

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DE PACIENTES SOB RISCO DE
OSTEONECROSE SUBMETIDOS À OZONIOTERAPIA PRÉ-EXODONTIA:
ESTUDO OBSERVACIONAL.**

Roberta Camila da Silva Rodrigues

Brasília, janeiro de 2026

Roberta Camila da Silva Rodrigues

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DE PACIENTES SOB RISCO DE
OSTEONECROSE SUBMETIDOS À OZONIOTERAPIA PRÉ-EXODONTIA:
ESTUDO OBSERVACIONAL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Flaviana Soares Rocha

Brasília, 2026
Roberta Camila da Silva Rodrigues

**AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA DE PACIENTES SOB RISCO DE
OSTEONECROSE SUBMETIDOS À OZONIOTERAPIA PRÉ-EXODONTIA:
ESTUDO OBSERVACIONAL.**

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data de defesa: 22/01/2026.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Fláviana Soares Rocha (Orientadora)

Prof. Dr. Eduardo Augusto Rosa (Externo)

Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo (Interno)

Prof. Dr. André Ferreira Leite (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Professora Fláviana Soares, por me aceitar neste programa de mestrado tão prestigiado.

Agradeço à minha mãe, Vanderlene Lima, pelo apoio constante, acolhimento nos momentos difíceis e pela amizade sincera. Obrigada por torcer por mim nas pequenas conquistas, compartilhá-las comigo e pelas risadas e novelas das 9. Admiro suas conquistas e me inspiro nelas.

Ao meu pai, Roberto Wagner, eterna inspiração por sua trajetória de vida marcada por esforço, dedicação e excelência acadêmica. Sempre me ensinou que a educação é o bem mais precioso e o caminho para a independência e autonomia. Sou profundamente grata por sua biblioteca, que ele considera como um terceiro filho, um espaço que aquece meu coração e amplia minha imaginação, onde aprendi a valorizar o conhecimento e a curiosidade. Agradeço à minha irmã caçula, Carina Rodrigues, cujo exemplo, desde a apresentação de sua dissertação de mestrado, me inspirou a seguir esse caminho. Obrigada pelo companheirismo, pela disciplina e pela coragem. Somos uma extensão uma da outra, e espero que sempre seja assim.

À Francisca de Andrade Simião, vulgo Branca, agradeço pelo carinho e pelas nossas risadas. Nos meus momentos mais desanimados você me deu compaixão e me ajudou a me levantar.

Às minhas amigas do ensino médio: Luana, Maíra e Nathália que há 20 anos me acolheram desde o dia em que eu cheguei ao Leonardo da Vinci e nunca mais me largaram.

A Alexandre Fernandes, amigo desde minha adaptação a Brasília, pelo companheirismo, incentivo e inspiração constante. Obrigada pelas risadas, pelos momentos de reflexão e por me ensinar a seguir em frente com mais leveza.

Agradeço aos meus amigos de graduação, Carlos, Larissa e Thiago, pelo apoio constante e pela amizade que permaneceu apesar das reviravoltas da vida. Vocês tornaram minha trajetória mais leve e seguem sendo motivo de orgulho e inspiração.

Ao meu amigo André Wainer, aquele que me ensina o português correto e me lembra de respirar. Sei que você está na primeira fileira da minha torcida. Obrigada por dividir comigo o amor pelos felinos e por me ajudar a espairer por meio da cultura, especialmente o cinema.

Por fim, agradeço aos meus gatos, Frodo e Chaplin, minhas fontes diárias de serotonina. Cada miado, ronronado e “cabeçada” tornaram esse caminho mais leve. Nunca esquecerei sua companhia constante, especialmente as insistentes tentativas de se acomodar sobre o meu notebook.

RESUMO

A ozonioterapia tem sido investigada na área da saúde devido às suas propriedades biológicas, atuando como agente bioestimulador em baixas concentrações e antimicrobiano em concentrações mais elevadas. A osteonecrose dos maxilares pode ocorrer em pacientes expostos a medicamentos que interferem no metabolismo ósseo ou submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço, especialmente após procedimentos cirúrgicos odontológicos. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de observação clínica e de radiografias panorâmicas, a presença de possíveis alterações nas regiões de exodontia em pacientes com histórico de uso de medicações antirreabsortivas/antiangiogênicas ou submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Esses pacientes receberam ozonioterapia previamente às exodontias, com o intuito de investigar a possível eficácia dessa terapia na prevenção da osteonecrose dos maxilares. Não foram observadas alterações clínicas e radiográficas compatíveis com osteonecrose nas regiões de exodontia nos 21 pacientes nos períodos avaliados.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares, ozonioterapia, exodontia, radioterapia, antirreabsortivos.

ABSTRACT

Ozone therapy has been investigated in the health sciences due to its biological properties, acting as a biostimulatory agent at low concentrations and as an antimicrobial agent at higher concentrations. Osteonecrosis of the jaws may occur in patients exposed to medications that interfere with bone metabolism or in those who have undergone head and neck radiotherapy, particularly following dental surgical procedures. In this context, the present study aimed to evaluate, through clinical examination and panoramic radiographs, the presence of possible alterations in extraction sites in patients with a history of antiresorptive/antiangiogenic medication use or head and neck radiotherapy. These patients received ozone therapy prior to tooth extractions in order to investigate the potential effectiveness of this therapy in preventing osteonecrosis of the jaws. No clinical or radiographic findings compatible with osteonecrosis were observed in the extraction sites of the 21 patients during the evaluated periods.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws, ozone therapy, tooth extraction, radiotherapy, antiresorptive agents.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Perfil epidemiológico dos pacientes no Grupo Medicação.

Tabela 2- Perfil epidemiológico dos pacientes no Grupo Radioterapia.

Tabela 3- Distribuição das exodontias segundo dente e região anatômica por grupo.

Tabela 4- Avaliação clínica e radiográfica em T0 e T1 por grupo.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 1.1 Antirreabsortivos/Antiangiogênicos..... | 11 |
| 1.2 Osteonecrose (MRONJ e ORN)..... | 12 |
| 1.3 Ozonioterapia..... | 15 |
| 1.4 Radiografia Panorâmica | 16 |
| 2. HIPÓTESES | 18 |
| 3. OBJETIVO | 19 |
| 4. METODOLOGIA | 20 |
| 4.1 Delineamento da Pesquisa | 20 |
| 4.2 Participantes..... | 20 |
| 4.3 Critérios de Elegibilidade..... | 21 |
| 4.4 Coleta de Dados..... | 22 |
| 4.5 Avaliação Clínica das Regiões de Extração | 23 |
| 4.6 Avaliação Radiográfica das Regiões de Extração | 23 |
| 4.7 Análise dos Dados. | 24 |
| 5. RESULTADOS | 25 |
| 6. DISCUSSÃO | 32 |
| 7. CONCLUSÃO | 39 |
| REFERÊNCIAS | 40 |
| ANEXO I – RADIOGRAFIAS T0 E T1 DOS GRUPOS MEDICAÇÃO E RADIOTERAPIA | 45 |
| ANEXO II – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA | 49 |

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Antirreabsortivos/Antiangiogênicos

O tecido ósseo é constituído por osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, células que interagem na formação, remodelação e manutenção da matriz óssea. A regulação desse processo depende criticamente do eixo RANK/RANKL/OPG, que controla a diferenciação e atividade osteoclástica. [Fernandes, 2005] Quando o equilíbrio entre formação e reabsorção é alterado, pode surgir osteoporose, doença caracterizada por redução da massa e alteração da microarquitetura óssea, com consequente aumento do risco de fraturas, sobretudo em mulheres na pós-menopausa e em idosos do sexo masculino. [Reszka, 2004]

As opções farmacológicas para osteoporose incluem agentes antirreabsortivos (p.ex. bisfosfonatos e denosumab) e agentes anabólicos (p.ex. teriparatida, romosozumabe), sendo a escolha terapêutica orientada pelo risco individual de fratura e por comorbidades. Bisfosfonatos e denosumab reduzem a atividade osteoclástica e o turnover ósseo, levando a aumentos graduais da densidade mineral óssea (DMO). [Akkawi, 2018]

Os bisfosfonatos constituem uma classe de compostos químicos caracterizada pela presença de uma ligação P-C-P em sua estrutura molecular. [Fernandes, 2005] Esses medicamentos possuem alta afinidade pela hidroxiapatita do osso e com uso repetido se incorporam e permanecem na matriz óssea. Durante a remodelação, os osteoclastos reabsorvem o osso e internalizam o fármaco, que reduz sua atividade osteolítica e favorece sua morte celular. Ao mesmo tempo há maior preservação de osteoblastos e osteócitos, resultando em menor reabsorção óssea e limitação da progressão do dano em áreas comprometidas. [Cronemberger, 2024]

Os bisfosfonatos dividem-se em não nitrogenados (etidronato, clodronato), que formam metabólitos que inibem osteoclastos, e nitrogenados (pamidronato, alendronato, zoledronato), mais potentes, que bloqueiam a via do mevalonato e induzem apoptose osteoclástica. [Vasconcellos, 2003]

Em relação à sua atividade anti-tumoral, os bisfosfonatos podem exercer múltiplos efeitos antitumorais: reduzem a proliferação celular, provocam a apoptose, e diminuem a adesão e a capacidade invasiva de células neoplásicas. Além disso, esses fármacos podem interferir em etapas do processo metastático, modular a

liberação de fatores de crescimento e citocinas e contribuir para a redução da angiogênese associada ao tumor. [Vasconcellos, 2003]

O denosumab, por sua vez, é um anticorpo totalmente humano monoclonal que atua como inibidor do ligante do RANK (RANK-L) que é responsável pela formação e sobrevivência osteoclástica, bloqueando a ação dos osteoclastos e a reabsorção óssea. Quando aplicado por via subcutânea a cada 6 meses (Prolia®), reduz significativamente o risco de fraturas em pacientes com osteoporose, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Já na forma administrada mensalmente (Xgeva®), é eficaz na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em casos de metástases ósseas provenientes de tumores sólidos. [Ruggiero 2022] Diferente dos bisfosfonatos, denosumab não se incorpora ao osso, por isso, seus efeitos regridem mais rapidamente após suspensão.

Adicionalmente, o anastrozol, um inibidor de aromatase de terceira geração, vem sendo utilizado há mais de duas décadas no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama receptor de estrogênio positivo, ao reduzir a produção de estrogênio no organismo. A partir de 2003, o estudo International Breast Cancer Intervention Study II (IBIS-II) passou a investigar seu potencial uso preventivo em mulheres pós-menopáusicas com alto risco para câncer de mama, além de avaliar seu perfil de segurança e seus resultados na prevenção primária da doença. [Wei, 2024]

1.2 Osteonecrose (MRONJ e ORN)

Osteonecrose dos maxilares é uma condição caracterizada pela morte do tecido ósseo e pode ocorrer por diferentes etiologias, sendo as mais relevantes clinicamente a osteonecrose relacionada a medicamentos (MRONJ) e a osteorradionecrose (ORN). Embora o termo geral osteonecrose se refira à interrupção do suprimento sanguíneo ao osso, conforme definição do National Cancer Institute, as manifestações que acometem maxila e mandíbula possuem fisiopatologias específicas, exigindo definições próprias.

A osteonecrose dos maxilares (ONJ) foi inicialmente descrita por Marx em 2003, ao relatar casos de exposição óssea persistente em usuários de bisfosfonatos

intravenosos. Todos os pacientes descritos por ele faziam uso de pamidronato ou zoledronato para o tratamento de mieloma múltiplo ou metástase de câncer de mama. [Marx 2003]. Posteriormente, a terminologia e a definição evoluíram, culminando no termo MRONJ, atualmente adotado pelas diretrizes da AAOMS (2022). Segundo esse consenso, MRONJ caracteriza-se por osso exposto ou palpável por sondagem através de fístula intra ou extraoral; duração superior a 8 semanas; histórico de uso de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; e ausência de radioterapia prévia na região craniofacial.

A classificação por estágios clínicos segue as recomendações da AAOMS, e foi proposta com o objetivo de padronizar o manejo da osteonecrose dos maxilares de acordo com a gravidade do quadro. O Estágio 0 ocorre sem osso exposto, mas com sinais sugestivos: dor dentária/óssea sem causa clara, dor sinusal ou alteração de sensibilidade. Pode haver mobilidade dentária e edema. Na radiografia, aparecem perda óssea sem causa periodontal, esclerose/alteração do trabeculado, alvéolo sem neoformação e lâmina dura espessada com redução do espaço do ligamento periodontal. No Estágio 1, observa-se osso exposto e necrótico ou fístula com sondagem até o osso em pacientes assintomáticos, sem sinais de infecção ou inflamação. Podem estar presentes alterações radiográficas semelhantes às do Estágio 0, geralmente restritas à região do osso alveolar. No Estágio 2, há osso exposto e necrótico ou fístula sondável até o osso, com sinais de infecção/inflamação e os pacientes são sintomáticos. Já no estágio 3, há osso exposto e necrótico ou fístula sondável até o osso, com infecção, associado a complicações como extensão além do osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral/oronasal e/ou osteólise até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar. [Ruggiero, 2022]

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da MRONJ, destaca-se o uso oncológico de bisfosfonatos intravenosos, como o ácido zoledrônico, e do denosumab, ambos eficazes na prevenção de eventos esqueléticos relacionados à metástase óssea. Segundo Wadja et al 2025, agentes modificadores do osso (BMAs), como os bisfosfonatos e, mais recentemente, o denosumab, são usados para tratar complicações esqueléticas relacionadas à doença óssea metastática (MDB). Esses medicamentos ajudam a melhorar a qualidade de vida, reduzir a dor

e prevenir fraturas patológicas. Os bisfosfonatos, especialmente o ácido zoledrônico (ZA), têm sido amplamente utilizados para diminuir eventos relacionados ao esqueleto (SREs) em pacientes com mieloma múltiplo ou metástase ósseas provenientes de cânceres avançados como mama, próstata e tumores sólidos, demonstrando eficácia na redução de SREs e melhora da sobrevida. (Wadja, 2025). É consenso que o risco de MRONJ é significativamente maior em pacientes submetidos a esquemas intravenosos de alta potência quando comparados a usuários de doses osteoporóticas.

Procedimentos dentários invasivos, especialmente extrações, permanecem o principal desencadeador da condição. A revisão sistemática realizada por Martins et al. em 2021, relatou que entre 5391 participantes, a osteonecrose dos maxilares foi identificada em 2,7% dos usuários de bisfosfonatos submetidos a procedimentos dentários. A ocorrência de osteonecrose foi de 2,7% (IC 95%: 0,9–5,2%), sendo maior com bisfosfonatos intravenosos (6,9%; IC 95%: 0,7–17,3%) do que com bisfosfonatos orais (0,2%; IC 95%: 0,9–5,2%).

A extração dentária foi o procedimento causador mais frequente, associado a uma taxa de 4,1% de osteonecrose, principalmente da mandíbula. Zoledronato esteve mais relacionado à osteonecrose do que alendronato, devido à sua administração intravenosa. [Martins, 2021]

A osteorradionecrose (ORN) representa uma complicação distinta, resultante de dano progressivo à vasculatura e ao metabolismo ósseo após a radioterapia para tumores de cabeça e pescoço. É uma grave complicação da radioterapia em paciente com câncer de cabeça e pescoço. A condição é definida pela exposição óssea ou necrose óssea detectável clinicamente ou radiograficamente por mais de 3 meses, na ausência de recorrência tumoral. A fisiopatologia envolve hipóxia, hipovascularização e hipocelularidade, levando a uma capacidade reduzida de reparação tecidual. [Marx, 1983]

Os principais fatores associados à ORN incluem doses de radiação superiores a 60 Gy, extrações realizadas após a radioterapia, traumas protéticos, doença periodontal e cirurgias ósseas na região de cabeça e pescoço irradiada. A literatura mais recente demonstra que extrações dentárias realizadas antes da radioterapia apresentam menor risco, desde que feitas com técnica atraumática e com janela

adequada de cicatrização. Uma revisão sistemática realizada em 2021 por Balermipas et al concluiu que extrações dentárias realizadas antes da radioterapia tendem a estar associadas a um risco menor de desenvolvimento de osteorradionecrose, quando comparadas às extrações feitas após o tratamento.

A cicatrização após procedimentos cirúrgicos, como extrações dentárias, depende da atividade celular e de uma boa vascularização. No entanto, a radiação ionizante causa danos permanentes às células e os vasos sanguíneos tornando os tecidos irradiados menos capazes de reparação. Por isso, quando extrações são necessárias em áreas previamente irradiadas, é fundamental que sejam realizadas com o mínimo trauma possível, a fim de preservar o processo de reparação. Pacientes também podem ser submetidos a tratamentos adjuntos como câmara hiperbárica e uso de antibióticos após a extração dentária. [Koga, 2008]

A ORN pode variar de pequenas áreas de osso exposto, que cicatrizam com tratamento conservador, a quadros graves com fraturas, dor intensa e necessidade de cirurgia. Os sintomas são variados e afetam significativamente a qualidade de vida, incluindo dor, halitose, alterações no paladar, perda de sensibilidade, trismo, além de funções básicas como mastigação, fala e deglutição. Há também a formação de fístulas, infecções locais ou sistêmicas e fraturas espontâneas. [Odell, 2011] Nos estágios mais avançados, a exposição óssea persistente é acompanhada por dor intensa e por sinais clínicos mais graves. O manejo terapêutico pode incluir abordagens conservadoras, antibióticos, laserterapia, protocolos farmacológicos como PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) e, em casos avançados, ressecções com reconstrução por retalhos vascularizados.

Para a prevenção primária da MRONJ e ORN, estratégias baseadas em controle de infecção, redução de doença periodontal e exodontias atraumáticas permanecem como pilares principais segundo diretrizes internacionais. [Campisi, 2020].

1.3 Ozonioterapia

O ozônio (O₃) é uma molécula instável formada por três átomos de oxigênio com alto potencial oxidativo, conhecida por sua capacidade de filtrar a radiação ultravioleta. Apesar de apresentar riscos em altas concentrações, estudos apontam que, em doses controladas, pode ter efeitos terapêuticos relevantes. Seu uso médico

tem sido documentado há mais de 150 anos com eficácia comprovada no tratamento de infecções, feridas e diversas doenças, apresentando poucos efeitos colaterais. [Elvis, 2011]

A ozonioterapia tem origem no século XIX: Christian Friedrich Schönbein (1840) é considerado o “pai” do ozônio terapêutico, e em 1857 Joachim Hänsler e Hans Wolff desenvolveram o primeiro gerador médico. A partir daí, o ozônio passou a ser estudado e aplicado em desinfecção e usos terapêuticos, com registros como a purificação de sangue em laboratório (1870), uso como desinfetante na difteria (1881) e publicações médicas sobre sua aplicação clínica (1885), além do avanço tecnológico com a patente de um sistema gerador por Nikola Tesla (1896). No século XX, ganhou espaço na odontologia, com uso por Edwin Parr (anos 1920) e E.A. Fisch (1950, água ozonizada) e a área se consolidou com a patente do equipamento “Ozonosan” por Hänsler (1959), seguido pela criação de centros de pesquisa (como em Cuba) e de instituições internacionais, como o International Ozone Institute/International Ozone Association (1971). [Naik, 2016]

A ozonioterapia atua contra micro-organismos por meio de processos oxidativos. O mecanismo antimicrobiano do ozônio resulta da oxidação de fosfolipídeos e proteínas de membrana, levando à perda de integridade celular em bactérias e fungos. A ação antiviral decorre da oxidação de componentes estruturais do capsídeo e envelope viral [Elvis, 2011].

Em relação ao efeito bioestimulador, ao entrar em contato com o sangue, o ozônio reage com componentes das membranas celulares e com o plasma, gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e produtos de oxidação lipídica. Esses mediadores estimulam a liberação de IL-8, favorecendo a quimiotaxia e o recrutamento de leucócitos para os tecidos. Além disso, o ozônio aumenta a liberação de TGF- β 1, que pode acelerar o reparo tecidual, ativar linfócitos e monócitos e induzir a produção de citocinas, contribuindo para um efeito imunoestimulador. [Marchesini, 2020]

Na Odontologia, o ozônio pode ser administrado por meio de água ozonizada, óleo ozonizado ou mistura gás oxigênio–ozônio. As concentrações terapêuticas geralmente variam de 10 a 80 μ g/ml, conforme padronização internacional. Essas opções podem ser utilizadas individualmente ou combinadas [Saini, 2011]. De modo geral, nas aplicações médicas, a mistura de oxigênio e ozônio é utilizada em

concentrações que variam entre 25 e 75mg/ml. Quando usada entre 20 e 30mg/ml, ela estimula o sistema imunológico. Já em concentrações de 40 a 45 µg/ml, apresenta ação bactericida eficaz. [Barczyk, 2023]

A ozonioterapia tem sido investigada como abordagem adjuvante em procedimentos odontológicos, devido às suas propriedades antimicrobianas, moduladoras de inflamação e potencialmente bioestimuladoras. [Barczyk, 2023]. Estudos preliminares relatam melhora na reparação tecidual após exodontias em pacientes sob risco para MRONJ, ainda que a literatura careça de ensaios clínicos randomizados e recomendações formais de sociedades internacionais. [Elvis, 2011], [Mendes, 2023]

Um estudo recente de Fede et al. (2023) explorou o uso de ozonioterapia após extrações em 117 pacientes sob risco de MRONJ, sugerindo melhora em parâmetros iniciais de cicatrização segundo a Escala de Cicatrização de Feridas Inflamatória-Proliferativa-Remodeladora (IPR). Os resultados demonstraram que o grupo tratado com oxigênio-ozônio apresentou melhora significativa nas fases inflamatória e proliferativa, especialmente entre o terceiro e o quinto dia após o procedimento. No entanto, o estudo não avaliou desfechos clínicos primários como a incidência de MRONJ, impossibilitando conclusões definitivas.

1.4 Radiografia Panorâmica

A radiografia panorâmica é um exame amplamente empregado na prática odontológica para a avaliação inicial dos tecidos mineralizados da região maxilofacial. Por ser de fácil acesso, apresentar menor custo e envolver dose de radiação consideravelmente inferior à tomografia computadorizada, especialmente à tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT), a panorâmica é frequentemente utilizada como método de triagem em pacientes sob risco de osteonecrose relacionada a medicamentos (MRONJ). [Treister, 2009]

Embora as alterações radiográficas associadas à MRONJ não sejam específicas e possam tornar-se evidentes apenas após perda mineral estimada entre 30% e 50%, esse exame permite a detecção de padrões compatíveis com o comprometimento ósseo, tais como esclerose difusa, espessamento cortical alveolar, áreas radiolúcidas irregulares, presença de sequestros ósseos e sinais

indiretos de osteomielite crônica [Yanaguizawa, 2020]. Além disso, alterações como estreitamento do canal mandibular, heterogeneidade do trabeculado e espessamento da lâmina dura também podem ser observadas em estágios iniciais.

A radiografia panorâmica mostra-se particularmente útil no rastreamento porque possibilita a avaliação simultânea e comparativa de ambas as arcadas, permitindo identificar áreas de esclerose ou irregularidades estruturais que podem anteceder o aparecimento de exposição óssea. Essas características fazem da panorâmica um exame valioso para acompanhamento periódico de pacientes usuários de antirreabsortivos ou antiangiogênicos, auxiliando na detecção precoce de alterações sugestivas de MRONJ e na indicação oportuna de exames complementares de maior sensibilidade, como a CBCT [Mendes, 2023].

2. HIPÓTESES

A hipótese alternativa é que a ozonioterapia realizada previamente às exodontias está associada à ausência de manifestações clínicas e radiográficas compatíveis com osteonecrose dos maxilares em pacientes de risco (uso de antirreabsortivos/antiangiogênicos ou radioterapia de cabeça e pescoço). A hipótese nula é a ozonioterapia realizada previamente às exodontias não está associada à ausência de manifestações clínicas e radiográficas compatíveis com osteonecrose dos maxilares nesses pacientes.

3. OBJETIVO

Avaliar em pacientes tratados com drogas antirreabsortivas/antiangiogênicas ou submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, a presença de alterações ósseas nas regiões de exodontia após ozonioterapia, por meio de observação clínica e radiográfica.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo quantitativo, longitudinal, quase-experimental do tipo pré e pós-intervenção no qual o acrônimo PICO foi utilizado para elaboração da pergunta de pesquisa. Assim, **População** = pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço ou uso de medicamentos anti-reabsortivos/antiangiogênicos e que realizaram exodontias, atendidos no Hospital Universitário de Brasília - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUB – Ebserh); **Intervenção** = ozonioterapia; **Comparação** = exame clínico e radiográfico pré e pós exodontia após tratamento com ozonioterapia; **“Outcomes”** (desfecho) = reparo da região de exodontia. Todos os procedimentos foram previamente autorizados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade de Brasília com Parecer Nº 4.064.211 e CAAE 29501420.4.0000.0030.

4.2 Participantes

Inicialmente, foi realizado levantamento dos registros dos prontuários de pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço e/ou uso de medicamentos anti-reabsortivos/antiangiogênicos que realizaram exodontia, tratados com ozônio no Projeto de Extensão em Ozonioterapia do Hospital Universitário de Brasília, totalizando 50 pacientes (30 do grupo medicação e 20 do grupo radiação). Entretanto, devido à descontinuidade do acompanhamento dos pacientes, muitos números de telefone foram perdidos, o que inviabilizou o contato. Com isso, foram analisados prontuários entre 2018 e 2025.

Todas as exodontias em pacientes de risco para osteonecrose dos maxilares são precedidas por preparo do sítio cirúrgico com sessões semanais de ozônio de acordo com o protocolo indicado na Figura 1, que foi estabelecido pela equipe responsável pelo projeto de extensão. Neste protocolo também é realizada irrigação transoperatória com água ozonizada e 2 sessões semanais de ozônio pós-operatórias. Eventuais variações deste protocolo foram realizadas apenas em caso de necessidade clínica.

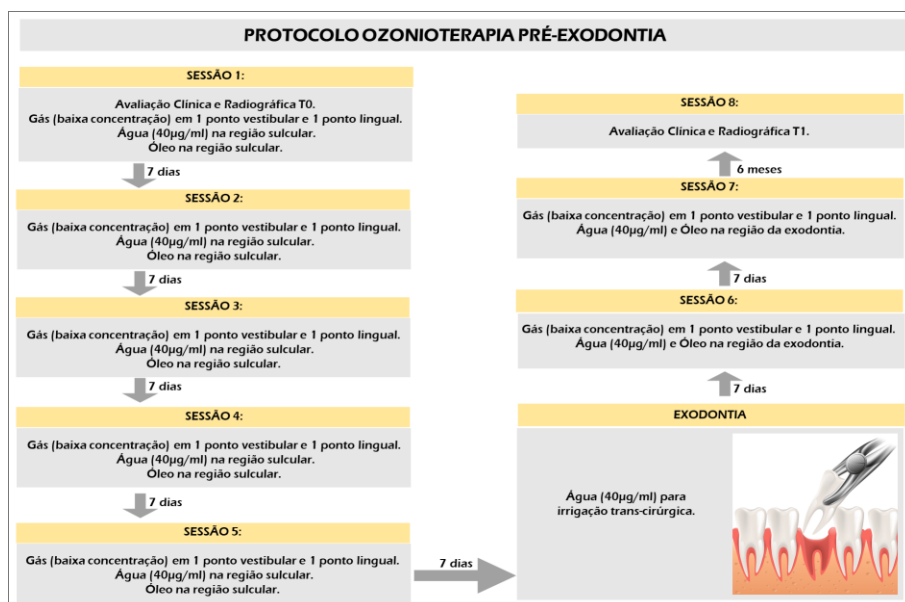


Figura 1: Protocolo de ozonioterapia utilizado no Projeto de Ozonioterapia do HUB.

Em seguida, por meio de contato telefônico, os pacientes foram agendados para consulta de controle e convidados a participar desta pesquisa. Os participantes foram orientados verbalmente e por escrito do objetivo do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido autorizando sua realização.

O tamanho amostral foi determinado com auxílio do software G*Power, adotando-se um tamanho de efeito de 0.5, e poder estatístico de 0.8 o que resultou em um total mínimo de 21 participantes.

4.3 Critérios de Elegibilidade

Os critérios observados para inclusão dos pacientes foram: (1) ambos os gêneros; (2) idade acima de 18 anos; (3) submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço e/ou uso de medicamentos anti-reabsortivos/antiangiogênicos que realizaram exodontia, tratados com ozônio.

Os critérios observados para exclusão dos pacientes foram: (1) recusa ou impossibilidade em participar da pesquisa; (2) pacientes que já possuíam osteonecrose dos maxilares estabelecida.

4.4 Coleta de Dados

A partir dos registros dos prontuários, foram obtidas as seguintes informações: gênero, idade, medicamento associado ao risco de desenvolvimento da MRONJ, dose de radiação, sinais, sintomas, condição sistêmica. Além disso, foram coletadas informações a respeito da exodontia, do tratamento com ozônio pré- e pós-exodontia e da evolução clínica imediata (até 3 semanas pós-exodontia) e tardia (no mínimo 6 meses pós-exodontia).

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e radiográfica em dois momentos distintos: sendo eles T0 – antes da exodontia, e T1 – pelo menos 6 meses após a exodontia. O objetivo dessa análise é identificar possíveis alterações clínicas e no tecido ósseo, sinais de reparação, ou manifestações sugestivas de osteonecrose. Essa avaliação em T0 é especialmente importante para verificar se havia osteonecrose antes da realização das exodontias. Adicionalmente, durante as primeiras 3 semanas pós-exodontia, o acompanhamento clínico foi realizado com consultas extras conforme a necessidade.

Esse tipo de delineamento permite a análise intraindividual, mesmo na ausência de um grupo controle, o que caracteriza como um estudo quase-experimental. A escolha desse modelo se justifica pela natureza clínica da amostra e pela ênfase na comparação de dados obtidos em momentos distintos, associados à aplicação de uma terapêutica complementar de baixo risco e potencial benefício.

4.5 Avaliação Clínica das Regiões de Extração

A avaliação clínica consistiu na inspeção visual sistemática de toda a mucosa oral, com atenção especial às áreas de maior risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, como rebordos alveolares e regiões edêntulas, especialmente nos sítios de extração dentária. A metodologia adotada baseou-se em critérios clínicos descritos e validados na literatura para a identificação da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicações antirreabsortivas/antiangiogênicas e à radioterapia de cabeça e pescoço, conforme o

Position Paper da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [Ruggiero, 2022].

Durante a investigação clínica, foram registrados sinais e sintomas sugestivos de osteonecrose, incluindo dor, eritema gengival, edema, presença de osso necrótico exposto ou passível de sondagem por meio de fístulas intraorais ou extraorais, bem como sinais de infecção, com ou sem drenagem de secreção purulenta. Considerou-se ainda a persistência dessas alterações por período superior a oito semanas. A presença de halitose, trismo e disfagia também foi avaliada e registrada.

Todos os achados clínicos foram devidamente documentados, com o objetivo de possibilitar a posterior correlação com exames de imagem e outros métodos diagnósticos complementares. Os achados clínicos em T1 foram avaliados por um único examinador previamente calibrado, enquanto em T0 a avaliação foi realizada por diferentes integrantes do projeto de extensão previamente calibrados.

4.6 Avaliação Radiográfica das Regiões de Extração

As regiões submetidas à exodontia foram avaliadas por meio de radiografias panorâmicas, com o objetivo de identificar alterações ósseas sugestivas de osteonecrose dos maxilares, condição associada, sobretudo, ao uso de medicações antirreabsortivas/antiangiogênicas e à radioterapia de cabeça e pescoço. A análise concentrou-se especificamente nos sítios de extração dentária, adotando critérios radiográficos previamente descritos e validados na literatura científica para o rastreamento e a identificação de alterações ósseas patológicas.

Os critérios radiográficos considerados incluíram: espessamento da cortical alveolar, áreas radiolúcidas irregulares, presença de sequestros ósseos e sinais compatíveis com osteomielite. O espessamento da cortical alveolar foi definido como o aumento da espessura óssea em comparação às áreas adjacentes, sendo interpretado como uma possível resposta óssea reacional ou manifestação de processo inflamatório crônico, frequentemente descrito em fases iniciais da osteonecrose.

As áreas radiolúcidas irregulares foram caracterizadas como regiões de menor densidade óssea, com limites mal definidos, sugerindo reabsorção óssea patológica e comprometimento da remodelação normal. A presença de sequestros

ósseos foi identificada pela observação de fragmentos ósseos radiopacos, separados do osso adjacente, achado clássico associado à necrose óssea estabelecida.

Para a identificação de sinais radiográficos de osteomielite, foram considerados aspectos como padrão ósseo heterogêneo, perda da definição trabecular e a presença de áreas mistas radiolúcidas e radiopacas, alterações compatíveis com processos infecciosos crônicos frequentemente associados à progressão da osteonecrose dos maxilares.

Os achados radiográficos em T1 foram avaliados por um único examinador, enquanto em T0 a avaliação foi realizada por diferentes integrantes do projeto de extensão. As radiografias foram realizadas parcialmente no Hospital Universitário de Brasília e, quando não foi possível utilizar a rede pública, em clínicas particulares.

4.7 Análise dos Dados

Realizou-se a análise descritiva e comparativa de todas as variáveis investigadas.

5. RESULTADOS

A amostra foi composta por 21 pacientes, dos quais 12 haviam sido previamente tratados com medicações antirreabsortivas/antiangiogênicas (Grupo Medicação) e 9 foram submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (Grupo Radiação). No Grupo Medicação, observou-se predominância do sexo feminino, com 10 pacientes (83,3%), enquanto 2 (16,7%) eram do sexo masculino. Já entre os pacientes do Grupo Radiação, houve predominância do sexo masculino, com 6 indivíduos (66,6%), e 3 pacientes do sexo feminino (33,4%). Considerando o total da amostra, 13 pacientes (cerca de 62%) eram do sexo feminino e 8 (cerca de 38%) do sexo masculino (Tabelas 1 e 2).

Os pacientes do Grupo Medicação apresentaram idade média de $65,75 \pm 10,4$ anos, enquanto aqueles do Grupo Radiação apresentaram média etária de $61,33 \pm 8,09$ anos. Considerando todos os participantes, a idade média da amostra foi de $63,67 \pm 9,25$ anos (Tabelas 1 e 2).

Em relação às doenças primárias, observou-se maior frequência de carcinomas espinocelulares acometendo a língua, a orofaringe e outras regiões de cabeça e pescoço. Além disso, foram identificados casos isolados de tumor de células gigantes em maxila, carcinoma de laringe e carcinoma sebáceo (Tabelas 1 e 2).

No que se refere às comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a condição mais frequentemente relatada, estando presente em quatro pacientes. Outras comorbidades incluíram histórico de hepatite B e anemia, enquanto nos demais pacientes não foram relatadas condições associadas (Tabelas 1 e 2).

Em relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes do Grupo Medicação, o alendronato foi o fármaco mais frequentemente identificado, sendo administrado a 6 dos 11 pacientes avaliados. Em seguida, destacaram-se anastrozol e os antirreabsortivos monoclonais, com uso de denosumabe e da associação pertuzumabe + trastuzumabe (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos pacientes no Grupo Medicação

| PACIENTE | IDADE (anos) | GÊNERO | DOENÇA PRIMÁRIA | COMORBIDADES | MEDICAMENTO | DENTES EXTRAÍDOS | TEMPO ENTRE T0 E T1 (meses) |
|----------|--------------|--------|--|----------------------------|--------------|-------------------|-----------------------------|
| 1 | 93 | M | Osteoporose | HAS | Alendronato | 11 | 35 |
| 2 | 62 | F | Câncer de mama | Diabetes HAS Asma | Anastrozol | 31, 32,41,42 | 65 |
| 3 | 53 | F | Câncer de mama | Hipotireoidismo | Trastuzumabe | 17,33,45 | 50 |
| 4 | 73 | F | Osteoporose | Diabetes | Alendronato | 31,32,41,42 | 26 |
| 5 | 66 | F | Osteoporose | Anemia | Denosumabe | 44 | 75 |
| 6 | 59 | F | Câncer de mama | Artrite Anemia | Alendronato | 48,15,25 | 27 |
| 7 | 71 | M | Mieloma (hiperplasia prostática benigna) | HAS Anemia Diabetes | Alendronato | 16,24,48 | 52 |
| 8 | 56 | F | Câncer de mama | Diabetes | Alendronato | 26,27 | 28 |
| 9 | 69 | F | Câncer de mama | HAS | Alendronato | 16 | 24 |
| 10 | 60 | F | Osteoporose | HIV positiva Hepatite C | Alendronato | 14,15,24,48 | 21 |
| 11 | 65 | F | Câncer de mama | Diabetes HAS | Anastrozol | 45,47,35 | 23 |
| 12 | 62 | F | Câncer de mama | NR | Anastrozol | 31,32,33,41,42,43 | 60 |

Legenda: HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica, HIV=Human Immunodeficiency Virus, NR=Não Relatado

Tabela 2 - Perfil epidemiológico dos pacientes no Grupo Radiação.

| PACIENTE | IDADE (anos) | GÊNERO | DOENÇA PRIMÁRIA | COMORBIDADES | RADIAÇÃO | DENTES EXTRAÍDOS | TEMPO ENTRE T0 E T1 (meses) |
|----------|--------------|--------|--|---------------|----------|---|-----------------------------|
| 13 | 64 | M | Carcinoma espinocelular de língua | Hepatite B | NR | 18,17,16,15,14,44,43,42,41,31,32,33,34,35,36,37 | 69 |
| 14 | 61 | M | Tumor de Células Gigantes em Maxila Esquerda | HAS | 54-60Gy | 48 | 43 |
| 15 | 66 | M | Carcinoma espinocelular de orofaringe | HAS | 70Gy | 17,36 | 55 |
| 16 | 66 | F | Câncer de parótida | HAS Anemia | NR | 44 | 34 |
| 17 | 66 | M | Câncer de cabeça e pescoço | HAS | 54-60Gy | 16,17 | 57 |
| 18 | 56 | M | Câncer de laringe | HAS | NR | 31,32,35,41,42,47 | 15 |
| 19 | 64 | M | Carcinoma sebáceo | NR | NR | 45 | 20 |
| 20 | 42 | F | Câncer de glândula salivar | NR | NR | 16 | 36 |
| 21 | 67 | F | Câncer de cordas vocais | Osteoporose | 63Gy | 13,46 | 9 |

Legenda: HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica, HIV=Human Immunodeficiency Virus, NR=Não Relatado

No Grupo Medicação (n = 12), foram realizadas 35 exodontias, correspondendo a uma média de aproximadamente 3 dentes extraídos por paciente. Os anteriores foi o grupo dentário mais frequentemente removido (42,8%), seguidos pelos pré-molares (31,4%) e pelos molares (25,8%). Observou-se predominância de exodontias realizadas na mandíbula (65,7%), em comparação à maxila (34,3%) (Tabelas 1 e 2).

Entre os pacientes do Grupo Radiação (n = 9), foram realizadas 32 exodontias, com média de 3,5 dentes extraídos por paciente. Os molares constituíram o grupo dentário mais frequentemente extraído (40,6%), seguidos pelos pré-molares (25%), sendo observada apenas 1 exodontia de incisivos nesse grupo. Em relação à distribuição anatômica, verificou-se maior frequência de exodontias na mandíbula (68,7%), em comparação à maxila (31,3%). Três pacientes deste grupo (13, 17 e 19) apresentaram atraso na cicatrização nas três primeiras semanas pós-operatórias, com exposição óssea inicial no sítio de exodontia, porém sem critérios clínicos completos para diagnóstico de osteonecrose. A cicatrização ocorreu de forma satisfatória após sessões adicionais de ozonioterapia, com média de cinco sessões até a reparo completo da região da exodontia (Tabelas 1 e 2).

A média de tempo entre T0 e T1 entre os pacientes do Grupo Medicação foi de $40,5 \pm 18,9$ meses, correspondendo a $3,4 \pm 1,6$ anos. No grupo radioterapia esse valor foi de $37,6 \pm 20,8$ meses, o que corresponde a $3,1 \pm 1,7$ anos (Tabelas 1 e 2).

A Tabela 3 apresenta a distribuição geral das exodontias de acordo com o tipo de dente e a região anatômica nos grupos avaliados. No Grupo Medicação, observou-se maior frequência de exodontias de anteriores, com predominância mandibular, enquanto no Grupo Radiação houve predominância de molares e maior número de exodontias na mandíbula.

Tabela 3 - Distribuição das exodontias segundo dente e região anatômica por grupo.

| VARIÁVEIS | GRUPO MEDICAÇÃO | GRUPO RADIÇÃO |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| MANDÍBULA | | |
| Anteriores | 15 | 10 |
| Pré-molares | 4 | 6 |
| Molares | 4 | 6 |
| TOTAL MANDÍBULA | 23 | 22 |
| MAXILA | | |
| Anteriores | 1 | 1 |
| Pré-molares | 6 | 2 |
| Molares | 5 | 7 |
| TOTAL MAXILA | 12 | 10 |
| TOTAL (GRUPO) | 35 | 32 |

A Tabela 4 apresenta avaliação clínica e radiográfica em T0 e T1 por grupos de acordo com os critérios da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS).

Tabela 4 – Avaliação clínica e radiográfica em T0 e T1 por grupo.

| PACIENTE | AVALIAÇÃO CLÍNICA | | AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA | |
|---------------------------|-------------------|----|------------------------|----|
| | T0 | T1 | T0 | T1 |
| GRUPO MEDICAMENTOS | | | | |
| 1 | SA | SA | SA | SA |
| 2 | SA | SA | SA | SA |
| 3 | SA | SA | SA | SA |
| 4 | SA | SA | SA | SA |
| 5 | SA | SA | SA | SA |
| 6 | SA | SA | SA | SA |
| 7 | SA | SA | SA | SA |
| 8 | SA | SA | SA | SA |
| 9 | SA | SA | SA | SA |
| 10 | SA | SA | SA | SA |
| 11 | SA | SA | SA | SA |
| 12 | SA | SA | SA | SA |
| GRUPO RADIOTERAPIA | | | | |
| 13 | SA | SA | SA | SA |
| 14 | SA | SA | SA | SA |
| 15 | SA | SA | SA | SA |
| 16 | SA | SA | SA | SA |
| 17 | SA | SA | SA | SA |
| 18 | SA | SA | SA | SA |
| 19 | SA | SA | SA | SA |
| 20 | SA | SA | SA | SA |
| 21 | SA | SA | SA | SA |

Legenda: SA= Sem Alterações

6. DISCUSSÃO

O perfil etário da amostra, composto majoritariamente por adultos e idosos, está em consonância com o observado em estudos prévios [Aquino, 2019] que investigam pacientes expostos a terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas, bem como indivíduos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Essas condições clínicas são mais prevalentes em faixas etárias avançadas, nas quais há maior incidência de doenças osteometabólicas e neoplasias sólidas, especialmente o câncer de mama e os tumores de cabeça e pescoço. Assim, a composição da amostra reflete adequadamente o perfil epidemiológico da população de risco para osteonecrose dos maxilares descrito na literatura.

No contexto brasileiro, o câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, com aumento expressivo da incidência a partir da quinta década de vida [INCA, 2024]. Estudos epidemiológicos demonstram que pacientes nessa faixa etária frequentemente necessitam de terapias sistêmicas prolongadas, incluindo agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, especialmente nos casos de envolvimento ósseo metastático. A predominância de mulheres acima de 50 anos e com diagnóstico de câncer de mama (50%) entre os pacientes expostos a essas terapias, observada neste estudo, reforça a representatividade clínica da amostra analisada.

A osteoporose configurou-se como a segunda condição clínica mais frequente entre os pacientes do grupo de risco para osteonecrose dos maxilares, particularmente entre mulheres. Esse achado é consistente com dados amplamente descritos na literatura, que apontam o sexo feminino e o período pós-menopausa como fatores determinantes para o desenvolvimento da doença, em razão da redução dos níveis de estrogênio e do consequente aumento da reabsorção óssea [Guerra, 2010].

Embora a osteoporose seja mais frequentemente associada às mulheres, trata-se também de um relevante problema de saúde pública entre os homens. Nesse grupo, a perda óssea ocorre de forma progressiva com o envelhecimento, e os homens são responsáveis por aproximadamente 30% das fraturas de quadril associadas à osteoporose. Esse aspecto é corroborado

pela presença de um paciente do sexo masculino com diagnóstico de osteoporose na amostra do estudo [Loures, 2016].

No que se refere aos medicamentos utilizados, o alendronato foi o antirreabsorptivo mais frequentemente observado (58,3%), achado que converge com a literatura, a qual descreve esse fármaco como uma das principais terapias de primeira linha para a osteoporose. Estudos clínicos demonstram sua eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, especialmente em mulheres acima de 50 anos [Papapoulos, 2005]. Além disso, evidências mais recentes indicam benefícios significativos do alendronato em homens osteoporóticos, com aumento da densidade mineral óssea em regiões críticas como o colo femoral e o quadril total, conforme observado por Chai et al. (2025). Esses dados ajudam a explicar a elevada prevalência do uso desse medicamento na amostra.

Adicionalmente, o alendronato desempenha papel relevante no contexto oncológico, particularmente no câncer de mama. O tecido ósseo constitui um sítio preferencial para metástases dessa neoplasia, devido à intensa remodelação óssea e à liberação de fatores que favorecem a proliferação tumoral. Ao inibir a atividade osteoclástica, o alendronato modifica o microambiente ósseo, tornando-o menos propício à progressão metastática e à ocorrência de eventos ósseos relacionados ao câncer [Rouach, 2018]. Dessa forma, a predominância desse fármaco na amostra pode refletir tanto sua ampla indicação clínica quanto seus benefícios adicionais no manejo de pacientes oncológicos.

Estudos têm demonstrado a associação entre o uso do alendronato e o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. A MRONJ relacionada a esse fármaco apresenta baixa prevalência global, estimada em aproximadamente 0,34%, com incidência de cerca de 262 casos por 100.000 pessoas-ano. Contudo, esse risco aumenta de forma significativa após extrações dentárias e com o uso prolongado do medicamento, podendo ultrapassar 2% em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos invasivos [Chiu, 2018].

O uso do denosumabe, embora menos frequente na amostra (8,3%), também merece atenção. Evidências da literatura indicam que esse agente promove ganhos superiores de densidade mineral óssea em comparação aos bisfosfonatos, em razão de sua ação direta sobre o RANKL, o que resulta em

inibição mais intensa da formação e da atividade dos osteoclastos. Entretanto, estudos comparativos sugerem que esses ganhos nem sempre se traduzem em redução significativamente maior do risco de fraturas no curto prazo [Beaudoin, 2016]. Ainda assim, o regime de administração semestral do denosumabe pode favorecer maior adesão ao tratamento, aspecto relevante na prática clínica e potencialmente associado a melhores desfechos terapêuticos.

Adicionalmente, a literatura aponta que a MRONJ associada ao denosumabe, embora classificada como um evento adverso raro, apresenta incidência clinicamente relevante, especialmente com o aumento do tempo de exposição ao fármaco, o que reforça a necessidade de acompanhamento odontológico criterioso nesses pacientes [Rodrigues Júnior, 2024].

O anastrozol, por sua vez, é um inibidor não esteroide da aromatase que reduz de forma eficaz a produção de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, sendo amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama com receptor hormonal positivo. A terapia hormonal não parece constituir um fator de risco independente para a MRONJ, sendo considerada principalmente um fator de confusão. Evidências indicam que a associação entre inibidores da aromatase e osteonecrose dos maxilares pode ser superestimada, especialmente na presença concomitante de bisfosfonatos ou denosumabe. [Marcian,2021]. Esse aspecto pode representar uma fonte relevante de viés nos resultados do estudo. O perfil da amostra mostrou que 25% dos pacientes faziam uso desse medicamento.

Por fim, entre os pacientes do grupo de risco para osteonecrose dos maxilares relacionado à medicamentos, observou-se o uso do trastuzumabe em 8,3% dos pacientes. É um medicamento amplamente empregado no tratamento do câncer de mama HER2-positivo e HER2-low. Evidências de revisões sistemáticas e metanálises demonstram que o trastuzumabe está associado a elevadas taxas de resposta tumoral, além de prolongamento significativo da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, especialmente em cenários avançados ou metastáticos [Dowling et al., 2023]. Embora não seja classificado como um antirreabsortivo clássico, seu uso frequente em associação a outras terapias sistêmicas reforça a complexidade

do manejo desses pacientes e a necessidade de estratégias preventivas eficazes para minimizar o risco de complicações ósseas, como a MRONJ.

Além dos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, a radiação ionizante também pode estar associada ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. As complicações decorrentes da radioterapia podem ser agudas ou crônicas e, frequentemente, demandam intervenções adicionais. Entre essas complicações, destaca-se a osteorradionecrose dos maxilares, cuja incidência varia entre 2% e 22% em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Essa ampla variação está relacionada à dose total e à técnica radioterápica empregada, às condições de saúde bucal prévias e à presença de fatores de risco associados, incluindo condições sistêmicas [Teng, 2005]. Esse contexto pode contribuir para explicar o fato de que apenas os pacientes do Grupo Radiação apresentaram intercorrências no processo de cicatrização imediata.

A osteorradionecrose dos maxilares está mais frequentemente associada a doses de radioterapia superiores a 60 Gy e decorre de alterações teciduais como hipóxia e hipovascularização. Na ausência de medidas preventivas adequadas, a incidência de osteorradionecrose após extrações dentárias pode alcançar aproximadamente 17% [Quah, 2024]. Além disso, estudos sugerem que o osso alveolar previamente irradiado pode evoluir para osteorradionecrose de forma espontânea, a qual, em fases iniciais, pode mimetizar processos inflamatório-infecciosos. Essa semelhança clínica pode levar à superestimação da osteorradionecrose atribuída às extrações realizadas após a radioterapia [Lajolo, 2021].

Esse aspecto é particularmente relevante para a interpretação dos achados do presente estudo, no qual três pacientes do Grupo Radiação apresentaram exposição óssea nas primeiras três semanas pós-operatórias, período crítico para o reparo tecidual e para a diferenciação entre alterações inflamatórias transitórias e quadros iniciais de osteorradionecrose. Ressalta-se, contudo, que nenhum dos pacientes evoluiu para osteorradionecrose.

No presente estudo, a comorbidade mais frequentemente observada foi a hipertensão arterial. Em segundo lugar, foram anemia e diabetes mellitus, condições reconhecidas por comprometer a perfusão, a oxigenação tecidual, especialmente quando a hemoglobina é inferior a 10 g/dL e a resposta imune,

podendo atuar como fatores agravantes do risco de osteonecrose [Ruggiero,2022]. Por outro lado, não foi identificada na literatura relação clinicamente relevante com hipertensão arterial, sugerindo que essa condição, isoladamente, não exerceu influência significativa no desfecho avaliado nesta amostra.

Em nosso estudo, as exodontias foram realizadas com maior frequência no sítio anatômico da mandíbula (66%). A revisão sistemática conduzida por Lajolo et al. aponta a localização mandibular como um possível fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares após extrações dentárias. Nessa revisão, apenas três casos foram observados na maxila, enquanto a grande maioria ocorreu na mandíbula, corroborando a maior susceptibilidade dessa região.

Os resultados do nosso estudo demonstraram ausência de achados clínicos e radiográficos compatíveis com osteonecrose dos maxilares nos pacientes submetidos à ozonioterapia no período pré-exodontia, independentemente do uso prévio de medicamentos antirreabsortivos/antiangiogênicos ou da exposição à radioterapia de cabeça e pescoço. Isso sugere que a ozonioterapia, quando empregada como medida adjuvante no manejo pré-operatório, pode estar associada a um desfecho favorável quanto à integridade óssea pós-exodontia em indivíduos considerados de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. No entanto, tais resultados devem ser interpretados com cautela, considerando o tamanho amostral e o delineamento do estudo.

Os resultados do presente estudo estão em consonância com investigações prévias que sugerem um possível efeito benéfico da ozonioterapia na prevenção de complicações ósseas em pacientes de risco para osteonecrose dos maxilares. Estudos clínicos e observacionais têm demonstrado que o ozônio medicinal, quando utilizado como terapia adjuvante em procedimentos odontológicos invasivos, pode contribuir para a redução de infecção local, melhora da vascularização tecidual e estímulo aos processos de reparo ósseo e mucoso [Beth-Tasdogan,2022]. Esses efeitos são particularmente relevantes em pacientes expostos a antirreabsortivos/antiangiogênicos ou à radioterapia, nos quais a capacidade de remodelação óssea encontra-se comprometida.

Autores como Agrillo et al. relataram taxas reduzidas de complicações pós-operatórias e ausência de desenvolvimento de osteonecrose em pacientes tratados com ozonioterapia associada a protocolos cirúrgicos conservadores. De forma semelhante, Ripamonti et al. observaram melhora clínica significativa em pacientes oncológicos submetidos à ozonioterapia, especialmente no controle de infecções secundárias e na cicatrização de tecidos moles, fatores reconhecidamente envolvidos na fisiopatologia da osteonecrose. Embora esses estudos apresentem delineamentos heterogêneos e amostras limitadas, seus resultados corroboram a hipótese de que a ozonioterapia possa atuar como estratégia preventiva e terapêutica complementar.

No entanto, é importante ressaltar que a maioria das evidências disponíveis ainda se baseia em estudos observacionais, séries de casos ou ensaios clínicos não randomizados, o que limita a força das conclusões. Nesse sentido, os resultados do presente estudo contribuem para o corpo de evidências ao reforçar a ausência de sinais clínicos e radiográficos de osteonecrose em um grupo de pacientes de risco submetidos à ozonioterapia pré-exodontia, embora não permitam estabelecer relação causal definitiva. Além disso,

Entre as principais limitações deste estudo, destaca-se o tamanho amostral reduzido, o que restringe a generalização dos resultados e reduz o poder estatístico para a detecção de eventos de baixa incidência, como a osteonecrose dos maxilares. O delineamento observacional e o período de acompanhamento também devem ser considerados, uma vez que casos de osteonecrose podem se manifestar tardiamente após procedimentos cirúrgicos.

Outra limitação refere-se à heterogeneidade clínica da amostra, que incluiu pacientes com diferentes doenças de base, tipos de medicamentos antirreabsortivos/antiangiogênicos, tempos de exposição às terapias sistêmicas e histórico de radioterapia. Embora essa diversidade reflita a prática clínica real, ela também pode introduzir vieses e dificultar a identificação de fatores específicos associados aos desfechos observados. Além disso, a avaliação radiográfica baseou-se em radiografias panorâmicas, que, embora úteis para rastreamento, apresentam limitações na detecção de alterações ósseas iniciais quando comparadas a métodos tridimensionais, como a tomografia computadorizada de feixe cônico.

Apesar dessas limitações, os resultados do estudo apresentam importantes implicações clínicas. A ausência de sinais clínicos e radiográficos de osteonecrose sugere que a ozonioterapia pré-exodontia pode representar uma estratégia adjuvante segura e potencialmente benéfica no manejo odontológico de pacientes de risco para osteonecrose dos maxilares. Sua aplicação pode contribuir para o estímulo ao reparo e modulação do processo inflamatório, favorecendo desfechos pós-operatórios mais previsíveis.

Contudo, a adoção rotineira da ozonioterapia deve ser acompanhada de critérios clínicos rigorosos e integrada a protocolos preventivos consolidados, incluindo avaliação odontológica prévia, técnicas cirúrgicas minimamente invasivas e acompanhamento longitudinal. Estudos prospectivos, randomizados e com maior número de participantes são necessários para confirmar esses achados, padronizar protocolos de aplicação e definir com maior precisão o papel da ozonioterapia na prevenção da osteonecrose dos maxilares.

7. CONCLUSÃO

Nos pacientes avaliados, não foram identificadas manifestações clínicas ou radiográficas compatíveis com osteonecrose dos maxilares nas áreas de exodontia durante o período de acompanhamento. Embora o delineamento observacional e o tamanho amostral não permitam estabelecer relação causal ou inferir efeito preventivo do ozônio pré-exodontia, os achados sugerem que a ozonioterapia pode constituir uma estratégia adjuvante potencialmente promissora, devendo essa hipótese ser investigada em estudos prospectivos controlados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akkawi, I., & Zmerly, H. (2018). *Osteoporosis : Current Concepts*. 122–127.
2. Alexandre, T. (n.d.). *Radiômica : uma visão geral*. 10–12. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3461270>
3. Almeida, A., Júnior, R., Leite, S., Helena, A., & Aguiar, D. De. (2024). *Osteonecrose nos maxilares relacionada ao uso de denosumabe* *Jaw osteonecrosis related to the use of denosumab* *Osteonecrosis maxilar relacionada al uso de denosumab*. 14(1).
4. Anitua, E., Cobos, R., & Orive, G. (2013). *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. 3590(12), 1005–1014. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813468>
5. Aquino, R. D., Caminha, G., Chicrala, G. M., Alberto, L., Soares, V., & Sérgio, P. (2019). *Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos* *osteonecrosis of the jaws*. 17(3), 1–7. <https://doi.org/10.31744/einstein>
6. Balermipas, P., van Timmeren, J. E., Knierim, D. J., Guckenberger, M., & Ciernik, I. F. (2022). Dental extraction, intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer, and osteoradionecrosis: A systematic review and meta-analysis. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 198(3), 219–228. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01896-w>
7. Barczyk, I., Maslyk, D., Walczuk, N., Kijak, K., Skomro, P., Gronwald, H., Pawlak, M., Rusińska, A., Sadowska, N., Gronwald, B., Garstka, A. A., & Lietz-Kijak, D. (2023). Potential Clinical Applications of Ozone Therapy in Dental Specialties— A Literature Review, Supported by Own Observations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph20032048>
8. Beaudoin, C., Jean, S., Bessette, L., Moore, L., & Brown, J. P. (2016). Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3607-6>
9. Bermúdez-Bejarano, E. B., Serrera-Figallo, M. ángeles, Gutiérrez-Corrales, A., Romero-Ruiz, M. M., Castillo-de-Oyagüe, R., Gutiérrez-Pérez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2017). Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(1), e141–e149. <https://doi.org/10.4317/jced.53372>
10. Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., Consolo, U., Di Fede, O., Favia, G., Fusco, V., Gabriele, M., Lo Casto, A., Lo Muzio, L., Marcianò, A., Mascitti, M., Meleti, M., Mignogna, M. D., Oteri, G., Panzarella, V., ... Bedogni, A. (2020). Medication-related osteonecrosis of jaws











- (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>
11. Chiu, W., Yang, W., Chien, J., & Lee, J. (2018). *The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects*. 1–12.
 12. Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*, 68(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>
 13. Cronemberger, R., Moura, D. C., Neiva, E., Carvalho, R. De, Maria, G., & Lima, F. (2024). *A influência dos bisfosfonatos na regeneração óssea de cirurgias de implantes*.
 14. Di Fede, O., La Mantia, G., Del Gaizo, C., Mauceri, R., Matranga, D., & Campisi, G. (2024). Reduction of MRONJ risk after exodontia by virtue of ozone infiltration: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*, April, 5183–5194. <https://doi.org/10.1111/odi.15006>
 15. Dowling, G. P., Daly, G. R., Keelan, S., Boland, F., Toomey, S., Hill, A. D. K., & Hennessy, B. T. (2023). Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer : A Systematic Review and. *Clinical Breast Cancer*, 23(8), 847-855.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.09.005>
 16. Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(1), 66–70. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
 17. Fernandes, C., Leite, R. S., & Lanças, F. M. (2005). Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Química Nova*, 28(2), 274–280. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000200019>
 18. Guerra MTPM, Prado GLM. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa: perfil epidemiológico e fatores de risco. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2010;8(5):386–391.
 19. Hr, R., & Ps, S. (2019). *Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy (Review)*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011559.pub2.www.cochranelibrary.com>
 20. Koga, D. H., Salvajoli, J. V., & Alves, F. A. (2008). Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: Review of the literature. *Oral Diseases*, 14(1), 40–44. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01351.x>
 21. Lajolo, C., Rupe, C., Gioco, G., Troiano, G., Patini, R., Petruzzi, M., Micciche, F., & Giuliani, M. (2021). *Osteoradionecrosis of the Jaws Due to Teeth Extractions during and after Radiotherapy : A Systematic Review*. 1–12.
 22. Liberman, U. A., Hochberg, Æ. M. C., & Thompson, D. E. (2005). *Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women*. 468–474. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1725-z>






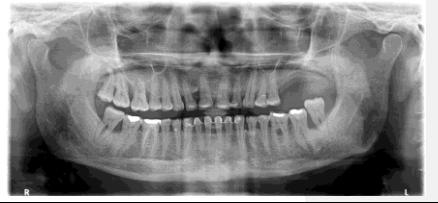




23. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, de Paula AP, et al. *Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men. Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(Suppl 2):497-514. doi:10.1016/j.rbre.2017.07.003.
24. Marchesini, B. F., & Ribeiro, S. B. (2020). *Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas.* <https://doi.org/10.33233/fb.v21i3.2931>. 21(3), 281–288.
25. Marcian, A., Ingrassiotta, Y., Isgr, V., Abbate, L. L., Foti, S. S., Picone, A., Peditto, M., Guzzo, G. M., Alibrandi, A., & Oteri, G. (2021). *Cancer Patients at Risk for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw . A Case and Control Study Analyzing Predictors of MRONJ Onset.* 1–15.
26. Martins, L. H. I., Ferreira, D. C., Silva, M. T., Motta, R. H. L., Franquez, R. T., & Bergamaschi, C. de C. (2023). Frequency of osteonecrosis in bisphosphonate users submitted to dental procedures: A systematic review. *Oral Diseases*, 29(1), 75–99. <https://doi.org/10.1111/odi.14003>
27. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283–288.
28. Mastrantonì, L., Garufi, G., Monte, E. Di, Maliziola, N., Pasqualoni, M., Pontolillo, L., Pannunzio, S., Cannizzaro, M. C., Bello, A. Di, Fabi, A., Palazzo, A., Tortora, G., Bria, E., & Orlandi, A. (2023). *Adjuvant denosumab in early breast cancer : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* 1–20. <https://doi.org/10.1177/https>
29. Mendes, V. de O., Targino, F. S. S., De Macedo, I. L., & Dos Santos, V. M. G. (2023). Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de Bisfosfonatos – revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5), 23458–23476. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-406>
30. Naik, S. V, Rajeshwari, K., Kohli, S., Zohabhasan, S., & Bhatia, S. (2016). *Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth ?????* 196–206. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010196>
31. Nh, B., Mayer, B., Hussein, H., Zolk, O., Ju, P., Nh, B., Mayer, B., Hussein, H., Zolk, O., & J-u, P. (2022). *Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (Review).* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3>. www.cochranelibrary.com
32. O'Dell, K., & Sinha, U. (2011). Osteoradionecrosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(3), 455–464. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.04.011>
33. Original, A. (2010). *Osteoporose em mulheres na pós-menopausa : perfil epidemiológico e fatores de risco **. 8(5).
34. Patel, N., & Seoudi, N. (2024). The Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Overview of National and International Guidelines. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(10), 899–908. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.08.008>






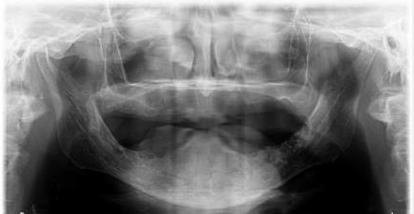






35. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem*. 2004 Sep;4(7):711-9. PMID: 15379639
36. Rouach, V., Goldshtein, I., Wolf, I., Catane, R., Chodick, G., Iton, A., Stern, N., & Cohen, D. (2018). Exposure to alendronate is associated with a lower risk of bone metastases in osteoporotic women with early breast cancer. *Journal of Bone Oncology*, 12(August), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.07.011>
37. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
38. Saini, R. (2011). Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(2), 151–153. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.92318>
39. Topkan, E., Kucuk, A., Somay, E., Yilmaz, B., Pehlivan, B., & Selek, U. (2023). Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/jcm12083025>
40. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
41. Treister, N., Sheehy, N., Bae, E. H., Friedland, B., Lerman, M., & Woo, S. (2009). Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Diseases*, 15(1), 88–92. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01494.x>
42. Vasconcellos, D. V., Duarte, M. E. L., & Maia, R. C. (n.d.). *Efeito Anti-Tumoral dos Bisfosfonatos : uma Nova Perspectiva Terapêutica Anti-Tumor Effect of Bisphosphonates : a New Therapeutic Perspective*. 50(1), 45–54.
43. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(4):217-221. doi:10.1097/01.moo.0000170527.59017.ff
44. Wajda, B. G., Ferrie, L. E., Abbott, A. G., Elmi Assadzadeh, G., Monument, M. J., & Kendal, J. K. (2025). Denosumab vs. Zoledronic Acid for Metastatic Bone Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/cancers17030388>
45. Wei, X., Cai, J., Lin, H., Wu, W., Zhuang, J., & Sun, H. (2024). Anastrozole for the prevention of breast cancer in high - risk postmenopausal women : cost - effectiveness analysis in the UK and the USA. *BMC Health Services Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-10658-0>
46. Yanaguizawa, W. H., Velasco, S. K., Petersen, R. L., Alves, F. D. A., & Cavalcanti, M. G. P. (2020). Imaging modalities in medication-related osteonecrosis of the








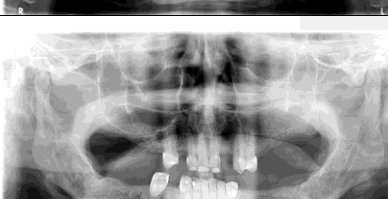

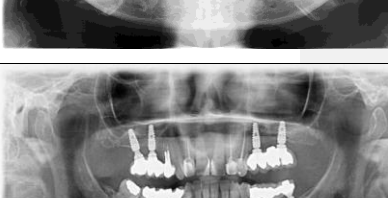
jaw. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*, 1–7.
<https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.cird.2020.164723>

ANEXO I
RADIOGRAFIAS T0 E T1 DOS GRUPOS MEDICAÇÃO E RADIOTERAPIA

| Grupo | Paciente | T0 | T1 |
|--------------------------------------|----------|---|--|
| Medicação Dentes: 11 | 1 |  |  |
| Medicação Dentes: 31, 32,41,42 | 2 |  |  |
| Medicação Dentes: 17,33,45 | 3 |  |  |
| Medicação Dentes: 31,32,41,42 | 4 |  |  |
| Medicação Dentes: 44 | 5 |  |  |

| | | | |
|-------------------------------------|----|---|--|
| Medicação Dentes: 48,15,25 | 6 |  |  |
| Medicação Dentes: 16,24,48 | 7 |  |  |
| Medicação Dentes: 26,27 | 8 |  |  |
| Medicação Dentes: 16 | 9 |  |  |
| Medicação Dentes: 14,15,24,48 | 10 |  |  |

| | | | |
|---|----|---|--|
| Medicação Dentes: 47,35 | 11 |  |  |
| Medicação Dentes: 31,32,33,41,42,43 | 12 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 18,17,16,15,14,44,43,42,41,31,32,33,34,35,36,37 | 13 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 48 | 14 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 17,36 | 15 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 44 | 16 |  |  |

| | | | |
|--|-----------|---|--|
| Radioterapia Dentes: 16,17 | 17 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 31,32,35,41, 42,47 | 18 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 45 | 19 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 16 | 20 |  |  |
| Radioterapia Dentes: 13,46 | 21 |  |  |

ANEXO II

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Ozonioterapia em Odontologia: Atendimentos realizados no Hospital Universitário de Brasília (HUB)

Pesquisador: Flaviana Soares Rocha

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 29501420.4.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.064.211|

Apresentação do Projeto:

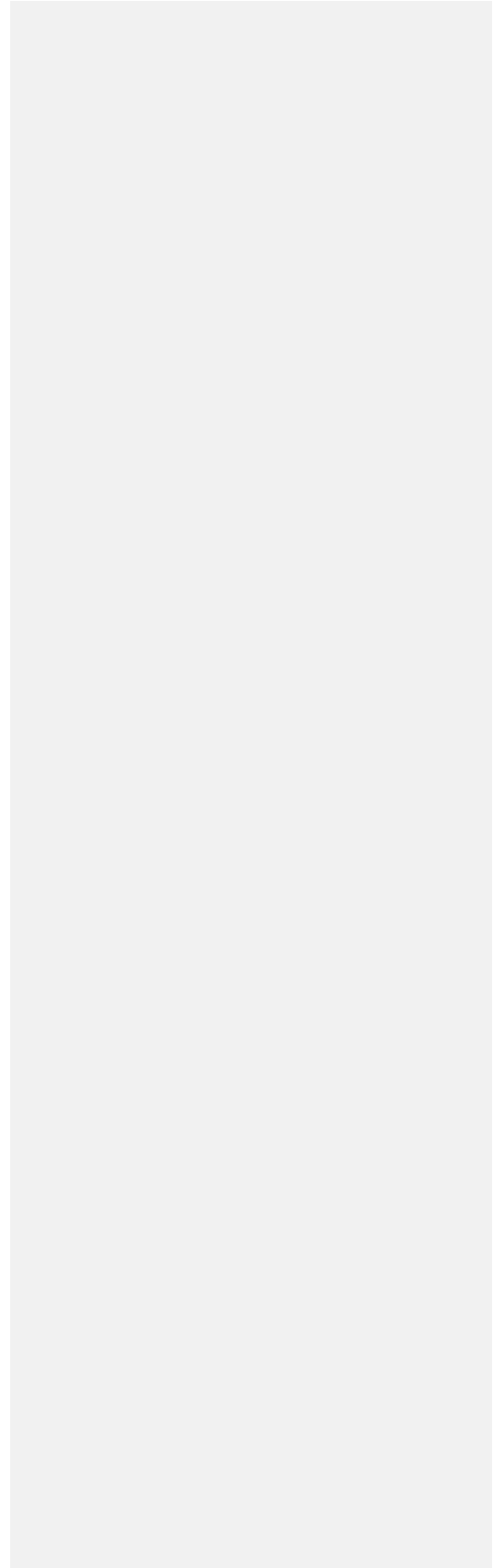
Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503873.pdf":

"Resumo: O objetivo desta análise prospectiva observacional será avaliar os benefícios do ozônio em odontologia por meio do levantamento dos atendimentos clínicos realizados no setor de Odontologia HUB (PROJETO EXTENSÃO – "Projeto de Ozonioterapia em Odontologia do Hospital Universitário de Brasília"). Este estudo avaliará os seguintes aspectos gerais: gênero, faixa etária, fator etiológico, localização, tamanho, estágio da lesão, tempo de evolução, sinais, sintomas, qualidade de vida e condição sistêmica desde o início do tratamento com ozônio. Além disso, serão coletadas informações a respeito do tratamento com ozônio indicado para cada paciente como: dose, volume, forma de administração do ozônio, quantidade de sessões, evolução clínica, sinais e sintomas relatados. As fotografias realizadas durante os atendimentos serão arquivadas para evidenciar a evolução clínica durante o tratamento. Exames de imagem ou laboratoriais solicitados ao longo do tratamento com ozônio serão registrados."

O estudo tem como hipótese "(...) que o tratamento com ozônio é eficaz para a prevenção e controle das osteonecroses, bem como para tratamento de parestesias, nevralgias e cicatrização de feridas."

"Metodologia Proposta:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

Será realizado um estudo prospectivo observacional dos pacientes que comparecerem ao Serviço de Odontologia/CTBMF do Hospital Universitário de Brasília durante o prazo de vigência deste projeto e que apresentem necroses dos maxilares, parestesias, nevralgias, feridas, entre outros, com necessidade de atendimento odontológico especializado em Ozonioterapia. Este estudo avaliará os seguintes aspectos gerais: gênero, faixa etária, fator etiológico, localização, tamanho, estágio da lesão, tempo de evolução, sinais, sintomas, qualidade de vida e condição sistêmica desde o início do tratamento com ozônio. Além disso, serão coletadas informações a respeito do tratamento com ozônio indicado para cada paciente como: dose, volume, forma de administração do ozônio, quantidade de sessões, evolução clínica, sinais e sintomas relatados. As fotografias realizadas durante os atendimentos serão arquivadas para evidenciar a evolução clínica durante o tratamento. Exames de imagem ou laboratoriais solicitados ao longo do tratamento com ozônio serão registrados. Após a captação dos dados obtidos durante o atendimento clínico (fotografias apenas) e do prontuário (todos os demais dados), serão agrupados, armazenados e manuseados através da Planilha Eletrônica do Tipo Excel (2002). Ainda será feita uma análise descritiva e estatística dos dados obtidos."

"Critério de Inclusão:

Serão incluídos todos os pacientes que comparecerem ao Serviço de Odontologia/CTBMF do Hospital Universitário de Brasília durante o prazo de vigência deste projeto e que apresentem necroses dos maxilares, parestesias, nevralgias, feridas, entre outros, com necessidade de atendimento odontológico especializado em Ozonioterapia. Estes indivíduos receberão usualmente o tratamento com ozônio conforme já é realizado por esta equipe. Eles serão convidados a participar dessa pesquisa e orientados que se trata da coleta das informações acerca dos atendimentos já realizados pela equipe. Todos os procedimentos serão previamente autorizados pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão incluem a recusa do paciente em participar da pesquisa e/ou abandono do tratamento. A recusa em participar da pesquisa não influenciará a qualidade do tratamento oferecido ao paciente pela equipe."

Objetivo da Pesquisa:

Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503873.pdf":

"Objetivo Primário:

Compreender os benefícios gerados pelo uso da ozonioterapia nas diversas situações da prática

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

odontológica."

"Objetivo Secundário:

Avaliar os benefícios do ozônio para prevenção e tratamento das necroses dos maxilares, por meio do levantamento dos atendimentos clínicos realizados no setor de Odontologia HUB (PROJETO EXTENSÃO – "Projeto de Ozonioterapia em Odontologia do Hospital Universitário de Brasília").

Avaliar os benefícios do ozônio para tratamento das parestesias, por meio do levantamento dos atendimentos clínicos realizados no setor de Odontologia HUB (PROJETO EXTENSÃO – "Projeto de Ozonioterapia em Odontologia do Hospital Universitário de Brasília").

Avaliar os benefícios do ozônio para tratamento das nevralgias, por meio do levantamento dos atendimentos clínicos realizados no setor de Odontologia HUB (PROJETO EXTENSÃO – "Projeto de Ozonioterapia em Odontologia do Hospital Universitário de Brasília").

Avaliar os benefícios do ozônio para tratamento das feridas em face e cavidade oral, por meio do levantamento dos atendimentos clínicos realizados no setor de Odontologia HUB (PROJETO EXTENSÃO – "Projeto de Ozonioterapia em Odontologia do Hospital Universitário de Brasília")."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503873.pdf":

"Riscos: O paciente que voluntariamente se propor a participar da pesquisa será orientado acerca de todas as atividades realizadas. O risco da identificação pode acontecer apenas no momento dos atendimentos clínicos quando são coletados alguns dados. Porém, a equipe executora se compromete a tratar o participante de pesquisa de forma sigilosa, não fazendo a identificação deles. Para os atendimentos será utilizado material descartável e estéril, minimizando o risco e ausência de transmissão de doenças. O uso do ozônio na forma de gás, água, óleo, bem como por via inalatória ou auricular respeitará as doses e cuidados recomendadas. No entanto, o paciente poderá apresentar desconforto inerente ao atendimento que lhe é indicado e não em virtude da coleta dos dados de pesquisa."

"Benefícios: Os pacientes serão muito beneficiados com o tratamento com ozônio, que é conhecido por estimular o reparo tecidual. A sociedade será beneficiada indiretamente uma vez que serão descritos os resultados obtidos com uso do ozônio para melhora do reparo tecidual, o que poderá melhorar o prognóstico relacionado aos vários procedimentos regenerativos realizados no âmbito odontológico. Os resultados obtidos na pesquisa, as informações geradas e os dados coletados serão divulgados em periódico especializado, assim que seja concluída a pesquisa, tornando as

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

informações de uso e caráter público."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa científica que será conduzido pela Profa. Dra. Flaviana Soares Rocha, juntamente com o Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo e Prof. Dr. André Luís Vieira Cortez, docentes do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

No cronograma há previsão de inscrever o projeto no programa de Iniciação Científica. A etapa de coleta de dados está prevista de ser iniciada em abril de 2020 e ser concluída em março de 2021.

Como desfecho primário, os pesquisadores asseveram que "[...] o uso do ozônio para prevenção e controle das osteonecroses, bem como para tratamento de parestesias, nevralgias e cicatrização de feridas resulte em melhora da dor, aceleração da reparação tecidual e melhora da qualidade de vida."

A amostra da pesquisa é de 100 participantes, usuários do serviço de odontologia do Hospital Universitário (HUB).

"O tratamento estatístico será realizado com auxílio do programa SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Será calculada para os pacientes avaliados a análise estatística descritiva incluindo média e desvio padrão. Os dados demográficos, bem como valores dos índices de qualidade de vida, escala de dor, dosagem do ozônio e forma de aplicação, evolução clínica serão submetidos à análise de variância (ANOVA) com correção de Tukey. Os resultados obtidos serão tornados públicos por meio de artigos científicos, dada grande importância e relevância esperada dos achados. Os voluntários também receberão orientações a respeito dos resultados, a fim de que estejam esclarecidos dos benefícios do ozônio em odontologia."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos acrescentados ao processo e analisados para emissão deste parecer:

1. Informações Básicas do Projeto: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503873.pdf", postado em 21/05/2020.
2. Carta de respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.039.062: "CARTA_DE_RESPOSTAS_AS_PENDENCIAS_APONTADAS_PELO_CEP_2.pdf", postado em 21/05/2020.
3. Modelo de TCLE: "TCLE_RECORRIGIDO.pdf", postado em 21/05/2020.

Recomendações:

Não se aplicam.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 3.968.291 e 4.039.062:

1. Quanto ao modelo de TCLE:

1.1 Solicita-se disponibilizar para o participante de pesquisa um número de telefone celular que permita ligação a cobrar, sem restrição de horário.

RESPOSTA: Foram indicados 2 números de celulares dos pesquisadores, no 6º parágrafo do arquivo TCLE CORRIGIDO, conforme recomendação. O novo arquivo TCLE CORRIGIDO contendo a alteração foi anexado na plataforma Brasil.

6º parágrafo original (Arquivo TCLE):

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Pro^{fa}. Dr^a. Flaviana Soares Rocha, Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo, Prof. Dr. André Luis Vieira Cortez - Departamento de Odontologia – Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, no telefone (61) 3107-1802.

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília-DF, CEP 70910-900. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

6º parágrafo corrigido (Arquivo TCLE CORRIGIDO):

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Pro^{fa}. Dr^a. Flaviana Soares Rocha, Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo, Prof. Dr. André Luis Vieira Cortez - Departamento de Odontologia – Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, nos telefones (61) 98127-6050, (61)98340-8980, (61)3107-1802. Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília-DF, CEP 70910-900. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelos telefones (61) 3107-1947, (61) 98127- 6050, (61) 98340-8980, ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

ANÁLISE: O documento "TCLE_CORRIGIDO.pdf", postado em 14/04/2020, foi apresentado. Embora o trecho modificado encontre-se no documento conforme informado, solicita-se que as seguintes adequações sejam realizadas:

a) Onde se lê "Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Profª. Drª. Flaviana Soares Rocha, Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo, Prof. Dr. André Luis Vieira Cortez - Departamento de Odontologia – Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, nos telefones (61) 98127-6050, (61)98340-8980, (61)3107-1802." substituir por "Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Profª. Drª. Flaviana Soares Rocha, Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo, Prof. Dr. André Luis Vieira Cortez - Departamento de Odontologia – Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, nos telefones (61) 98127-6050, (61)98340-8980, disponível para ligação a cobrar."

b) Onde se lê: "As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelos telefones (61) 3107-1947, (61) 98127-6050, (61) 98340-8980, ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira." substituir por "As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelos telefones (61) 3107-1947, ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA: Foram feitas as alterações solicitadas no arquivo TCLE_RECORRIGIDO, conforme recomendação. O novo arquivo TCLE_RECORRIGIDO contendo a alteração foi anexado na plataforma brasil.

ANÁLISE: O documento "TCLE_RECORRIGIDO.pdf", postado em 21/05/2020, foi adequado conforme solicitado. PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2 Solicita-se ainda numerar as páginas do documento para preservar sua integridade. Exemplo, página 1/2 e 2/2.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

RESPOSTA: A numeração das páginas foi inserida no rodapé do arquivo TCLE CORRIGIDO, conforme recomendação. O novo arquivo TCLE CORRIGIDO contendo a alteração foi anexado na plataforma brasil.

Rodapé original (Arquivo TCLE):

Rubricas: _____

Rubricas: _____

Rodapé corrigido (Arquivo TCLE CORRIGIDO):

Rubricas: _____ Página 1/2

Rubricas: _____ Página 2/2

ANÁLISE: Consta-se a realização da adequação no documento "TCLE_CORRIGIDO.pdf", postado em 14/04/2020. PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Ao ser designado o discente que realizará o projeto de iniciação científica, esse deverá ser incluído como membro da equipe de pesquisa por meio de emenda.

RESPOSTA: A seleção de alunos de iniciação científica ainda está sendo realizada. Os editais ProIC foram prorrogados em virtude do momento atual que vivemos, com o período de isolamento devido ao COVID-19 e suspensão do calendário acadêmico. Dessa forma ainda não é possível certificar quais alunos serão selecionados. Assim que houver definição dos alunos faremos a inserção na plataforma brasil como solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Solicita-se a correção da instituição proponente, trata-se da Faculdade de Ciências da Saúde, UnB. Não há Faculdade de Odontologia na instituição, mas Departamento de Odontologia.

RESPOSTA: Foram feitas as alterações solicitadas no arquivo FOLHA_DE_ROSTO_CORRIGIDA, conforme recomendação. O novo arquivo FOLHA_DE_ROSTO_CORRIGIDA contendo a alteração foi anexado na plataforma brasil.

ANÁLISE: Documento "FOLHA_DE_ROSTO_CORRIGIDA.pdf", postado em 21/05/2020, está adequado. PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as pendências foram atendidas.

Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28,

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Ressalta-se que inclusões de membros na equipe de pesquisa ou alterações no projeto de pesquisa devem ser solicitadas por meio da submissão de emenda ao projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503873.pdf | 21/05/2020 16:04:03 | | Aceito |
| Outros | CARTA_DE_RESPOSTAS_AS_PENDENCIAS_APONTADAS_PELo CEP 2.pdf | 21/05/2020 16:03:37 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_RECORRIGIDO.pdf | 21/05/2020 15:59:16 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHA_DE_ROSTO_CORRIGIDA.pdf | 21/05/2020 15:57:33 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | curriculo_andre.pdf | 26/02/2020 20:28:30 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | curriculo_sergio.pdf | 26/02/2020 20:22:20 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | curriculo_flaviana.pdf | 26/02/2020 20:20:19 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | anexos.pdf | 26/02/2020 20:19:49 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_ozonio_cep.pdf | 26/02/2020 20:19:06 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | termo_responsabilidade_pesquisador.doc | 16/02/2020 20:09:32 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | termo_concordancia_instituicao.doc | 16/02/2020 20:08:41 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Outros | carta_encaminhamento_projeto.docx | 16/02/2020 20:07:38 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | carta_encaminhamento_projeto.pdf | 03/02/2020 17:29:02 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Orçamento | planilha_orcamento.pdf | 03/02/2020 17:28:49 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | termo_responsabilidade_pesquisador.pdf | 03/02/2020 17:28:12 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.064.211

| | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | termo_concordancia_instituicao.pdf | 03/02/2020 17:27:58 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |
| Cronograma | cronograma.pdf | 03/02/2020 17:26:29 | Flaviana Soares Rocha | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 02 de Junho de 2020

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: oepfsunb@gmail.com

