

OZONE THERAPY: A PROMISING APPROACH TO THE
MANAGEMENT OF DRUG OSTEONECROSIS



OZONIOTERAPIA: UMA ABORDAGEM PROMISSORA PARA O MANEJO DA OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA

OLIVEIRA, Thulio Guimarães de; MUNIZ, Luciana Vieira

 **Thulio Guimarães de Oliveira**, UNIFENAS,
Brasil

 **Luciana Vieira Muniz**, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
ISSN: 2596-3481
Publicação: Mensal
vol. 6, nº. 3, 2024
revista@unifenas.br

Recebido: 29/03/2024
Aceito: 16/04/2024
Publicado: 17/06/2024

URL:
<https://revistas.unifenas.br/index.php/revistaunifenas/article/view/957>

DOI: [10.29327/2385054.6.3-8](https://doi.org/10.29327/2385054.6.3-8)

ABSTRACT: Osteonecrosis consists of a degenerative inflammatory process associated with vascular lesions, where there is a reduction in blood flow with a decrease in the supply of oxygen and micronutrients. It is characterized by hypovascularization and hypocellularity of the bone structure, leading to necrosis. It is a complication that can cause major mutilations, functional and psychological damage and drastically interfere with the patient's quality of life. Ozone therapy has been shown to be a promising approach associated with conventional treatments. **Objective:** To analyze the therapeutic benefits of ozone therapy for the treatment of drug-resistant osteonecrosis of the jaws, considering the indication and applicability of this conservative management in controlling the disease and improving the patient's quality of life. **Materials and methods:** The narrative review involved a bibliographic search of electronic databases such as Medline, PubMed, Scopus and Embase. The search included articles from the last 13 years, with qualitative analysis to assess the benefits of adjuvant therapy with ozone in the management of this disease. **Results:** Of the studies published in the last 13 years, nine showed clinical relevance. These studies show that ozone therapy associated with conventional treatment optimizes tissue repair, reduces the number of radical procedures involving more extensive surgery, consequently minimizing sequelae and improving patients' quality of life parameters. **Conclusion:** Drug osteonecrosis presents challenges and controversies in its management. Ozone therapy has emerged as a promising therapy, when combined with conventional treatments, to enhance tissue repair and control the disease. New randomized clinical trials are essential to evaluate ozone therapy protocols as an adjuvant therapy for osteonecrosis, with the aim of providing an effective approach and improving patients' quality of life.

KEYWORDS: Osteonecrosis, Ozone therapy;

MRONJ; Osteonecrosis of the jaws; Ozone therapy.

RESUMO: A osteonecrose consiste em um processo inflamatório degenerativo associado a lesões vasculares, onde ocorre redução de fluxo sanguíneo. É caracterizada por hipovascularização e hipocelularidade da estrutura

óssea, ocasionando o processo de necrose. É uma complicação que pode ocasionar grandes mutilações, prejuízos funcionais, psicológicos e interferir drasticamente na qualidade de vida do paciente. A ozonioterapia tem se mostrado como uma abordagem promissora associada aos tratamentos convencionais. **Objetivo:** Analisar os benefícios terapêuticos da Ozonioterapia para o tratamento da Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares, considerando indicação e aplicabilidade deste manejo conservador no controle da doença e melhoria na qualidade de vida do paciente. **Materiais e métodos:** A revisão narrativa envolveu pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas, como Medline, PubMed, Scopus e Embase. A busca incluiu artigos dos últimos 13 anos, com análises qualitativas para avaliar os benefícios da terapia adjuvante com ozônio. **Resultado:** Dentre os estudos publicados nos últimos treze anos, nove artigos mostraram relevância clínica. Esses estudos demonstram que a ozonioterapia associada ao tratamento convencional, otimiza o reparo tecidual, reduz o número de procedimentos radicais envolvendo cirurgias mais amplas, conseqüentemente minimiza sequelas e melhora os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes. **Conclusão:** A osteonecrose medicamentosa apresenta desafios e controvérsias em seu manejo. A ozonioterapia surge como terapia promissora, quando combinada aos tratamentos convencionais, para potencializar o reparo tecidual e controlar a doença. Novos ensaios clínicos randomizados são essenciais para avaliar os protocolos de ozonioterapia como terapia adjuvante para osteonecroses, visando uma abordagem eficaz e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose medicamentosa; Ozonioterapia; MRONJ; Osteonecrose dos maxilares; Ozonioterapia.

1 INTRODUÇÃO

A Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (Medication-Related Osteonecrosis of Jaws-MRONJ) é uma complicação que pode ocorrer após a exposição aos agentes utilizados na terapêutica de algumas patologias ósseas. A MRONJ pode ser potencialmente grave, requerendo abordagens cirúrgicas amplas e conseqüentemente proporcionando sérios prejuízos funcionais e na qualidade de vida do paciente. Não se sabe ao certo qual é o mecanismo de desenvolvimento desta doença e ainda não existe um protocolo único de tratamento definido, mas existem diversos trabalhos sendo publicados sobre o tema [20]. Na literatura mundial, a ozonioterapia tem se mostrado bastante eficaz, como um tratamento adjuvante. Seu potente efeito bactericida é resultante do efeito direto nos microrganismos decorrente da oxidação da amostra biológica proporcionando um reparo tecidual mais eficiente [12]. É responsabilidade do dentista avaliar com precisão os fatores de risco que levam ao desenvolvimento da MRONJ e sugerir uma estratégia para interceptar estes fatores ou minimizar o risco. O

dentista também deve enfatizar a importância de manter uma higiene oral eficaz, planejando um manejo mais criterioso aos pacientes com exposição às drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas [9]. Nesta investigação pretendemos revisar estudos, ensaios clínicos e revisões publicadas nos últimos 13 anos acerca dos efeitos da ozonioterapia em osteonecroses medicamentosas e discutir os benefícios dos protocolos existentes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão narrativa foi realizada considerando os estudos publicados nos últimos 13 anos para investigar os benefícios da Ozonioterapia como terapia adjuvante na abordagem da osteonecrose dos maxilares. Realizamos uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Medlinev Industries, Mundelein, Illinois) pela plataforma PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S.Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland), Scopus (Elsevier, Amsterdã, Holanda), Embase (Elsevier, Amsterdã, Holanda). A estratégia utilizada em todas as bases de dados relacionou as seguintes palavras-chave: osteonecrose medicamentosa AND Ozonioterapia; MRONJ AND Terapia de ozônio; osteonecrose dos maxilares AND Ozonioterapia.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os estudos publicados nos últimos treze anos, nove artigos mostraram relevância clínica (Vide Imagem 1).

Estudos com evidencia da ozonioterapia em osteonecrose medicamentosa

- 1- Agrilo A et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. 2012
- 2- Alves W N, et al. [BT1] Ozonioterapia em paciente com necrose óssea associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso clínico. 2017.
- 3- Batinjan G, et al. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. Saudi Med J 2014

Estudos com evidencia da ozonioterapia em osteonecrose medicamentosa

1- Agrilo A et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. 2012

2- Alves W N, et al. [BT1] Ozonioterapia em paciente com necrose óssea associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso clínico. 2017.

3- Batinjan G, et al. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. Saudi Med J 2014

4- Donati G, et al. Oxygen/Ozone Therapy: a promising approach for the treatment of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Article, April 11, 2021

5- Goker F, et al. Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020

6- Mourão MMM, et al. Efetividade da ozonioterapia em lesões osteonecróticas maxilares – Revisão de Literatura Research, Society and Development

7- Oliveira CCB, et al. Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report. Rev. Bras. Cancerol.

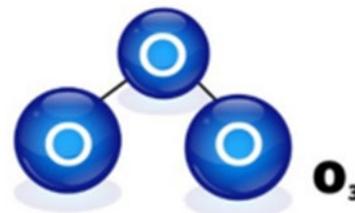
8- Ripamonti CI, et al. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. J Bone Oncol. 2012

9- Sousa, SS. A ozonioterapia no tratamento da osteonecrose de mandíbula induzida pelos bifosfonatos: uma revisão integrativa. Pós-Graduação Stricto Sensu (Mestrado Acadêmico) em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA

Esses estudos demonstram que a ozonioterapia associada ao tratamento convencional, otimiza o reparo tecidual, reduz o número de procedimentos radicais envolvendo cirurgias mais amplas, consequentemente

minimiza sequelas e melhora os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes[1,2,10]. O ozônio (Vide Imagem 2), possui efeito bactericida resultante de sua ação direta nos microrganismos e proporciona um reparo tecidual mais eficiente⁵.

Fórmula do ozônio



Constitui uma alternativa de suporte menos invasiva que estimula a proliferação de células imunocompetentes e promove a produção de imunoglobulinas. Apesar de ser biocompatível, até o momento não existe um protocolo universal.

A osteonecrose consiste em um processo inflamatório degenerativo associado a lesões vasculares, onde ocorre redução de fluxo sanguíneo com diminuição da oferta de oxigênio e micronutrientes. É caracterizada por hipovascularização e hipocelularidade da estrutura óssea, ocasionando o processo de necrose [5].

Os primeiros relatos de MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of Jaws) foram publicados em 2003. Desde então, centenas de manuscritos foram publicados na literatura médica e odontológica descrevendo a fisiopatologia, sinais e sintomas, características radiográficas e discutindo sobre o manejo desta complicação. Entretanto, apesar desta extensa literatura, os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a os

teonecrose da mandíbula se desenvolve ainda não foram totalmente delineados [9].

Segundo Vilela-Carvalho et al. 2018, esta patologia óssea pode ser induzida pelo uso de drogas indicadas para o tratamento de pacientes com osteoporose e tumores malignos. Inicialmente acreditava-se estar associada apenas ao uso de bifosfonatos, atualmente sabe-se que também está vinculada ao uso de outro antirreabsortivo (denosumabe) e de antiangiogênico (bevacizumabe) [20].

Os bisfosfonatos (BFs) são drogas sintéticas análogas do pirofosfato que atuam no metabolismo ósseo, promovendo sua regulação. Tem extrema afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, por isso, se unem inibindo sua absorção pelas células osteoclásticas [5]. Representam uma terapêutica importante para a sobrevida global, pois possuem efeito positivo significativo na qualidade de vida de pacientes com câncer avançado, contudo, podem interferir no metabolismo ósseo e estarem relacionados à patogênese da osteonecrose dos maxilares. As moléculas mais utilizadas são as de pamidronato e ácido zoledrônico, que são análogas ao pirofosfato [1]. Os medicamentos antirreabsortivos são anticorpos

monoclonais que bloqueiam o RANKL, um membro da superfamília de fator de necrose tumoral (TNF) que tem um papel chave na regulação da reabsorção. O RANKL é secretado por osteoblastos ativado em resposta a citocinas circulantes (interleucinas) e hormônios (glicocorticoides) e desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta na maturação e proliferação de osteoblastos. Ao contrário dos BFs, que têm a tendência de se acumular e persistir no osso por vários anos depois de descontinuidade da terapia, o denosumabe pode permanecer no corpo por um período de tempo limitado devido à falta de afinidade pela hidroxiapatita. A desativação irreversível dos osteoclastos que o denosumabe promove persiste somente até a morte celular. Esses medicamentos fornecem vários benefícios clínicos, incluindo uma incidência reduzida de eventos relacionados ao esqueleto (por exemplo, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal) e redução da necessidade de radiação ou cirurgia no osso [20,21].

John Hellstein (2014) afirma que drogas antiangiogênicas são muito utilizadas no tratamento de neoplasias malignas já que a angiogênese é uma etapa crítica para a progressão dos tumores. O receptor de superfície VEGF desempenha um papel importante na progressão do câncer e pode ser alvo de drogas inibitórias. As drogas anti-VEGF podem ser classificadas em duas categorias: anticorpos monoclonais que se ligam ao VEGF e assim neutralizam sua atividade biológica e inibidores de tirosina quinase (TKI), que bloqueiam o receptor de VEGF e sua via de sinalização. Os TKIs têm como alvo os macrófagos, que, através de fatores de estimulação de colônias, tem efeito nos monócitos para inibir os osteoclastos dentro do circuito de retroalimentação de atividade osteoclástica. Os inibidores de VEGF atuam de forma mais direta na inibição de osteoclastos através da sua ação nos monócitos dentro do circuito de retroalimentação de atividade osteoclástica [8].

Contudo, identificar um único medicamento como sendo o agente etiológico para MRONJ é um ponto de vista pouco abrangente. Sabe-se que MRONJ é uma lesão rara, de natureza multifatorial e casos com a mesma apresentação clínica existem, mesmo em pacientes que não tenham sido submetidos ao uso de medicamentos antirreabsortivos. Quando relacionamos os medicamentos antirreabsortivos com a patogênese da necrose óssea, quase sempre estes medicamentos estão relacionados a outras classes medicamentosas, como fatores de risco para MRONJ. É importante salientar que o manejo polifarmacêutico de pacientes com câncer aliado a imunossupressão são fatores de risco para MRONJ, mesmo sem exposição dos agentes antirreabsortivos. Em alguns casos específicos, a osteonecrose foi associada a infecções bacterianas, virais ou fúngicas, trauma, tabagismo, esteroides, hospedeiro imunocomprometido, doenças autoimunes, diabetes e quimioterapia. Estudos prospectivos

randomizados são necessários, para medir o risco de MRONJ associados a agentes não antirreabsortivos [15]. Portanto, comprovar a especificidade de qualquer complicação relacionada a medicamentos é um desafio no ponto de vista epidemiológico.

Clinicamente, a osteonecrose medicamentosa dos maxilares é caracterizada pela exposição óssea por um período superior a oito semanas. Pode ocorrer a presença de fistulas intra ou extraorais na região maxilofacial. Esse critério temporal deve estar associado a tratamento em curso ou prévio com um agente modificador do osso (bone-modifying agents-BMA) ou inibidor angiogênico, sem história de radioterapia ou doença metastática [15,21].

Autores pertencentes ao Grupo de Estudos MASCC/ISOO/ASCO propuseram critérios de achados radiográficos para a investigação e definição de MRONJ, tais como, presença de áreas escleróticas, descontinuidade de lâmina dura associada a alvéolos pós-extração, padrão trabecular reduzido ou alterações líticas ósseas [6,11]. Outros autores complementaram estas diretrizes adicionando outras observações que podem ser analisadas em estudo tomográfico: (1) Erosão cortical, (2) Espessamento da crista alveolar e lâmina dura, (3) Alteração trabecular, (4) Osteosclerose medular focal, (5) Persistência do sítio alveolar pós-extração, (6) Aumento do espaço periodontal, (7) Osteosclerose difusa, (8) Reações periosteais, (9) Alargamento do canal do nervo alveolar [7].

Um grupo de estudo da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) investigou características radiográficas inespecíficas frequentemente atribuídas a MRONJ que podem superestimar a verdadeira frequência da doença. Ao incluir falsos positivos (pacientes não se enquadram nos critérios para o diagnóstico de MRONJ) haverá conseqüentemente um impacto nos dados epidemiológicos desta doença [15].

De acordo com estudos, o manejo da osteonecrose dos maxilares possui recomendações à luz de evidências científicas, que podem favorecer e ajudar no processo de resolução e controle da lesão. O tratamento de osteonecroses em estágios iniciais se dá através de medidas conservadoras que compõem a abordagem inicial. Estas medidas podem incluir bochechos antimicrobianos, antibióticos se clinicamente indicado, higiene oral eficaz e intervenções cirúrgicas conservadoras, por exemplo, remoção de espículas ósseas superficiais. Quando se trata de uma lesão mais avançada temos o tratamento da osteonecrose refratária. Intervenções cirúrgicas agressivas (por exemplo, uso de retalho de mucosa e ressecção em bloco de osso necrótico) podem ser requeridas se esta lesão resultar em sintomas persistentes ou afetar a função apesar do tratamento conservador inicial. Antes da intervenção cirúrgica radical, a equipe de atendimento multidisciplinar e o paciente devem discutir detalhadamente sobre os riscos e benefícios da intervenção proposta [9,21].

Com o desenvolvimento atual da ciência, está sendo apresentado, na literatura mundial, outros tratamentos adjuvantes, para melhorar o processo de recuperação do organismo trazendo uma resposta mais eficiente, tais como a oxigenoterapia e a ozonioterapia. A prática de aplicabilidade do ozônio tem se mostrado bastante eficaz neste cenário [2,17,18].

Christian Friedrich Schönbein em 1840 foi quem identificou o ozônio pela primeira vez. Na literatura, diversos estudos comprovam a versatilidade do ozônio nas mais variadas especialidades odontológicas. Há relatos da ozonioterapia em diversas linhas do tempo. Yiji Suhl (2019), relata que o ozônio tem sido experimentado em vários aspectos da odontologia por mais de 100 anos [18]. A primeira utilização foi datada de 1856, para desinfecção de salas cirúrgicas. Existem evidências do surgimento do ozônio como possibilidade terapêutica durante a segunda guerra mundial [14].

A molécula de ozônio consiste em três átomos de oxigênio (O₃) (vide anexo 1). O ozônio é um gás instável que deve ser utilizado logo após a sua síntese, sendo sua meia-vida influenciada pela temperatura, onde temperaturas mais baixas conseguem manter sua concentração por períodos mais prolongados. O ozônio pode ser transportado em água e óleo vegetal insaturado, além de poder ser utilizado na própria forma de gás. Essa molécula causa vasodilatação periférica local, aumento do fluxo sanguíneo, oxigenação e metabolismo celular, promovendo aceleração do processo de cicatrização, possui um elevado potencial oxidativo eficaz na destruição de bactérias, fungos, vírus e protozoários além de ser mais denso e solúvel na água quando comparado ao oxigênio, o que aumenta a sua capacidade de penetração nos tecidos e dissolução no plasma sanguíneo. Estudos recentes mostraram que a ozonioterapia reduz consideravelmente o crescimento das bactérias causadoras de agressão ao periodonto (*Actinomyces comitans*, *Tannerella forsythia*). Os tratamentos com ozônio apresentam um grau de complicação mínima, quando realizado em pequenas sessões terapêuticas [12].

Dentre inúmeros benefícios desta terapia para a odontologia, o ozônio tem mostrado ação inibitória sobre o acúmulo e formação do biofilme dental, devido à sua poderosa ação antimicrobiana. Possui indicação para várias patologias em associação com outras estratégias. Além do poder antimicrobiano, possui uma ação estimulante do sistema circulatório, aumentando a taxa de hemoglobina, de células sanguíneas e consequentemente aumentando a oxigenação dos tecidos. Melhora a resposta das células imunitárias, agindo associado às citocinas, facilitando a fagocitose e diapedese de fagócitos, além disso, estimula angiogênese e formação de fibroblastos, além de promover a redução da dor [1]. Dessa forma, apresenta atuação direta no sistema imunológico contribuindo para o processo de reparo tecidual. Possui também uma excelente biocompatibilidade. Portanto, a

aplicabilidade do ozônio está sendo considerada promissora na prevenção e tratamento das osteonecroses dos maxilares [14].

Agrillo et al. 2012, conduziram um estudo no período de fevereiro de 2004 a dezembro de 2010 com uma amostra de 131 pacientes diagnosticados com MRONJ e tratados com terapia de ozônio. O objetivo desse estudo foi avaliar a viabilidade do uso da terapia com ozônio para um tratamento alternativo. As características da amostra demonstravam 49 pacientes do sexo masculino e 82 do sexo feminino com a média de idade de 60 anos. Durante o exame clínico todos os pacientes apresentaram exposição óssea, e por esse motivo foi recomendado a terapêutica do ozônio. Durante o período de acompanhamento, 37 pacientes não conseguiram comparecer à unidade de serviço, pelo motivo de distância e foram excluídos. O tratamento se baseou na terapêutica clínica de curetagem conservadora, remoção do sequestro ósseo, antibioticoterapia e sessões de ozonioterapia por 3 minutos, duas vezes por semana. Durante o estudo, apenas 9 pacientes foram submetidos a procedimentos mais radicais envolvendo anestesia geral, excisão cirúrgica ampla do osso, considerando, a extensão do sequestro. Como resultado, os autores concluíram que a adoção da ozonioterapia revelou-se uma terapêutica adjuvante potencializadora dos procedimentos propostos e mostrou resultados benéficos na redução de abordagens mutiladoras [1].

Alves (2017) relatou um estudo de caso, com o intuito de demonstrar a aplicabilidade da ozonioterapia na necrose. Paciente M.S.S.C, gênero feminino, 63 anos, sintomas de dor e exposição óssea na região de mandíbula, após terem sido instalados 2 implantes. Declarou fazer uso de Alendronato de sódio 70mg (BF) há 5 anos, por motivo de osteopatia. Ao exame físico, observou-se a presença de exposição óssea necrótica na região anterior do rebordo alveolar e região peri-implantar, com formação de abscesso na região submandibular. Optou-se pelo uso da ozonioterapia em duas formas tópicas, água e óleo ozonizados após sequestrostomia. A paciente referiu que a terapia mudou completamente seu bem-estar geral. Após o tratamento com a ozonioterapia e a cicatrização da área acometida, ela pode se alimentar adequadamente, está atualmente utilizando prótese total superior e inferior, não sente dor, incômodo ou odor fétido. Os autores concluíram que a abordagem foi eficaz e recomendam para casos semelhantes [2].

Souza (2021), através de sua revisão integrativa, relata que a ozonioterapia apresenta aspectos promissores na abordagem terapêutica da MRONJ. Contudo, 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 [17].

Portanto, a ozonioterapia tem se mostrado um tratamento de suporte menos invasivo e que melhora a qualidade de vida dos pacientes através do estímulo de

proliferação de células imunocompetentes e produção de imunoglobulinas. Apesar de ser biocompatível, até o momento não existe um protocolo internacionalmente estabelecido. Novos estudos com desenho em formato de ensaios clínicos randomizados são importantes para validar o papel promissor da ozonioterapia nas osteonecroses dos maxilares [3].

4 CONCLUSÃO

A osteonecrose medicamentosa é uma complicação potencialmente grave do tratamento antirreabsortivo e/ou antiangiogênico em pacientes com eventos esqueléticos devido a vários tipos de câncer, bem como doenças osteometabólicas. O manejo desta condição ainda permanece desafiador e controverso, contudo, a ozonioterapia tem se mostrado uma possibilidade terapêutica promissora quando associada aos tratamentos convencionais, para potencializar o reparo tecidual e promover o controle da doença. Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliação de protocolos de ozonioterapia como terapêutica adjuvante para osteonecroses, com foco em uma abordagem eficiente e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

[1] Agrilo A et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. 2012; 16: 1741-1747. doi: 10.1016/j.prp.2019.152670. Epub 2019 Sep 25. PMID: 23161050.

[2] Alves W N, et al. Ozonioterapia em paciente com necrose óssea associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso clínico. 2017. 65 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Odontologia) Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

[3] An JX, et al. Treatment of Femoral Head Osteonecrosis with Ozone Therapy: Pilot Trial of a New Therapeutic Approach. *Pain Physician*. 2022 Jan;25(1):E43-E54. PMID: 35051151.

[4] Batinjan G, et al. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J* 2014; Vol. 35 (10);PMCID: PMC4362119/PMID: 25316473

[5] Capote CM, et al. Consideraciones em el tratamiento odontológico de pacientes em terapia com bifosfonatos. *Acta Odontológica Venezolana - VOLUMEN 49 N° 4 / 2011 ISSN: 0001-6365 – www.actaodontologica.com*.

[6] Donati G, et al. Oxygen/Ozone Therapy: a promising approach for the treatment of biposphonate-related osteonecrosis of the jaw. Article, April 11, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.32388/OE5QO4>.

[7] Goker F, et al. Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(17):9094-9103. doi: 10.26355/eurrev_202009_22855. PMID: 32964999.

[8] Hellstein J. Osteochemonecrosis: an overview. *Head Neck Pathol*. 2014 Dec;8(4):482-90. doi: 10.1007/s12105-014-0583-z. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25409847; PMCID: PMC4245410.

[9] Migliorati CA et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, *J Natl Cancer Inst Monogr* (2019) 2019(53) Journal Article: lgz009, doi: 10.1093/jncimonographs/lgz009.

[10] Mourão MMM, et al. Efetividade da ozonioterapia em lesões osteonecroticas maxilares – Revisão de Literatura Research, Society and Development, v. 10, n. 11, e72101119276, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19276>.

[11] Noam Yarom. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline, 1º de setembro de 2019;37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186. Epub 2019, 22 de julho.

[12] Oliveira AF, et al. Aplicações clínicas do ozônio na Odontologia: Revisão literária. *Rev.Saúde*. 2009.

[13] Oliveira CCB, et al. Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report. *Rev. Bras. Cancerol*.

[14] Ripamonti CI, 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. *J Bone Oncol*. 2012 Sep 24;1(3):81-7. doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001. PMID: 26909261; PMCID: PMC4723354.

[15] Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.

[16] Sacco R, et al. Uma Revisão Sistemática da Oxigenoterapia para o Tratamento da Osteonecrose da Mandíbula Relacionada à Medicação (MRONJ). *Ciências Aplicadas*. 2019; 9(5):1026. <https://doi.org/10.3390/app9051026>.

[17] Sousa, SS. A ozonioterapia no tratamento da

osteonecrose de mandíbula induzida pelos bifosfonatos: uma revisão integrativa. Pós-Graduação Stricto Sensu (Mestrado Acadêmico) em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA). 7-Dez-2021.

[18] Suh Y, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):163-167. doi: 10.4103/2045-9912.266997. PMID: 31552882; PMCID: PMC6779001.

[19] Thermos G, et al. Oral ulceration with bone sequestration: Retrospective study of eight cases and literature review. *Oral Dis.* 2019 Mar;25(2):515-522.

doi: 10.1111/odi.13000. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30383915.

[20] Vilela-Carvalho LN, et al. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev. CES Odont* 2018; 31(2): 48-63

[21] Yarom N, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 1;37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329513.