico, fazendo uso ainda de analgésico Dipirona 500mg, 1 comprimido a cada 6h por 03 dias.

Figura 03. A- Sequestro ósseo removido B- Ferida após remoção do osso necrótico sequestrado.



Fonte: Procede - HOUFU

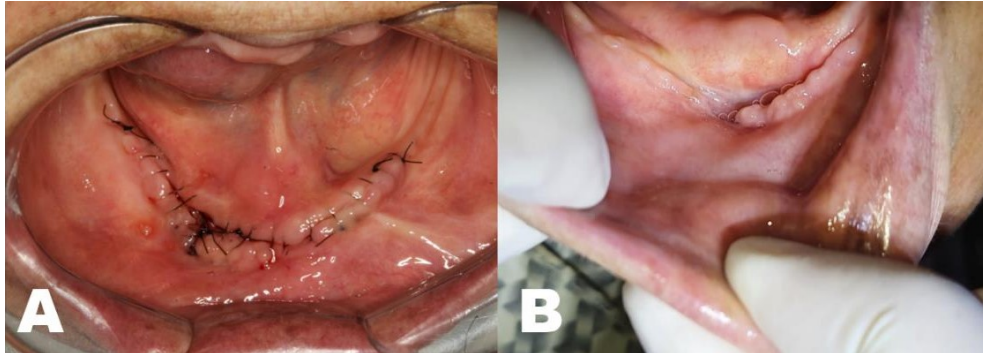
*Figura 04. A – Lesão em seu aspecto inicial, antes do início do procedimento de remoção.
B – Lesão necrótica exposta após incisão C – Lesão sendo removida D – Cavidade remanescente após remoção da lesão E – Sutura da ferida cirúrgica.*



Fonte: Procede - HOUFU

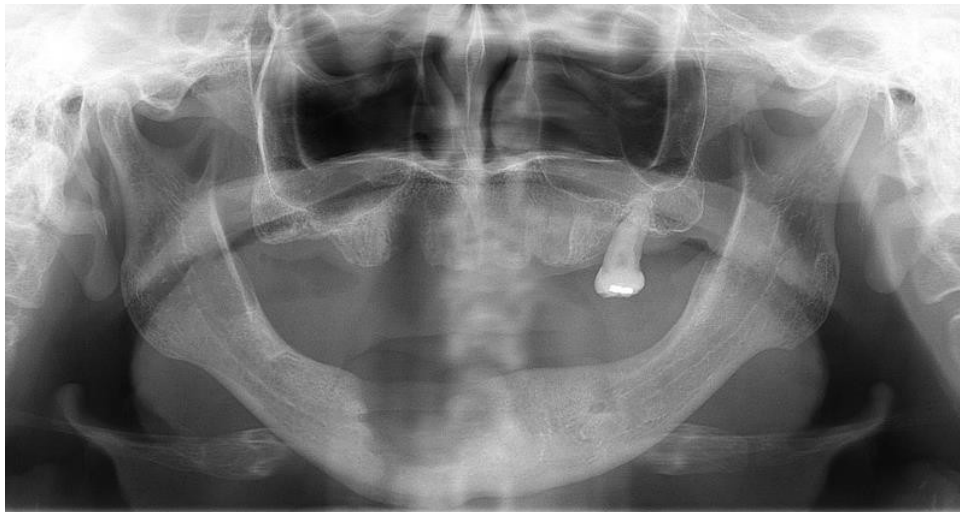
Em seu pós-operatório, seguiu recebendo ozonioterapia semanal no primeiro mês e quinzenal por 02 meses até completa cicatrização da área. (Figura 05 e Figura 06).

Figura 05. A – Aspecto clínico com uma semana de acompanhamento pós-operatório. B – Aspecto clínico com um mês de acompanhamento pós-operatório.



Fonte: Procede - HOUFU

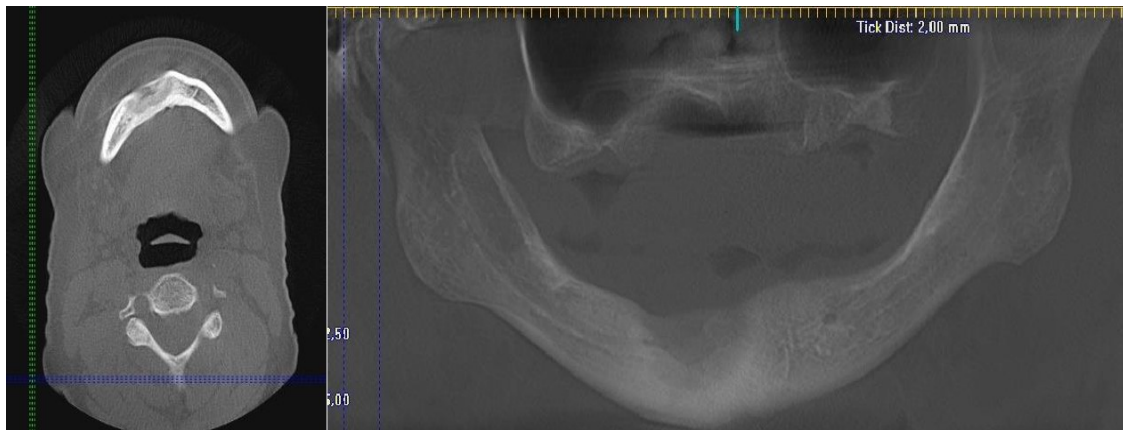
Figura 06. Radiografia panorâmica aos 30 dias de pós-operatório evidenciando área de defeito ósseo após debridamento cirúrgico.



Fonte: Procede - HOUFU

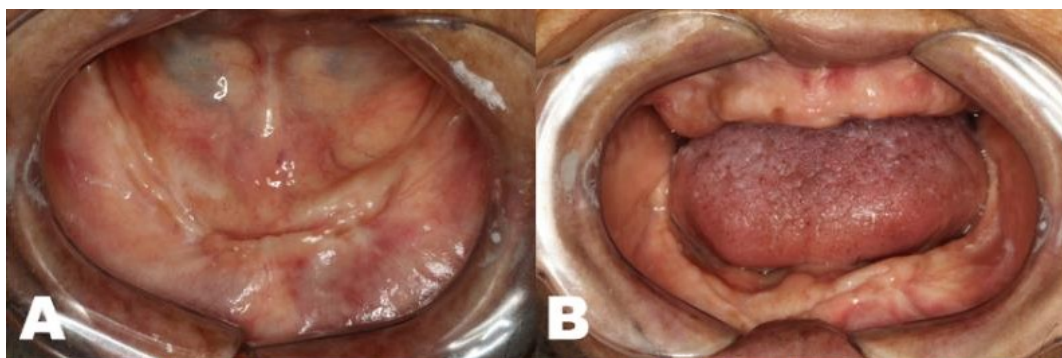
Hoje, em 10 meses de acompanhamento, paciente realizou tomografia computadorizada que não mostrou alterações (Figura 07) e segue com aspecto clínico de normalidade em mucosa, sem exposição óssea e sem sinais flogísticos (Figura 08).

Figura 07. Tomografia computadorizada de 10 meses de acompanhamento demonstrando imagem sugestiva de formação óssea na região abordada.



Fonte: Procede - HOUFU

Figura 08. Aspecto clínico de 10 meses de acompanhamento. A – Visão oclusal do rebordo sem exposição óssea B – Visão frontal do rebordo sem exposição óssea.



Fonte: Procede - HOUFU

DISCUSSÃO

A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos afeta o processo de metabolismo ósseo, isso significa que interfere diretamente nos mecanismos moduladores deste tecido (RUGGIERO et al., 2009). Ela pode gerar efeitos severos, aumento de volume da face, exposição ou não de osso necrótico, sinais e sintomas estes que afetam demasiadamente a qualidade de vida do paciente que apresenta a condição (DUARTE, 2016).

A fim de tratar doenças que interferem no metabolismo ósseo, medicamentos chamados antirreabsortivos são utilizados, uma vez que possuem o potencial de reduzir a ação dos osteoclastos (KIMMEL, 2007). Dentre esses medicamentos, a terapia medicamentosa com bisfosfonatos (BP's) é conhecida por beneficiar o tratamento desses casos, todavia essa medicação pode causar efeitos adversos, como a osteonecrose caracterizada pela morte óssea por interrupção do fluxo sanguíneo e nutrição das células (TEIXEIRA, 2019).

Existe uma classificação baseada na cadeia estrutural dos BPs em três gerações: fazem parte da primeira geração os não-nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato). As segunda e terceira gerações de bisfosfonatos compreendem aqueles que possuem nitrogênio em sua composição, são eles: alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato (HUGUENIN et al., 2016). Também é conveniente mencionar que um fator de extrema importância no tocante a sua potência farmacológica é o comprimento de cadeia lateral, que é diretamente proporcional à sua atividade. A título de exemplificação, o alendronato que possui quatro carbonos é considerado um BP de potência elevada (FERNANDES et al., 2005).

Um fator farmacocinético fundamental é a via de administração do BP. Os bisfosfonatos podem ser ministrados por via oral e via endovenosa. Devido a sua baixíssima capacidade lipofílica e elevado tamanho de suas moléculas, esses fármacos possuem baixa absorção intestinal em seres humanos (biodisponibilidade de: 0,7% para alendronato, 0,3% para pamidronato, 3-7% para etidronato e 1-2% para clodronato)

(FERNANDES et al. 2005). Sendo assim, a sua forma de administração deve ser muito bem indicada previamente de maneira particular para cada caso. Devido à grande discrepância de absorção e biodisponibilidade entre a administração via oral e a via endovenosa, a indicação de administração via oral seria para pacientes que necessitam de doses menores do fármaco durante o tratamento, por exemplo pacientes com osteoporose pós-menopausa ou doença de Paget. Já a administração endovenosa é utilizada principalmente em pacientes oncológicos que demandam doses maiores e BPs mais potentes (HESS, 2018).

A ONMIM pode ser classificada em quatro estágios: Estágio 0, Estágio 1, Estágio 2 e Estágio 3. Estágio 0: Pacientes sem evidência clínica de osso necrótico, mas que apresentem sintomas clínicos não específicos e achados radiográficos indefinidos; Estágio 1: Presença de osso exposto e necrótico ou fístula em pacientes sem sintomas e que não evidenciem sinais de infecção; Estágio 2: Osso exposto e necrosado ou fístula com evidência de infecção e inflamação. Pacientes são sintomáticos e possuem achados radiográficos na região do osso alveolar; Estágio 3: Pacientes que possuem osso exposto e necrótico ou fístulas com evidência de infecção e inflamação e um ou mais dos seguintes sinais: osso necrótico exposto que se estenda além da região de osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação buco sinusal ou oro nasal, osteólise que se estenda até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio (RUGGIERO et al., 2022).

O risco de ocorrência de ONMIM em pacientes com osteoporose tratados com BPs foi relatado por RUGGIERO et al. (2022), e segundo este estudo que utilizou placebo, há uma variação de 0,02% a 0,05% que se sobrepõe ao risco de pacientes que faziam parte do grupo que recebeu placebo. Além disso, existem alguns fatores de risco para que ocorra a ONMIM em pacientes que fizeram uso de BPs: fatores locais (infecções dentoalveolares concomitantes, estruturas anatômicas próximas, história de trauma na região), fatores demográficos e sistêmicos (idade, diagnóstico estabelecido de câncer com ou sem osteoporose, diabetes, obesidade, diálise renal) todavia, os dois fatores de risco preponderantes são: via de administração combinada ao tempo de exposição e

procedimentos/ infecções dentoalveolares (DODSON, 2009). Entretanto, apesar de a administração IV do BP ser majoritariamente mais arriscada, existem pacientes que fizeram uso via oral no tratamento de osteoporose por muito tempo que podem sim manifestar a ONMIM. (VIEIRA, 2014).

Algumas modalidades de tratamento para ONMIM têm sido investigadas; alguns exemplos são: antibioticoterapia (KARASNEH et al., 2016), debridamento cirúrgico e ressecção (COROPCIUC et al. 2017), ozonioterapia (RIPAMONTI et al. 2011) e terapia com oxigênio hiperbárico (BEDOGNI et al., 2011). Nessa perspectiva, os formatos de tratamento podem ser divididos em classes de modalidades terapêuticas para a ONMIM: tratamento assistido por medicamentos, terapias cirúrgicas conservadoras, terapias teciduais, terapias adjuvantes e tratamentos cirúrgicos agressivos (ALMEIDA et al., 2021). No caso relatado neste artigo, foi incluído ozonioterapia (terapia adjuvante) e debridamento cirúrgico (terapia cirúrgica conservadora) no plano de tratamento da paciente.

O paciente que apresenta osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos pode apresentar dores severas impossibilitando sua alimentação e sucção, diminuindo sua qualidade de vida, e além disso, pode apresentar um quadro inflamatório que pode afetar sua estética e interação social com aumento de volume da face ou exposição da região afetada (ALVES, 2017). Neste caso, o O₃ tem a função de induzir a proliferação celular e cicatrização de tecidos moles, assim diminuindo a dor do indivíduo, evitando processos inflamatórios e trazendo uma melhor qualidade de vida para o paciente.

A utilização do O₃ como opção terapêutica é relatada desde a Primeira Guerra Mundial, no exército alemão para tratamento de mazelas advindas dos conflitos que provocavam ferimentos nos soldados com poucos recursos para tratamento (MORETTE, 2011). A eficácia da Ozonioterapia como forma de terapia adjuvante é comprovada por Ripamonti et al. (2011) em seu estudo realizado em 10 pacientes que manifestavam ONMIM e faziam uso de BPs para tratamento de diversos tipos de câncer. Esses pacientes não foram responsivos ao tratamento conservador. Previamente a aplicação do ozônio (O₃), foi realizada

antibioticoterapia por 10 dias e remoção com ultrassom da lesão óssea exposta e da borda de osso e mucosa. O ozônio era fornecido em formato de suspensão oleosa e aplicado 10 vezes por 10 minutos. A resposta obtida foi de resolução de absolutamente todos os danos em todos os pacientes, comprovando a eficácia dessa modalidade de terapia adjuvante.

O êxito da ozonioterapia nos tratamentos em que é empregada manifesta-se através de algumas propriedades do ozônio: seletividade bioquímica nas reações com biomoléculas e estimulação de enzimas antioxidantes (HERNÁNDEZ et al., 1995) e a ativação da circulação sanguínea, aumentando a concentração de hemoglobina e glóbulos vermelhos e estimulando o sistema de fagocitose (BOCCI, 2004). Em 85% dos casos estudados por Agrillo et al. 2007, houve melhora satisfatória na sintomatologia envolvida nos pacientes com quadro de osteonecrose relacionada ao uso de BPs que foram tratados com ozonioterapia associada a terapias medicamentosas.

O debridamento cirúrgico é uma modalidade de terapia que busca a remoção de tecidos necróticos e apresenta resultados satisfatórios, principalmente nos primeiros estágios da doença e em pacientes com osteoporose que utilizam BP via oral (NISI et al., 2018), que é o caso da paciente relatada neste estudo. Além disso, esta técnica cirúrgica apresenta maior eficácia que a remoção óssea com laser Er. YAG e as cirurgias guiadas por autofluorescência, de acordo com ALMEIDA et al., 2021. Ademais, possui a vantagem de reduzir as consequências negativas que geralmente estão acompanhadas das cirurgias agressivas, trazendo mais probabilidade de aceitação e tolerância para o paciente idoso (ALMEIDA et al., 2021).

A paciente relatada no presente estudo mencionou durante a anamnese que possuía osteoporose e fazia uso de BP oral há 10 anos. A decisão por modalidades terapêuticas mais conservadoras (ozonioterapia seguida do debridamento cirúrgico) levou em conta a via de administração (oral) e o tamanho relativamente pequeno da lesão (3cm). Ademais, o debridamento cirúrgico tem sido a modalidade cirúrgica preconizada em pacientes que apresentam quadro de ONMIM nos estágios iniciais da doença. Um estudo realizado por COROPCIUC et al. em 2017, mostrou

que de 79 pacientes com 109 lesões tratados com procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, houveram 71 lesões de estágios 1, 2 e 3 que foram completamente curadas. Num acompanhamento de 24 meses após as cirurgias, houveram 32 pacientes que tiveram suas mucosas completamente recuperadas. Esses resultados reforçam a eficácia desses procedimentos minimamente invasivos (incluindo o debridamento cirúrgico) em pacientes que ainda não alcançaram os estágios mais avançados da ONMIM, operando o mínimo necessário para a cura da forma mais conservadora possível.

Além disso, a idade e condição sistêmica da paciente relatada (hipertensa, pré-diabética, episódio de acidente vascular encefálico há 3 anos, hipotireoidismo, além de alteração cardiovascular não especificada) levaram a uma decisão de confecção de um plano de tratamento que regredisse o seu quadro, ao mesmo tempo que proporcionasse uma qualidade de vida satisfatória após o fim da intervenção. A conduta empregada foi resolutiva, uma vez que a paciente segue com aspecto de normalidade em mucosa, sem exposição óssea e sem sinais flogísticos de inflamação. Posteriormente, será analisada a melhor forma de reabilitação para a paciente. A opção de reabilitação com implantes parece estar descartada, uma vez que a osseointegração em pacientes que sofreram osteonecrose dos maxilares é prejudicada e existe uma chance de recidiva da osteonecrose.

Não obstante, o presente relato restringe-se apenas a ilustração de um caso de ONMIM que obteve êxito, fazendo-se necessário a obtenção de diferentes estudos prospectivos, ou até mesmo randomizados para melhorevidência e comprovação da eficácia das diferentes modalidades terapêuticas existentes.

CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar de a porcentagem de acometimento da ONMIM não ser numerosa, é uma doença que afeta demasiadamente o paciente em sua qualidade de vida. A confecção do plano de tratamento para o paciente com ONMIM, assim como para qualquer outro tipo de paciente com diferentes quadros patológicos, deve englobar as informações oferecidas na anamnese, juntamente com os sinais clínicos e sintomas relatados, de forma que seja particular e único. Também se faz necessário o acompanhamento por parte do cirurgião dentista responsável, tanto no decorrer do tratamento, quanto no momento posterior à intervenção. A conduta empregada deve favorecer um bom prognóstico, lançando mão do necessário para que seja minimamente injurioso e agressivo ao paciente, porém resolutivo.

REFERÊNCIAS

AGRILLO, A., FILIACI, F., RAMIERI, V., RICCARDI, E., QUARATO, D., RINNA, C., GENNARO, P., CASCINO, F., MITRO, V., & UNGARI, C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. **European review for medical and pharmacological sciences**, 16(12), p. 1741–1747, 2012. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/2394> Acesso em 11 de maio de 2023.

ALMEIDA, A. C. de; de PAULO, L. F. B.; VASCONCELOS, L. S.; LIMA, L.B. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw –literature review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e4210212168, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12168>

ALVES, W. N. S. Ozonioterapia em caso de osteonecrose avançada associada a bisfosfonato oral em paciente com osteoporose: relato de caso [trabalho de conclusão de curso]. **Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília**, Brasília, 2017. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/18006> Acesso em 5 de maio de 2023.

BEDOGNI, A., SAIA, G., BETTINI, G., TRONCHET, A., TOTOLA, A., BEDOGNI, G., FERRONATO, G., NOCINI, P. F., & BLANDAMURA, S. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. **Oral oncology**, 47(5), p. 420–424, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.024>

BOCCI V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. **Mediators of Inflammation**, vol. 13, 9 páginas, 2004. <https://doi.org/10.1080/0962935062000197083>

BOCCI V. Ozone: a new medical drug. **Dordrecht: Springer Publications**, 2005. Disponível em: https://www.academia.edu/13091557/OZONE_A_New_Medical_Drug_OZONE_A_New_Medical_Drug Acesso em 27 de abril de 2023.

COROPCIUC, R. G., GRISAR, K., AERDEN, T., SCHOL, M., SCHOENAERS, J., & POLITIS, C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, 55(8), 787–792, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.06.014>

DODSON, T.B. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5 (supplement), p. 44-52, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.004>

DUARTE, R. M. Fatores desencadeantes de osteonecrose na consulta decirurgia oral: gestão do paciente e abordagens terapêuticas. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado em Medicina Dentária). **Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz**, Almada, 2016.

FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**, v. 28, p.274-280, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019>

HERNÁNDEZ F., MENÉNDEZ S., WONG R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. **Free Radic Biol Med.** Jul;19(1):115-9, 1995. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00201-T](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00201-T)

HESS, L.M., JETER, J.M., BENHAM-HUTCHINS M. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. **The American Journal Of Medicine** v. 121, n. 6, p. 475-483, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.047>

HUGUENIN, H.T., ALMEIDA, J.S., RIBEIRO, J., MOURÃO, C.F., MEIRA, R. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. v. 8 n. 2: **Ciência Atual - Revista Científica Multidisciplinar da Faculdade São José**, 2016. Disponível em: <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/151> Acesso em 20 de abril de 2023.

KARASNEH, J. A., AL-ERYANI, K., CLARK, G. T., & SEDGHIZADEH, P. P. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medicationrelated osteonecrosis of the jaw cases. **Journal of oral pathology& medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, 45(9), 718–720, 2016. <https://doi.org/10.1111/jop.12419>

KIMMEL, D.B. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. **Journal Of Dental Research**, v. 86, n. 11,p.1022-1033, 2007. <https://doi.org/10.1177/154405910708601102>

MORETTE, D.A. Principais aplicações terapêuticas da ozonioterapia. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - **Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/120089> Acesso em 27 de abril de 2023.

NISI, M., KARAPETSA D., GENNAI, S., RAMAGLIA, L., GRAZIANI, F., & GABRIELE, M. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, 46(7), 1153–1158, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.003>

NUVOLONE, D., PETRI, D., VOLLER, F. The effects of ozone on human health. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 8074-8088, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9239-3>

RIPAMONTI, C. I., CISLAGHI, E., MARIANI, L., & MANIEZZO, M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. **Oral oncology**, 47(3), 185–190, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>

RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., ASSAEL, L. A., LANDESBERG, R., MARX, R. E., MEHROTRA, B., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws -2009 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>

RUGGIERO, S. L., & KOHN, N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, 73(12Suppl), S94–S100, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.09.024>

RUGGIERO S.L., DODSON T.B., AGHALOO T., CARLSON E.R., WARD B.B., KADEMANI D., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>

TEIXEIRA, C.M. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia). **Universidade do Sul de Santa Catarina**, Tubarão, 2019. Disponível em:
<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/9992/1/TCC%20Cristina%20versa%CC%83o%20final.pdf> Acesso em 29 de abril de 2023.

VIEIRA, L.P.G.V. Desenvolvimento de material informativo sobre osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia). **Universidade Estadual de Londrina**, Londrina, 2014. Disponível em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2014/LARISSA%20PAULA%20GON%C3%87ALVES%20VIEIRA.pdf>
Acesso em 29 de abril de 2023.