

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

João Paulo Schmitt Lopes

Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteorradionecrose: Relato de casos.

Florianópolis – SC
2021

João Paulo Schmitt Lopes

Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteorradionecrose: Relato de casos.

Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Aira M. Bonfim Santos

Florianópolis – SC
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lopes, João Paulo

Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em
pacientes com risco de osteorradionecrose: Relato de
casos. / João Paulo Lopes ; orientadora, Aira Maria
BonfimSantos, 2021.

63 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciênciasda Saúde, Graduação em Odontologia,
Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Osteorradionecrose. 3. Ozônio.
4. Cirurgia Bucal. I. Bonfim Santos, Aira Maria. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. III. Título.

João Paulo Schmitt Lopes

Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteorradionecrose: Relato de casos.

Este trabalho de conclusão de curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Cirurgião Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia.

Prof^a. Dra. Glaucia Santos Zimmermann
Coordenadora do Curso

Florianópolis, 16 de Abril de 2021.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Aira M. Bonfim Santos
Orientadora
UFSC

Prof. Dr. Eduardo Meurer
Avaliador
UFSC

Prof. Dr. Heitor Fontes da Silva
Avaliador
UFSC

“Determinarás tu algum negócio, e ser-te-á firme, e a luz brilhará em teus caminhos” (Jó 22:28)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida.

Agradeço aos meus pais, Carlos Lopes e Eliane Schmitt Lopes por todo incentivo em todos estes anos. Vocês nunca mediram esforços para que todos os meus sonhos se tornassem possíveis. A minha irmã Ana Laura Schmitt Lopes por todas as brincadeiras, apoio e diversão. Vocês são os amores da minha vida.

Agradeço a minha orientadora, professora Aira Bonfim por toda a orientação e paciência neste período. Agradeço ao professor Heitor Fontes da Silva, por todo ensinamento e incentivo ao estudo. Ao professor Humberto Cherem Mendes de Souza pelas oportunidades. E aos demais professores que contribuíram com a minha formação.

Aos membros da minha família, pois sempre foram porto seguro e fonte incentivadora. Ao meu primo e irmão Matheus Lopes, que iniciou comigo o sonho de ingressar em uma faculdade. O carinho que tenho por ti é imensurável.

Aos bons amigos que fiz em Florianópolis durante este período: Diego Ferreira, Heron Stahelin, Larissa Serafin, Leonardo Modolon, Letícia Zacchi, Letícia Scarduelli, Lia Honnef, Gustavo Solda, Willian Pedelhes e Juan Cassol. Vocês tornaram tudo isso muito mais prazeroso. E a amiga Stefani Arcari do Amaral pelas oportunidades e parceria desde o início.

Em especial aos amigos Daniel Pereira, Luiz Felipe Schneider e a minha dupla Thales Chaves, sou grato por tantos momentos de diversão, churrasco, cervejadas e amizade.

Aos meus grandes amigos: Gustavo Saggin, James Milsted, Kauê Vestena, Marcos Diedrich Junior e Wellygton de Azevedo, obrigado pela amizade de longa data. E um agradecimento especial a minha namorada, Veridiana Martinazzo por todo apoio, conselho, carinho e companhia durante todo este período.

RESUMO

Para o processo de regeneração óssea ocorrer de maneira adequada é importante uma integração de fatores de crescimento e citocinas, que agem juntos, para coordenar todo o processo, além da interação de células específicas. Assim, ocorrem as etapas da angiogênese, a produção de cartilagem, a formação óssea e a remodelação óssea. Algumas alterações sistêmicas ou terapias, como a radioterapia para o controle do câncer, podem interferir no processo como um todo, prejudicando o reparo tecidual e levando a osteorradionecrose. Estudos com ozônio após exodontias têm sido realizados na promoção da regeneração tecidual tanto óssea como dos tecidos moles, por seus efeitos bioestimulantes. O ozônio possui um grande poder antimicrobiano e desinfetante, além do potencial de promover uma vascularização e imunoestimulação. Na odontologia o ozônio tem sido utilizado com o objetivo de auxiliar na desinfecção pós extrações dentárias. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão de literatura sobre o uso do ozônio em reparo de alvéolos pós exodontia e relatar casos clínicos de pacientes vulneráveis quanto à regeneração alveolar, pelos efeitos da radioterapia, e que fizeram ozonioterapia após exodontias, no Núcleo de Odontologia Hospitalar (NOH) do Hospital Universitário, HU/UFSC. Mesmo com grande possibilidade de desenvolver osteorradionecrose, os dois pacientes relatados tiveram fechamento completo de tecido mole e ausência de exposição óssea no local da exodontia. Diante disso, o ozônio parece auxiliar no reparo alveolar de pacientes que passaram por exodontia após radiação em cabeça e pescoço. As concentrações entre 5 a 9 ug/ml de gás, 40 ug/ml de água e o uso do óleo ozonizado parecem ser efetivas. Porém, demais cuidados não podem ser negligenciados, como o trauma mínimo aos tecidos durante o procedimento, a antibioticoterapia e as constantes visitas a um cirurgião dentista para verificar a saúde bucal.

Palavras-chave: Osteorradionecrose, Ozônio, Cirurgia Bucal.

ABSTRACT

For the bone regeneration process occur in an adequate manner an integration of growth factors and cytokines, which act together to coordinate the whole process, is important in addition to the interaction of specific cells. Thus, the stages of angiogenesis, cartilage production, bone formation and bone remodeling take place. Some systemic alterations or therapies, such as radiotherapy for cancer control, may interfere with the process as a whole, impairing tissue repair. Studies using ozone after exodontia have been performed in the promotion of tissue regeneration, both bone and soft tissue, due to its biostimulant effects. Ozone has a great antimicrobial and disinfectant power, besides the potential to promote vascularization and immunostimulation. In dentistry, ozone has been used to assist in disinfection after tooth extractions. The aim of this study is to carry out a literature review on the use of ozone in the repair of dental socket after extractions and to report clinical cases of patients who were vulnerable to alveolar regeneration, due to the effects of radiotherapy, and who received ozone therapy after extractions in the Hospital Dentistry Center (NOH) of the University Hospital, HU/UFSC. Although the great possibility of developing osteoradionecrosis, the two patients reported had complete soft tissue closure and absence of bone exposure at the extraction site. Therefore, ozone seems to assist in the alveolar repair of patients who underwent extraction after radiation to the head and neck. And concentrations between 5 to 9 $\mu\text{g} / \text{ml}$ of gas, 40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ of water and the use of ozonated oil appear to be effective. However, other precautions cannot be neglected, such as minimal trauma to tissues during the procedure, antibiotic therapy and constant visits to a dental surgeon to check oral health.

Keywords: Osteoradionecrosis, Ozone, Oral surgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo alveolar envolvendo a raiz de um dente.

Figura 2 - Exemplo de osteorradionecrose.

Figura 3.A – Longevity Ozone Generator EXT50 para aplicação de ozônio sistêmico.

Figura 3.B – Ozonytron-X, para aplicação de ozônio tópico no alvéolo.

Figura 4 – Gerador de gás ozonizado, Ozonsan Photonic 1014.

Figura 5.A – Gerador de Ozônio PHILOZON, medplus MX (PH100016).

Figura 5.B – Exemplo da aplicação de gás ozonizado no alvéolo após a exodontia.

Figura 5.C – Exemplo da aplicação de óleo ozonizado após a sutura.

Figura 6.A – Pós Operatório de 49 dias. Observa-se o aspecto satisfatório da área operada, totalmente recoberta por tecido mole. No quarto quadrante observa-se os restos radiculares dos elementos 43, 42 e 41.

Figura 6.B – Exodontia dos elementos 43, 42 e 41.

Figura 6.C – Sete dias de Pós Operatório.

Figura 6.D – Pós operatório de 42 dias evidenciando o reparo completo do rebordo alveolar inferior.

Figura 7.A – Remanescentes dentais recobertos com resina composta.

Figura 7.B – Sutura com fio de Nylon 4-0.

Figura 7.C – Pós Operatório de 7 dias, com ausência de sinais flogísticos.

Figura 7.D – Pós operatório de 14 dias, com bom reparo dos tecidos, apresentando somente a presença de uma úlcera traumática ocasionada por Prótese Total.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMPs – Proteína Morfogenética Óssea
BMP-2 – Proteína Morfogenética Óssea - 2
BMP-6 – Proteína Morfogenética Óssea - 6
BMP-7 – Proteína Morfogenética Óssea - 7
FGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos
FGF-2 – Fator de Crescimento de Fibroblastos – 2
Gy – Gray
HU – Hospital Universitário
IFR – Fibrose Induzida por Radiação
IgFs – Fator de Crescimento Semelhante a Insulina
NF- κ B – Fator de Transcrição Nuclear Kappa
NOH – Núcleo de Odontologia Hospitalar
ORN – Osteorradionecrose
PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PO – Pós Operatório
QT – Quimioterapia
RT – Radioterapia
TGF- β – Fator de Transformação de Crescimento Beta
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 TECIDO ÓSSEO.....	16
3.1.2 Matriz óssea	18
3.1.3 Regeneração óssea	18
3.1.4 Processo Alveolar	19
3.1.5 Processo de Reparo Alveolar	20
3.2 OSTEORRADIONECROSE	22
3.3 OZÔNIO TERAPIA.....	27
3.3.1 Ozônio	27
3.3.2. Efeitos do Ozônio em microrganismos	28
3.3.3 Ação do ozônio em tecidos	28
4. RELATO DE CASOS	34
4.1 PROCOTOLO NOH/HU/UFSC	34
4.2 RELATO DE CASO 1.....	37
4.3 RELATO DE CASO 2.....	41
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXO A – Ata de Apresentação do TCC	54
ANEXO B – Termo de Consentimento livre esclarecido (TCLE)	55
ANEXO C - Parecer consubstanciado CEPESH-UFSC	59

1. INTRODUÇÃO

A osteorradionecrose é uma doença decorrente da radioterapia, quando usada no tratamento de lesões neoplásicas metastáticas de cabeça e pescoço. A radioterapia provoca alterações celulares e vasculares nos tecidos que recebem a radiação, predispondo o desenvolvimento de necrose óssea. (EPSTEIN et al., 1987; VISSINK et al., 2003). Os efeitos da radiação no osso e nos tecidos adjacentes, somados à infecção na área necrótica, reduzem a capacidade de reparo dos tecidos. (EPSTEIN et al., 1987).

Fatores como a extração dentária são um importante fator de risco para o desenvolvimento da osteorradionecrose e devem ser realizadas pelo menos 21 dias antes do início da radioterapia (NEVILLE et al., p. 298). Dentes extraídos rotineiramente levam cerca de 12 meses para ter seu reparo completo, com pico de alteração aos 3 meses (ARAÚJO et al., 2015; SCHROPP et al., 2004). Já os tecidos moles que recobrem o alvéolo dental podem estar totalmente epitelizados ao final de 14 dias (HUPP et al., 2015, p. 132). No entanto, esses tempos dependem de alguns fatores como a variabilidade entre os indivíduos, e a osteorradionecrose, que pode dificultar o reparo adequado. (ARAÚJO et al., 2015; EPSTEIN et al., 1987).

Atualmente, o ozônio está sendo estudado pelas suas propriedades reparadoras e bioestimulantes quando aplicado em tecidos vivos, sendo assim facilitador do processo de regeneração dos tecidos da cavidade bucal (PATEL et al., 2011; ERDEMCI et al., 2014).

O ozônio é uma molécula instável, composta por três átomos de oxigênio, que possui um grande poder antimicrobiano e desinfetante, além do potencial de promover vascularização e imunoestimulação (SIVALINGAM et al., 2017). Com a descoberta de seu poder bactericida, passou a ser utilizado na medicina durante a primeira guerra mundial, sendo aplicado no tratamento de feridos em combate. Seu uso na odontologia foi descrito na década de 30 com o objetivo de auxiliar na desinfecção pós extrações dentárias, por ser considerado um tratamento não medicamentoso muito eficaz no reparo de lesões (TIWARI et al., 2017).

O ozônio para uso medicinal pode ser encontrado como gás, óleo ozonizado, diluído em água e na forma de gel. Suas formas de administração podem ser parenterais ou tópicas (SIVALINGAM et al., 2017). As formas de apresentação mais utilizadas no tratamento pós extrações dentárias são as diluídas em água ou óleo

ozonizado. Estudos apontam que o ozônio diluído em água pode ser utilizado para enxaguar lesões durante o ato cirúrgico, pois é totalmente livre de germes (ERDEMCI et al., 2014).

Apesar do relato de seu uso remeter ao século passado, há um déficit na literatura científica que explique a ação da molécula de ozônio nos tecidos expostos a cirurgia bucal (ERDEMCI et al., 2014).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos do ozônio no reparo de alvéolos pós exodontias e ilustrar com casos clínicos de pacientes submetidos a radioterapia e que são tratados com ozonioterapia após a extração dentária, no Núcleo de Odontologia Hospitalar (NOH) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer a ação do ozônio e sua utilização em odontologia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar achados na literatura que evidenciem a ação do ozônio nos tecidos bucais;
- b) Compreender a ação do ozônio no alvéolo dental;
- c) Compreender a ação do ozônio nos tecidos gengivais;
- d) Relatar casos clínicos de pacientes irradiados e que foram submetidos a ozonioterapia após exodontias, no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário NOH/HU/UFSC.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um metabólito ativo de tecido conjuntivo que auxilia na movimentação dos músculos, na regulação da homeostase corporal, protege estruturas vitais e serve de reserva para minerais e fatores de crescimento (BUCK et al., 2012a).

Os ossos possuem duas divisões principais, os ossos corticais e os ossos esponjosos, que vão alterar sua atividade metabólica, sua organização estrutural e porosidade (BUCK et al., 2012a), mas não sua estrutura histológica, pois são idênticos nesse aspecto (JUNQUEIRA et al., 2013, p.136). Enquanto os ossos mais corticalizados são importantes para manter a resistência do esqueleto humano os ossos esponjosos são importantes na remodelação óssea (BUCK et al., 2012a). O revestimento interno e externo dos ossos corticalizados e esponjosos é feito por um tecido conjuntivo composto por células osteogênicas e vasos sanguíneos, denominado perióstio e endóstio, que são importantes tanto para o fornecimento de células osteogênicas em um processo de reparo, quanto para suprimento sanguíneo desses ossos. O restante do suprimento sanguíneo dos ossos corticais e esponjosos maduros é a presença de canais de Havers, que possuem em seu interior vasos e nervos. Os canais de Havers comunicam-se entre si, com o osso medular e com a superfície cortical externa, através dos canais de Volkman. (JUNQUEIRA et al., 2013, p.137)

O desenvolvimento ósseo pode ocorrer de forma intramembranosa ou endocondral. Se analisado mais especificamente a mandíbula e maxila, o côndilo mandibular se forma de maneira endocondral. Junqueira et al., (2013, p.139) descrevem que nesse último caso o tecido ósseo se forma a partir de cartilagem hialina, ocorrendo a hipertrofia seguida por morte dos condrócitos. Os espaços remanescentes são invadidos por capilares sanguíneos e células osteogênicas que se diferenciam em osteoblastos, depositando matriz óssea. Já a maxila e o corpo e ramo mandibular se formam por ossificação intramembranosa. Nesse processo, o local da membrana conjuntiva que inicia a formação de osso é chamado de centro de

ossificação primária, local onde ocorre a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos. Estes por sua vez sintetizam osteóides, matriz que ainda não foi mineralizada. Essa matriz logo se mineraliza englobando os osteoblastos e transformando-os em osteócitos. É importante ressaltar que existem vários centros de ossificação por toda a membrana, que crescem até substituí-la completamente por tecido mineralizado.

3.1.1 Composição óssea

As células são importantes para a composição óssea, e representam 10% de seu volume total, denominadas osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. As duas primeiras surgem das células osteoprogenitoras, que derivam das células tronco mesenquimais e se diferenciam posteriormente, enquanto que os osteoclastos são de origem hematopoiética (BUCK et al., 2012a).

As células tronco mesenquimais necessitam de um sinal para darem início ao processo de diferenciação que geralmente provém da liberação de proteínas morfogenéticas de osso e outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento- β . Após transformarem-se na linhagem celular osteoblástica, outro importante fator regulador entra em cena, denominado fosfatase alcalina. Esse fator quando liberado induz os osteoblastos diferenciados a escolher entre três destinos: Permanecerem osteoblastos, tornarem-se osteócitos ou tornarem-se novamente células osteoprogenitoras (BUCK et al., 2012a).

Os osteoblastos possuem grande importância para a produção da matriz óssea, pois secretam colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas. Além disso, também concentram fosfato de cálcio, desta forma participando da mineralização da matriz que quando recém formada pelos osteoblastos, mas ainda não mineralizada, recebe o nome de osteóide. Tão depressa os osteoblastos são cercados pela matriz óssea, passam a se chamar osteócitos (JUNQUEIRA et al., 2013, p.133). Os osteócitos por sua vez, ao estarem aprisionados, servindo para compor e manter a matriz óssea, também possuem um importante papel na mediação da homeostase do cálcio (BUCK et al., 2012a).

Os osteoclastos, que são células grandes e multinucleadas provenientes da medula óssea, servem para reabsorver o osso mineralizado a partir de acidificação (BUCK et al., 2012a). Para tanto, secretam colagenases, ácidos e enzimas que atacam a matriz (JUNQUEIRA et al., 2013, p.133). Dentre os fatores que regulam a atividade dos osteoclastos, Buck e Dumanian., (2012a) citam a interleucina-1, interleucina-6, osteoprotegerina, ativador do receptor ligante NF-kB, fator estimulador da colônia de macrófagos, o hormônio paratireoide, a 1,25-dihidroxitamina D e a calcitonina.

3.1.2 Matriz óssea

A matriz óssea é composta, em sua maioria, por uma matriz inorgânica e orgânica, lipídios e água. A matriz inorgânica é formada por íons de Magnésio, Sódio, Cálcio e Fósforo (BUCK et al., 2012a). Os dois últimos, geralmente, são encontrados na forma de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (JUNQUEIRA et al., 2013, p.134). A matriz orgânica é formada principalmente por colágeno tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas, e fatores de crescimento. A presença desses componentes para formar a matriz óssea dão ao osso rigidez, resistência à compressão e à tração (BUCK et al., 2012a).

3.1.3 Regeneração óssea

Para o processo de regeneração óssea ocorrer de maneira adequada é importante a interação de diferentes fatores de crescimento e citocinas, além da interação celular. Os fatores de crescimento se ligam a receptores localizados na membrana das células e induzem a transdução de sinal que, por sua vez, atinge o núcleo e modula respostas biológicas, produção de proteínas, entre outros. Os principais fatores de crescimento que participam do processo de formação óssea e também no processo de reparo ósseo são as proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), os fatores de transformação do crescimento beta (TGF-B), fator de

crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) (DEVESCOVI et al., 2008).

3.1.4 Processo Alveolar

O processo alveolar é uma região anatômica de tecido ósseo existente na maxila e na mandíbula, que envolve totalmente as raízes dos dentes (ARAÚJO et al., 2015) (Figura 1), faz parte do periodonto de sustentação e sua formação começa no início da vida fetal do indivíduo, através da ossificação intramembranosa, ocorrendo deposição de matriz mineral ao redor dos então germes dentários (JONASSON et al., 2018). Morfologicamente, o processo alveolar está diretamente ligado ao tamanho e forma dos dentes, local de erupção e inclinação dos elementos dentários (ARAÚJO et al., 2015). Como todos os ossos do corpo humano, o processo alveolar externamente possui uma camada cortical revestida pelo periósteo e internamente possui osso esponjoso/trabecular preenchido por medula óssea e gordura, sendo revestido pelo endósteo. (JONASSON et al., 2018). No processo alveolar encontram-se os alvéolos dentais, cavidades onde estão inseridos os dentes após sua erupção, sendo composto pela cortical vestibular, cortical lingual e cortical alveolar. A cortical vestibular e lingual revestem externamente o processo alveolar, enquanto a cortical alveolar é o tecido ósseo compacto que reveste o interior dos alvéolos dentais. (TEIXEIRA et al., 2008, p. 42). As fibras do ligamento periodontal estão ligadas à cortical alveolar e aos dentes. (JIANG et al., 2015).

Figura 1 – Processo alveolar envolvendo a raiz de um dente



Fonte: BioRender <(www. biorender.com)>.

3.1.5 Processo de Reparo Alveolar

Após a remoção de um dente, o alvéolo vazio consiste na cortical alveolar recoberta por fibras de ligamento periodontal dilaceradas. O alvéolo se enche de sangue, formando um coágulo, que auxiliará no reparo. (HUPP et al., 2015, p. 132). O processo de reparo do alvéolo dental, segundo Schropp et al., (2004), é passível de ocorrer até os 12 meses após procedimento cirúrgico. Os autores avaliaram as extrações dentárias de 46 pacientes por um período de 3, 6 e 12 meses. As mensurações foram realizadas nesses três períodos de tempo e concluiu-se que 2/3 das alterações ocorrem principalmente até os 3 primeiros meses, devido à grande atividade osteoclástica presente no início do processo.

Araújo et al., (2015) relatam que os eventos que ocorrem no reparo de um alvéolo após a exodontia podem ser divididas em três fases, sendo elas: fase inflamatória, fase proliferativa, fase de modelagem e remodelação óssea. A fase inflamatória pode ser subdividida em fase vascular e fase celular; a fase vascular

ocorre logo após a extração de um elemento dental, quando é comum o preenchimento do alvéolo dental com sangue. Em poucos minutos haverá a constrição inicial dos vasos sanguíneos que auxiliará na formação do coágulo, e hemostasia. De acordo com o autor, o processo entre a fase vascular e celular leva em torno de 2 a 3 dias.

Segundo Hupp et al., (2015, p. 123), a interação entre histamina e prostaglandinas causará vasodilatação no endotélio, permitindo que um grande número de células inflamatórias migre para a região, iniciando a fase celular. Tão logo neutrófilos, macrófagos e linfócitos vão chegando ao local da lesão, todo o resto necrótico e microrganismos existentes vão sendo eliminados. No final dessa fase, também, é possível analisar histologicamente a presença de fibroblastos imaturos e a formação de novos vasos sanguíneos. A isto se dá o nome de tecido de granulação que logo começará a ser substituído por um tecido conjuntivo, com fibroblastos e células de colágeno (ARAÚJO et al., 2015).

A fase proliferativa também inicia-se na primeira semana após a lesão tecidual, onde a presença de fibroblastos é importante para a continuidade do processo de reparo. Estas células auxiliam na produção de colágeno, induzindo as células mesenquimais pluripotentes para tal feito (HUPP et al., 2015, p.132).

Araújo et al., (2015) comentam que durante a fase proliferativa é possível que células formadoras de osso penetrem dentro do alvéolo. O tecido ósseo formado é provisório, e deverá ser substituído, por conta de sua incapacidade de aguentar cargas. Esse tecido provisório aparece na segunda semana após extração e permanece na cavidade por várias semanas (ARAÚJO et al., 2015).

Segundo Araújo e Lindhe., (2005a), ao final da primeira semana é possível encontrar uma cavidade totalmente preenchida por coágulo, ocupando majoritariamente sua porção central, e tecido de granulação com grande quantidade de vasos sanguíneos, fibroblastos e células inflamatórias ocupando a porção coronal. Além de uma matriz provisória, contendo fibroblastos e vasos recém formados, sendo essa dominante dentro do alvéolo. Já ao final da segunda semana, é possível identificar tecido conjuntivo rico em fibroblastos e pobre em células inflamatórias, enquanto o tecido ósseo provisório recobre a porção apical e lateral do alvéolo (ARAÚJO et al., 2005). A superfície de pequenos alvéolos pode estar completamente epitelizada ao final da segunda semana (HUPP et al., 2015, p. 132)

Após a fase proliferativa, inicia-se a fase de remodelação (ARAÚJO et al., 2015). Esta é a terceira e última fase do processo de reparo alveolar e pode levar vários meses (ARAÚJO et al., 2005). Neste momento, as fibras colágenas mal organizadas vão sendo reabsorvidas, enquanto novas fibras bem dispostas vão sendo depositadas (HUPP et al., 2015, p. 131). Na cavidade alveolar os osteoclastos, que já estão presentes desde a primeira semana, vão reabsorvendo o osso cortical que reveste internamente os alvéolos, e um osso trabecular vai sendo formado (HUPP et al., 2015, p. 132). Segundo estudos de Araújo et al., (2015), essa fase de substituição por osso trabecular, chamada remodelação óssea, pode levar de vários meses a anos, pois é dependente do trauma cirúrgico, tamanho do alvéolo e até mesmo das variáveis biológicas entre os indivíduos.

3.2 OSTEORRADIONECCROSE

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza Raios X, Raios Gama, Prótons e Nêutrons, utilizada para pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço. Podendo estar associada ou não à quimioterapia (KAWASHITA et al., 2020). O tratamento traz prejuízos aos pacientes, como mucosite oral, hipossalivação e até mesmo osteorradioneccrose (ORN), os quais são importantes na determinação de sua qualidade de vida, conforme relatam Vissink et al., (2003).

Segundo Neville et al., (2009, p. 298) A osteorradioneccrose é uma das complicações mais sérias da radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Sendo definida como uma exposição óssea necrótica, sem presença de tumor recorrente, não cicatrizante e persistente por pelo menos 3 meses, em um paciente que foi submetido a radioterapia (KAWASHITA et al., 2020). Na figura 2, observa-se um exemplo de osteorradioneccrose em cavidade oral.

Figura 2 – Exemplo de Osteorradionecrose.



Fonte: NOH/HU/UFSC

Marx et al., (1983) realizaram um estudo microbiológico para microrganismos aeróbios, anaeróbios e fungos em peças de osso ressecado de 26 pacientes que desenvolveram osteoradionecrose na região dos maxilares. Nos aspectos histológicos do estudo das peças, o autor cita que os tecidos com grande importância no desenvolvimento da osteoradionecrose são: osso, endóstio, perióstio, tecido conjuntivo fibroso, a mucosa e a pele. As alterações visualizadas no tecido são: morte endotelial, fibrose dos vasos, fibrose do perióstio e necrose das células ósseas. A mucosa e a pele se tornam hipovascularizadas, assim como o tecido conjuntivo. Desse modo, os autores concluíram que os tecidos irradiados se tornam hipovasculares, hipóxicos e hipocelulares quando comparados aos tecidos não irradiados, introduzindo a “hipótese dos três H” para a fisiopatologia da osteoradionecrose. Quanto aos microrganismos, não foram encontrados organismos nas profundezas do osso necrótico, concluindo que eles não desempenham um papel importante no desenvolvimento da osteoradionecrose, servindo apenas como contaminantes da superfície.

No estudo de Store et al., (2005), que examinaram o osso necrótico da região posterior de mandíbula de 12 pacientes, com a técnica de hibridização DNA-DNA para detecção de bactérias, o DNA bacteriano foi detectado em todas as amostras, sendo a *Porphyromonas gingivalis* o microrganismo mais predominante. Espécies de *Prevotella* também foram encontradas em todas as amostras. Os autores concluíram que as bactérias encontradas nos espécimes de osso necrótico estão frequentemente presentes em infecções dentárias, e que esses microrganismos desempenham um papel mais importante na fisiopatologia da osteorradionecrose do que apenas contaminantes de superfícies.

Delanian e Lefaix., (2004) introduziram uma nova teoria chamada de Fibrose Induzida por Radiação (IFR) para explicar o desenvolvimento da osteorradionecrose. Os autores sugerem que ocorra uma alteração na atividade dos fibroblastos, levando a uma atrofia de tecido dentro do campo irradiado. O dano acontece após a irradiação, lesando as células endoteliais, que são estimuladas a produzir citocinas, iniciando uma resposta inflamatória. Essa alteração nas células endoteliais, associada à trombose vascular, acarreta necrose dos vasos e isquemia. Além disso, os autores comentam que a desregulação da atividade fibroblástica leva a alta proliferação de miofibroblastos no local irradiado. A morte de osteoblastos e excesso de miofibroblastos na região desencadeia o aparecimento de um osso com grande quantidade de tecido fibroso.

Para Nadella et al., (2015), a osteorradionecrose afeta os vasos sanguíneos ósseos, levando a inflamação e geração de pequenos trombos, os quais obliteram o lúmen vascular, e impedem a perfusão tecidual adequada. Também produz radicais livres e altera a síntese de colágeno, fato que faz com que o osso perca a sua celularidade, sofrendo atrofia por fibrose e comprometimento na sua capacidade de remodelação.

Para Neville et al., (2009, p. 298), a mandíbula é mais frequentemente afetada pela osteorradionecrose quando comparada com a maxila, sendo a dose de radiação o principal fator associado a necrose. Kawashita et al., (2020), comentam que uma dose de radiação maior ou igual a 50 Gy aumenta o risco de osteorradionecrose. Um estudo realizado por Lee et al., (2009) objetivou determinar a relação dose-efeito da radiação para desenvolvimento da ORN, 198 pacientes que receberam terapia por

radiação por período superior a 6 meses foram incluídos. Os resultados apresentam que 13 (6,6%) dos 198 pacientes desenvolveram osteorradição necrose, sendo que a dose de radiação para todos os que desenvolveram ORN foi igual ou superior a 54 Gy. A duração da radioterapia ao início dos efeitos teve uma média de 22 meses e o sítio acometido foi a mandíbula. Em 2011, Gomez et al., (2011) realizaram uma revisão retrospectiva com 168 pacientes com o objetivo de avaliar as alterações bucais relacionadas a radiação para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Em um acompanhamento médio de 37,4 meses, apenas 2 pacientes apresentaram ORN após radioterapia. Para o primeiro paciente a dose de radiação foi de 66 Gy em frações de 2 Gy, enquanto o segundo recebeu dose correspondente a 60 Gy. Nenhum desses pacientes havia passado por extração dentária pré radiação, e todos os achados de osteorradição necrose ocorreram na mandíbula.

Para Beech et al., (2016); Neville et al., (2009, p. 298) existem outros fatores além da dose de radiação que contribuem para risco de desenvolvimento de ORN, como o consumo de álcool e tabaco, saúde bucal, próteses mal ajustadas, extrações dentárias, focos de infecção, saúde geral e estado nutricional do indivíduo. Os autores concordam que uma rigorosa avaliação deve ser feita antes do início da radioterapia, para a identificação e tratamento dos fatores predisponentes. A fim de examinar o impacto das extrações dentárias no desenvolvimento da necrose dos maxilares os autores realizam um estudo retrospectivo com 190 pacientes tratados com radioterapia (RT), cujos dados estudados incluíram dose e local da radiação e o número das extrações dentárias. Como resultado, os pesquisadores encontraram que 109 pacientes tiveram extrações realizadas pré RT, em um total de 364 extrações. Vinte (20) pacientes realizaram extrações tanto no período pré como no período pós RT e 10 pacientes realizaram exodontia no período pós RT, com um número médio de dentes extraídos de 0,85 para todos os casos pós RT. Os demais pacientes não necessitaram de extrações ou eram edêntulos totais. Do total, apenas 29 pacientes evoluíram com osteorradição necrose, sendo 26 na mandíbula e 3 na maxila. Comparando o momento das extrações com o desenvolvimento de necrose óssea, 25 dos 29 pacientes tiveram suas extrações pré RT e apenas 4 pacientes tiveram suas extrações pós RT, sendo que a dose média de radioterapia foi de 68 Gy. Os autores concluíram que as extrações dentárias pré RT não são um fator protetor contra o

desenvolvimento da osteonecrose, e afirmam ainda que extrações realizadas em qualquer período aumentam significativamente o risco de ORN.

Em um trabalho realizado, Epstein et al., (1987) determinaram a incidência de osteoradionecrose em pacientes que necessitavam de extrações dentárias antes ou após a radioterapia. Em relação ao número de dentes, dos 627 elementos dentais extraídos, 454 foram antes da radiação, 36 durante e 137 depois da terapia. Quando analisado o número de pacientes, 146 foram estudados, desses, 92 tiveram seus dentes extraídos antes da radioterapia, 12 pacientes tiveram seus dentes extraídos durante e 42 pacientes tiveram seus dentes extraídos após a radioterapia. Ao todo, 8 casos de osteoradionecrose foram relatados, correspondendo a 5% do total. Os autores comentam que o risco de osteoradionecrose foi 2 vezes maior em pacientes que tiveram os dentes extraídos após a radiação.

Thorn et al., (2000) realizaram uma avaliação das características clínicas de pacientes com osteoradionecrose de mandíbula. Este estudo contou com a participação de 80 pacientes, relatando que 8 pacientes desenvolveram osteoradionecrose por extração dentária no período pré-irradiação, enquanto 36 pacientes manifestaram osteoradionecrose por extrações dentárias no período pós radioterapia. O restante dos pacientes apresentou osteoradionecrose por fatores outros que não das extrações dentárias. Os autores acreditam que a extração dentária após a radioterapia é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento da osteoradionecrose. Thorn et al., (2000), ainda comentam que a diferença do suprimento sanguíneo da mandíbula, comparado com a maxila, explica a preferência pelas lesões necróticas em região posterior de mandíbula. Para Bras et al., (1990), a região posterior de mandíbula é mais vulnerável a hipovascularização induzida por radiação.

3.3 OZÔNIOterapia

3.3.1 Ozônio

O ozônio é uma molécula com três átomos de oxigênio em sua composição (PATEL et al., 2011) e sua descoberta ocorreu em 1840 por um físico alemão chamado Christian Friedrich Schonbein, considerado o pai da ozonioterapia (SEIDLER et al., 2008). É encontrado principalmente na forma gasosa e sua molécula é altamente instável, possuindo meia vida curta, variando a depender da temperatura (STÜBINGER et al., 2006). Tiwari et al., (2017), relatam que a meia vida do Ozônio é de 40 minutos a 20°C e de 140 minutos quando em 0°C.

Sua produção para uso médico depende de "Geradores de Ozônio", onde o gás oxigênio flui por tubos de alta tensão, variando de 4000V a 14000V (TIWARI et al., 2017). Por ser uma molécula altamente instável, sua decomposição gera oxigênio atômico, que é muito reativo e ataca compostos orgânicos. Além disso, o ozônio em forma pura, como um gás, tem a característica de atravessar membranas e mucosas e oxidar os grupos sulfidrilas de enzimas, os peptídeos e proteínas de células, fazendo com que ocorra um acúmulo de radicais livres e peróxidos, que são produtos intermediários tóxicos. Isso pode gerar lesão inflamatória na parede dos alvéolos pulmonares, causando danos. Por essas características, o ozônio deve ser misturado com oxigênio e continuar na forma gasosa, ou ser diluído em água destilada ou desmineralizada (STÜBINGER et al., 2006).

Seu uso medicinal iniciou-se com o cirurgião dentista EA Fisch, na década de 30, onde era utilizado no tratamento de alvéolos infectados pós cirurgias dentárias. Atualmente, o gás ozônio dissolvido em água ou em óleo ozonizado está sendo estudado em odontologia pelas suas propriedades antimicrobianas, cicatrizantes e desinfetantes quando aplicada em tecidos vivos, sendo assim facilitador do processo de regeneração dos tecidos da cavidade oral (PATEL et al., 2011); (ERDEMCI et al., 2014).

3.3.2. Efeitos do Ozônio em microrganismos

Para Kazancioglu et al., (2013) o ozônio promove a destruição da parede celular e membrana plasmática das bactérias, atacando os glicopeptídeos, proteínas e aminoácidos, e desregula o controle enzimático desses germes (AZARPAZHOOH et al., 2008); (PATEL et al., 2011). Para Zimmermann et al., (2012) a incubação e agitação em água ozonizada a uma concentração maior que $28\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ por 1 minuto pode controlar microrganismos aderidos a superfície dental antes do reimplante. Para Nagayoshi et al., (2004) o tratamento com água ozonizada 4mg/l por 10s é útil na redução dos microrganismos gram positivos e gram negativos presentes na cavidade oral e placa dentária. Thanomsub et al., (2002) realizaram um trabalho para observar as mudanças estruturais em bactérias após a exposição de ozônio. Organismos como *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* foram expostas a uma concentração de 0.167 mg/min/L de ozônio. Os microrganismos foram cultivados e as amostras coletadas em diferentes tempos, 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos após a exposição a água ozonizada. Os autores observaram redução no número de bactérias, sendo que o crescimento bacteriano não foi encontrado após 30 minutos de exposição quando comparadas com água sem a presença de ozônio, onde todas as bactérias foram capazes de crescer normalmente. Os autores também encontraram danos estruturais nas bactérias, como alterações na membrana celular, que promoveram sua lise.

3.3.3 Ação do ozônio em tecidos

Para Tiwari et al., (2017), o ozônio traz benefícios aos tecidos orais. Filipi et al., (2011) relatam que a aplicação de água ozonizada diariamente acelera a cicatrização da mucosa oral. Em um estudo, Filippi et al., (2011) fizeram feridas na mucosa palatal de 30 indivíduos. Um terço dessas feridas foram lavadas com água ozonizada na concentração de 11 a $12\mu\text{g}/\text{ml}$. Um terço lavada com água pura (Aqua ad iniectabilia, Braun, Melsungen, Alemanha) e o terço restante sem tratamento. As aplicações começaram logo após a cirurgia, e foram realizadas após os dias 2, 4 e 7 após a cirurgia. Os critérios de exclusão dos pacientes foram: Imunodeficiência local

ou sistêmica, infecção aguda na cabeça e pescoço, tratamento cirúrgico na região de palato, coagulopatias, gravidez, tabagismo e desnutrição. Como resultado, as feridas tratadas com água ozonizada mostraram-se menores do que as não tratadas com água ozonizada, já nos 2 primeiros dias após o início do tratamento. No 7 dia de tratamento, 8/10 feridas tratadas com água ozonizada foram cobertas com epitélio, contra 3/10 feridas tratadas com água pura e 4/10 feridas não tratadas. Este estudo teve uma diferença estatística significativa entre água ozonizada comparada as outras formas de tratamento. Não havendo diferença estatística significativa entre o tratamento com água e na ausência de tratamento.

Para Patel et al., (2011), a aplicação do ozônio em feridas palatinas intensifica a cicatrização do tecido epitelial. A fim de estudar esse efeito, os autores realizaram um estudo com 18 pacientes saudáveis, onde foram feitas incisões e remoção de tecido doador de palato para uso em enxertos gengivais livres. Os pacientes foram alocados em grupo ozônio, recebendo 2 ml de azeite de oliva tratado com ozônio, na concentração de 14 µg/ml e em grupo controle, recebendo 2 ml de azeite de oliva não tratado com ozônio. A aplicação foi realizada pelo período de 1 semana. Os resultados do estudo mostraram uma melhora estatisticamente significativa no tamanho das feridas tratadas com ozônio, nos dias 5, 7, 14, 21 e 28 do pós operatório, e uma melhora estatisticamente significativa na cicatrização epitelial nos dias 7, 14 e 21, segundo mês e terceiro mês de pós operatório nas feridas tratadas com ozônio. Indicando epitelização completa e ausência de área residual ao fim do processo.

A fim de avaliar a cicatrização de tecido ósseo, Ozdemir et al., (2013), realizaram um experimento para analisar a formação óssea da terapia conjunta entre ozônio e enxerto autógeno. O protocolo utilizou 27 ratos machos, criando um defeito de 5mm de diâmetro no osso parietal. Os animais foram então divididos em grupo controle, que não recebeu enxerto ósseo autógeno ou ozônio, em grupo AG, recebendo apenas enxerto autógeno e um grupo recebendo enxerto ósseo autógeno e ozônio. A aplicação de ozônio foi através do sistema Biozonix GmbH (Munich, Germany), que produz ozônio a uma concentração fixa de 2100 ppm. A aplicação utilizou 80% de oxigênio por 30s, 3 vezes por semana durante 2 semanas. Os resultados do trabalho mostram um aumento da formação óssea e presença em maior quantidade de osteoblastos no grupo tratado com enxerto autógeno e ozônio, quando comparado ao grupo que recebeu apenas enxerto autógeno ou apenas o defeito

ósseo isolado. Os autores concluíram que o uso de enxertos ósseos autógenos colocados um defeito ósseo na calvária de ratos, seguida por ozonioterapia aumentou a formação de osso novo, em comparação com o grupo controle ou o grupo que recebeu apenas enxerto autógeno, onde o ozônio não foi aplicado.

Kazancioglu et al., (2013) realizaram um estudo criando um defeito ósseo de 5mm de diâmetro na calvária de 30 ratos jovens, seguido de implante com enxerto autógeno em toda a área óssea removida. Os ratos foram divididos em grupo controle, não recebendo laserterapia de baixa potência ou ozônio, um grupo recebendo somente laserterapia de baixa potência, e um terceiro grupo recebendo apenas ozônio. O protocolo do grupo recebendo laser de baixa potência foi $4\text{J}/\text{cm}^2$, por 120 segundos, 3 vezes por semana durante 2 semanas. Os ratos que utilizaram ozônio tiveram protocolo de aplicação de 120 segundos, 3 vezes por semana durante 2 semanas, com oxigênio a 80% através do sistema de distribuição Biozonix GmbH (Munich, Germany). Após 1 mês todos os ratos foram sacrificados para análise. Após conferência dos resultados, os autores concluíram que as terapias com ozônio e laser aumentaram a formação óssea em comparação ao grupo controle. No entanto, a terapia com ozônio foi mais eficaz que a terapia com laser de baixa potência na consolidação óssea. Kazancioglu et al., (2013) relatam que a ozonioterapia é uma alternativa recente para cicatrização de tecidos moles e também de tecidos ósseos. Segundo o autor, o ozônio age no sistema vascular, afetando o metabolismo do oxigênio, melhorando a microcirculação e estimulando o desenvolvimento dos tecidos.

Erdemci et al., (2014) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da aplicação de ozônio antes e após a extração de um dente, no reparo do osso alveolar. Cerca de 112 ratos machos foram divididos em 8 grupos de 14 ratos cada. Sendo 7 os grupos experimentais e 1 grupo controle. Os animais tiveram seus incisivos centrais superiores extraídos. A aplicação de ozônio sistêmico foi realizada na forma de gás, obtido pelo gerador Longevity Ozone Generator EXT50 (Longevity Resources Inc., Sidney, British Columbia, Canadá) (Figura 3.A), que fornece ozônio a uma concentração de até $65\mu\text{g}/\text{ml}$, e armazenado em seringas de 30 ml para serem injetadas intraperitonealmente, na concentração de $0,7\text{ mg}/\text{kg}$. A aplicação tópica foi realizada usando o aparelho Ozonytron-X (Biozonix, Germany) (Figura 3.B) nos dias 0 e 2 após a extração, em uma concentração de 80%, duas vezes, 30 s cada, por meio de uma sonda AL 90° diretamente no alvéolo. Os ratos foram sacrificados no dia

14 e 28 do pós operatório. Os autores observaram em seus resultados uma maior formação óssea alveolar na aplicação de ozônio sistêmico pós-operatório, quando comparados com aplicação sistêmica pré-operatória isolada, ou aplicação de ozônio tópico isolado, tanto no período pré operatório quando pós operatório. Os autores ainda comentam que o fato da aplicação do ozônio pré-operatório estar muito distante da área de interesse, e a presença do coágulo na aplicação pós-operatória, pode ter impedido que o ozônio afetasse a área óssea do alvéolo, impossibilitando os resultados esperados.

Figura 3.A - Longevity Ozone Generator EXT50 para aplicação de ozônio sistêmico



Fonte: Ozonenerator <www.ozonenerator.com>.

Figura 3.B - Ozonytron-X, para aplicação de ozônio tópico no alvéolo



Fonte: Ozonytron <www.ozonytron.com>

Em um artigo publicado por Kan et al., (2015), os autores compararam a eficácia do oxigênio hiperbárico e ozônio sistêmico, utilizados separadamente e em combinação, com um protocolo de ozônio gasoso na concentração de 0,7mg/kg (97%O₂ + 3% O₃) por via intraperitoneal, 1 vez ao dia, durante 5 dias, para avaliar a resposta do reparo ósseo em ratos. O gás ozônio foi gerado a partir do gerador Ozonsan Photonic 1014 (Hansler GmbH, Iffezhaim, Germany) (Figura 4), a uma concentração entre 2 e 75 ug/ml, e armazenados em seringas de 30ml até o uso. Os resultados do estudo mostram que o uso do ozônio melhorou o reparo dos defeitos ósseos criados na calvária dos ratos, assim como a terapia com oxigênio hiperbárico. A análise histomorfométrica mostrou maior formação óssea nos grupos experimentais, quando comparadas ao grupo controle, em todos os dias do estudo. O trabalho relata que as terapias utilizadas separadamente resultaram em mais eficácia do que combinadas. Segundo os autores, o oxigênio hiperbárico já é utilizado no tratamento de feridas pouco vascularizadas, ou hipóxias, como a osteorradionecrose. E ainda comenta que a aplicação sistêmica de ozônio é igualmente eficaz na promoção do reparo ósseo, e vem sendo usado para estimular a capacidade de cicatrização óssea.

Figura 4 – Gerador de gás ozonizado, Ozonosan Photonic 1014



Fonte: Ozonosan <www.ozonosan.de>

Em um relato de caso conduzido por Batinjan et al., (2014), foi realizada terapia com ozônio na extração de um elemento dental em um paciente que foi submetido a radioterapia da região lateral direita de pescoço com 79,2 Gy divididas em 30 frações. A aplicação do ozônio ocorreu no pré-operatório, em um sistema de sonda (GI-gengival) por 40 segundos, e no pós-operatório com uma sonda AL 90° alveolar. Além da utilização do ozônio após a sutura. Toda a terapia com ozônio foi realizada com o dispositivo ElektroMagneTron (Mymed-Mylius Medizinische GmbH, Töging am Inn, Alemanha). Os exames de acompanhamento ocorreram no 3, 7 e 14 dias após o procedimento cirúrgico. O reparo dos tecidos moles ocorreu sem complicações. Os autores ainda afirmam estudos envolvendo um maior número de pacientes deva ser realizado, para que se tenha um protocolo definido na literatura sobre o uso do ozônio na prevenção e tratamento da osteorradionecrose.

Segundo Dantas e Reis., (2019), ainda não há um protocolo definido na literatura utilizando o ozônio para o tratamento da ORN. Os autores ainda comentam que já existem trabalhos publicados relatando o uso da ozonioterapia para o tratamento das osteonecroses induzidas por medicamentos, e que esses estudos

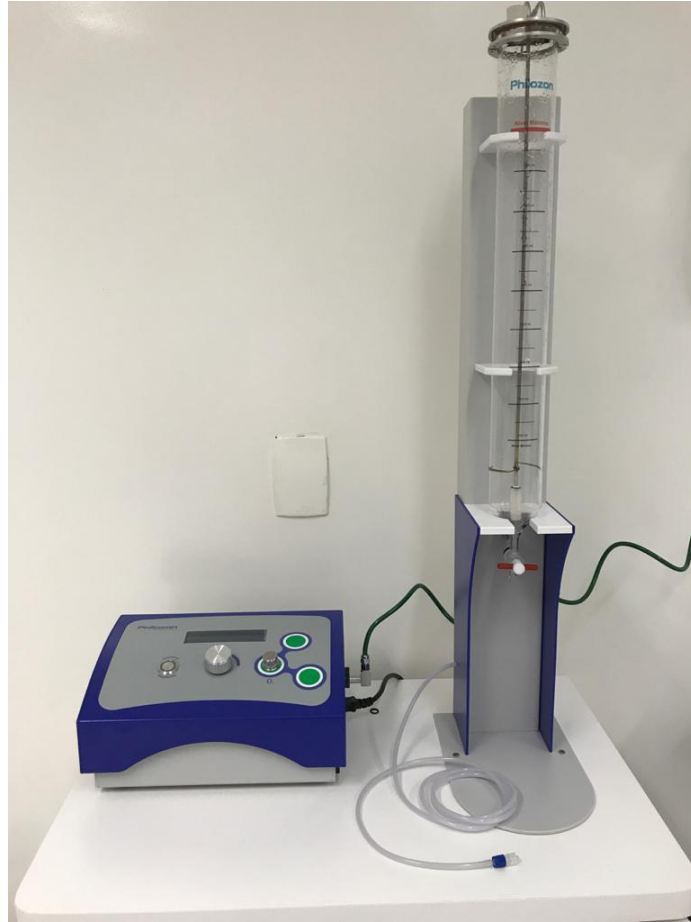
auxiliarão novas pesquisas com a ORN, ainda que a fisiopatologia dessas doenças seja diferente.

4. RELATO DE CASOS

4.1 PROCOTOLO NOH/HU/UFSC

O NOH/ HU/UFSC possui o gerador de ozônio da marca PHILOZON, modelo Medplus MX (PH100016) (Figura 5.A), disponível no ambulatório. O protocolo estabelecido para a aplicação de ozônio, nos pacientes que foram submetidos a RT para câncer de cabeça e pescoço e que necessitam de exodontia, segue os seguintes parâmetros: irrigação da ferida cirúrgica com água ozonizada na concentração de 40ug/ml. Em caso de infecção, a concentração da água utilizada aumenta para 60ug/ml. Na aplicação do gás, utiliza-se concentrações entre 5 a 9ug/ml para bioestimulação tecidual, e concentrações entre 10 a 15ug/ml para controle de infecção, podendo este ser aplicado diretamente no tecido gengival perilesional, ou na loja cirúrgica. Quando da aplicação no interior dos alvéolos, observa-se o aparecimento do borbulhamento do sangue na cavidade alveolar. Ao final do procedimento cirúrgico, após irrigação com a água ozonizada e aplicação do gás, é realizada a aplicação de óleo ozonizado sobre a ferida cirúrgica ou sutura realizada. As figuras 5.B e 5.C exemplificam a aplicação de gás e óleo ozonizado após a sutura.

Figura 5.A – Gerador de Ozônio PHILOZON, Medplus MX (PH100016)



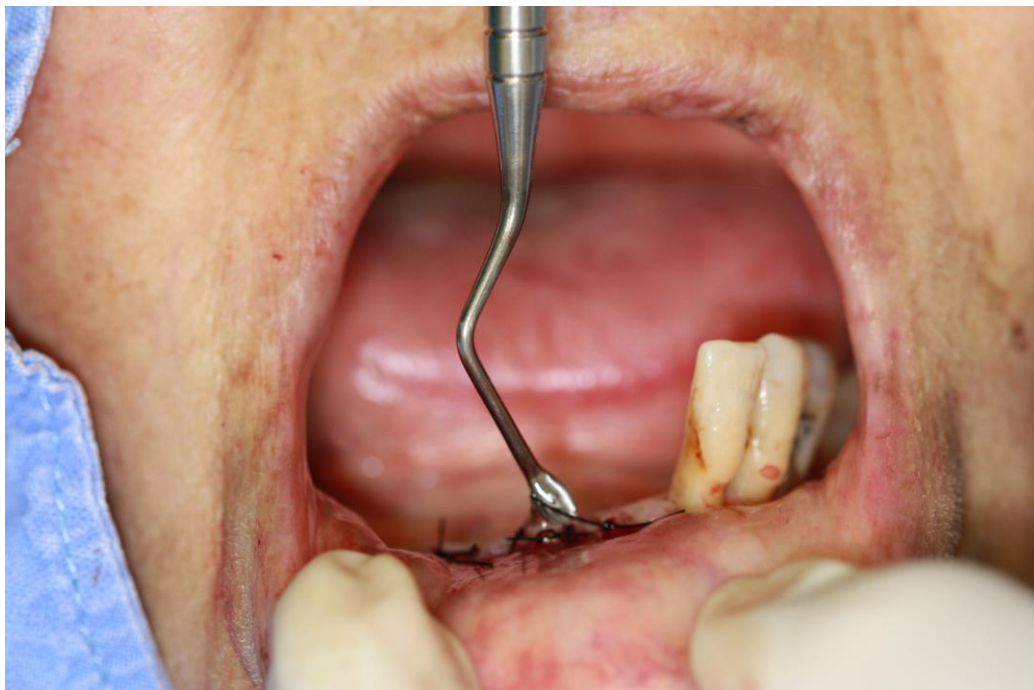
Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 5.B – Exemplo da aplicação de gás ozonizado no alvéolo dental após a exodontia



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 5.C – Exemplo da aplicação de óleo ozonizado após a sutura



Fonte: NOH/HU/UFSC

4.2 RELATO DE CASO 1

Paciente sexo masculino, leucoderma, 67 anos, tabagista desde os 13 anos, e etilista desde os 16 anos. Diagnosticado com câncer de Laringe em 2014 com recidiva em 2017. Operado novamente em 2018 com pós-operatório finalizado em maio do mesmo ano. Em 2018, realizou 32 sessões de Radioterapia (RT) e 5 de Quimioterapia (QT), sendo a dose de total de radioterapia equivalente a 64 Gy fracionada em 32 vezes de 200 cGy, com área de irradiação na região posterior de mandíbula bilateral.

Ao exame físico intrabucal, apresentava raízes residuais nos elementos 33 ao 42, além de fratura no elemento 43. Imagem radiolúcida no periápice dos elementos 32, 31 e 41. O plano de tratamento consistiu em exodontia dos elementos 33, 32 e 31 em um primeiro momento e, em um segundo momento, a exodontia dos elementos 43, 42 e 41.

Para a exodontia dos elementos 33, 32 e 31 foi realizada antissepsia intraoral com Digluconato de Clorexidina 0,12% e extraoral com Digluconato de Clorexidina 2%. Anestesia regional no nervo mental bilateral e infiltrativa terminal na região adjacente aos dentes, com 2 tubetes de Mepivacaína 2% com Epinefrina 1:100.000. Incisão intrasulcular, descolamento da gengiva inserida ao redor dos elementos dentais o mínimo necessário ao caso, evitando grandes descolamentos, luxação dos elementos 33, 32 e 31 com alavanca e finalização da exodontia com fórceps. Realizou-se irrigação com água ozonizada 40ug/ml, 1 cuba cheia. A sutura foi realizada com pontos simples, com fio de Nylon 4-0. Prescreveu-se amoxicilina 500mg, de 8 em 8 horas por 7 dias, acompanhada de bochecho de 10 ml de Digluconato de Clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia, durante 7 dias. Para controle da dor, foi prescrito Dipirona 500mg de 6 em 6 horas por 2 dias e Ibuprofeno 600 mg de 8 em 8 horas por 3 dias. Retorno em 7 dias para avaliação do reparo.

No pós-operatório de 7 dias notou-se bom aspecto geral da área da exodontia, com ausência de sinais flogísticos. Foi realizada irrigação com água ozonizada a uma concentração de 40ug/ml e infiltração de gás 9ug/ml, com uma seringa de 10ml e agulha 22g, em 4 pontos no fundo de sulco dos elementos 33 ao 31. A finalização se deu com a aplicação de óleo ozonizado em cima do alvéolo.

No pós operatório de 21 dias, o aspecto da área de reparo se encontrava, também, sem sinais flogísticos, com recobrimento total por tecidos moles. Foi realizada irrigação com água ozonizada a uma concentração de 40ug/ml e Infiltração de gás 9ug/ml em 4 pontos no fundo de sulco vestibular e em 3 pontos por lingual dos elementos 33 ao 31, finalizando com a aplicação de óleo ozonizado em cima do alvéolo. Na mesma sessão foi feita infiltração de gás 9ug/ml, com uma seringa de 10ml e agulha 22g, em 4 pontos em fundo de sulco vestibular e 3 pontos por lingual, dos elementos 43, 42 e 41, preparando os elementos para a exodontia.

No pós operatório de 28 dias, observou-se aspecto satisfatório da área operada, com recobrimento total por tecidos moles. Foi realizada injeção de gás ozônio 7ug/ml em 6 pontos (1ml cada) por vestibular ao longo do 33 ao 43, e em 4 pontos por lingual, além de aplicação de óleo ozonizado nos restos radiculares.

No pós operatório de 49 dias (27/09/2019) (Figura 6.A) foi realizada, também, a exodontia dos elementos 41, 42 e 43. Realizou-se: antisepsia intraoral com Digluconato de Clorexidina 0,12% e extraoral com Digluconato de Clorexidina 2%; anestesia regional do nervo mentual do lado direito com 2 tubetes de Mepivacaína 2% com Epinefrina 1:100.000; incisão intrasulcular; descolamento da gengiva inserida; luxação dos elementos 43, 42 e 41 com alavancas e remoção com fórceps e irrigação copiosa com água ozonizada 40ug/ml. Executou-se ainda sutura com pontos simples, com fio de Nylon 4-0 (Figura 6.B) e infiltração com gás ozonizado a concentração de 9ug/ml, com uma seringa de 10ml e agulha 22g, em diversos pontos por vestibular e lingual. (1cc cada). O gás foi injetado e se observou borbulha do sangue no alvéolo. Foi prescrito amoxicilina 500mg, de 8 em 8 horas por 7 dias, acompanhada de bochecho com 10 ml de Digluconato de Clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia durante 7 dias. Para controle da dor, foi prescrito Dipirona 500mg de 6 em 6 horas por 2 dias e Ibuprofeno 600 mg de 8 em 8 horas por 3 dias. Retorno em 7 dias para avaliação do reparo da ferida cirúrgica.

No retorno de 7 dias (Figura 6.C), na região do 41, 42 e 43 observou-se alvéolo em processo de reparo, com ausência de sinais flogísticos. Realizou-se irrigação dos alvéolos com água ozonizada 40ug/ml e injeção ozônio na forma de gás a 8 ug/ml, com uma seringa de 10ml e agulha 22g, em 3 pontos por vestibular e 3 por lingual, observou-se o borbulhamento no interior do alvéolo. Foi aplicado óleo ozonizado na região.

No pós operatório de 14 dias, observou-se fissura no tecido gengival sobre a crista do rebordo, mas sem exposição do osso. Foi realizada irrigação com água ozonizada a 40ug/ml, injeção de gás 8ug/ml em 3 pontos por vestibular e 2 por Lingual, na região do 41 ao 43, finalizado com aplicação de óleo ozonizado na região.

No pós operatório de 42 dias (Figura 6.D), constatou-se reparo completo da região anterior de mandíbula, com ausência de sinais flogísticos. Foi realizada injeção de gás ozonizado 5 ug/ml em 3 pontos por vestibular e 2 por lingual na região 41 ao 43. O paciente se encontra com cicatrização completa de tecidos moles, e sem exposição de osso necrótico até o dia 23/10/20, data de sua última consulta de acompanhamento.

Figura 6.A – Pós Operatório de 49 dias. Observa-se o aspecto satisfatório da área operada, totalmente recoberta por tecido mole. No quarto quadrante observa-se os restos radiculares dos elementos 43, 42 e 41.



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 6.B – Exodontia dos elementos 43, 42 e 41.



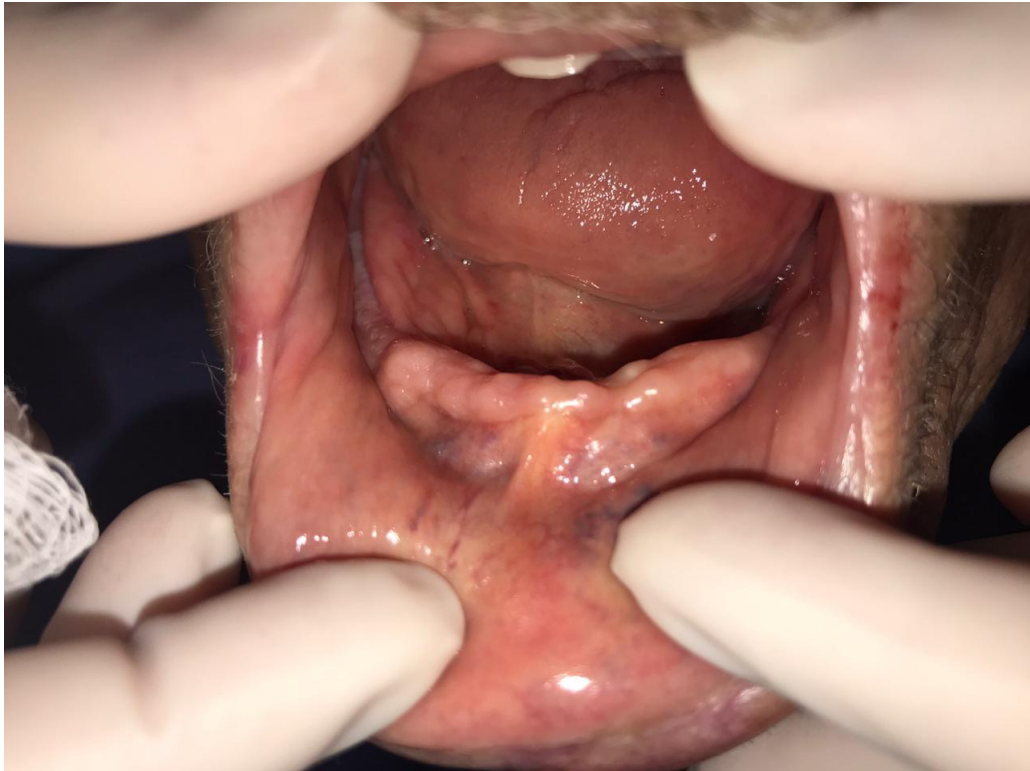
Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 6.C – 7 dias de Pós Operatório, das extrações dos elementos 43,42 e 41.



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 6.D – Pós Operatório de 42 dias evidenciando o reparo completo do rebordo alveolar inferior



Fonte: NOH/HU/UFSC

4.3 RELATO DE CASO 2

Paciente sexo masculino, 66 anos, leucoderma, agricultor. Diagnosticado com câncer de língua, lado direito, realizou 35 sessões de radioterapia totalizando 63 Gy. Compareceu ao NOH/UFSC para acompanhamento pós radioterapia. Ao exame clínico intrabucal, observou-se a necessidade de exodontia dos remanescentes dentais dos elementos 43 e 44 (Figura 7.A).

Como preparação para exodontia, o paciente realizou 5 consultas para aplicação de gás ozônio na região do 43 e 44, com concentração de gás de 6ug/ml, utilizada em 3 pontos por vestibular e 2 pontos por lingual.

Para exodontia dos elementos dentais, realizou-se: antissepsia intraoral com Digluconato de Clorexidina 0,12%; extraoral com Digluconato de Clorexidina 2%; anestesia tópica com lidocaína 100mg/ml; anestesia do nervo mental do lado direito e infiltrativa no local das extrações com 1,5 tubetes de Mepivacaína 2% com Epinefrina 1:100.000. Incisão, descolamento, luxação dos elementos e remoção do alvéolo

também foram executados. Na sequência, efetuou-se regularização dos rebordos, irrigação copiosa com água ozonizada 40ug/ml e aplicação de gás ozonizado a 7ug/ml injetados 3 pontos por vestibular, 2 pontos por lingual e 1 ponto dentro do alvéolo. Com relação a sutura, utilizou-se fio Nylon 4-0, em pontos simples, seguido da aplicação de óleo ozonizado no local suturado (Figura 7.B). Prescrito dipirona 500mg, 02 comprimidos de 6 em 6 horas por 2 dias, além de bochecho de 10 ml de Digluconato de Clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia durante 7 dias. Retorno em 7 dias para avaliação da cicatrização.

No pós operatório de 7 dias, observou-se feridas cicatrizando, com ausência de sinais flogísticos e sutura mantida em posição. Aplicação de gás ozonizado 7ug/ml foi feita em 3 pontos por vestibular 2 pontos por lingual (Figura 7.C).

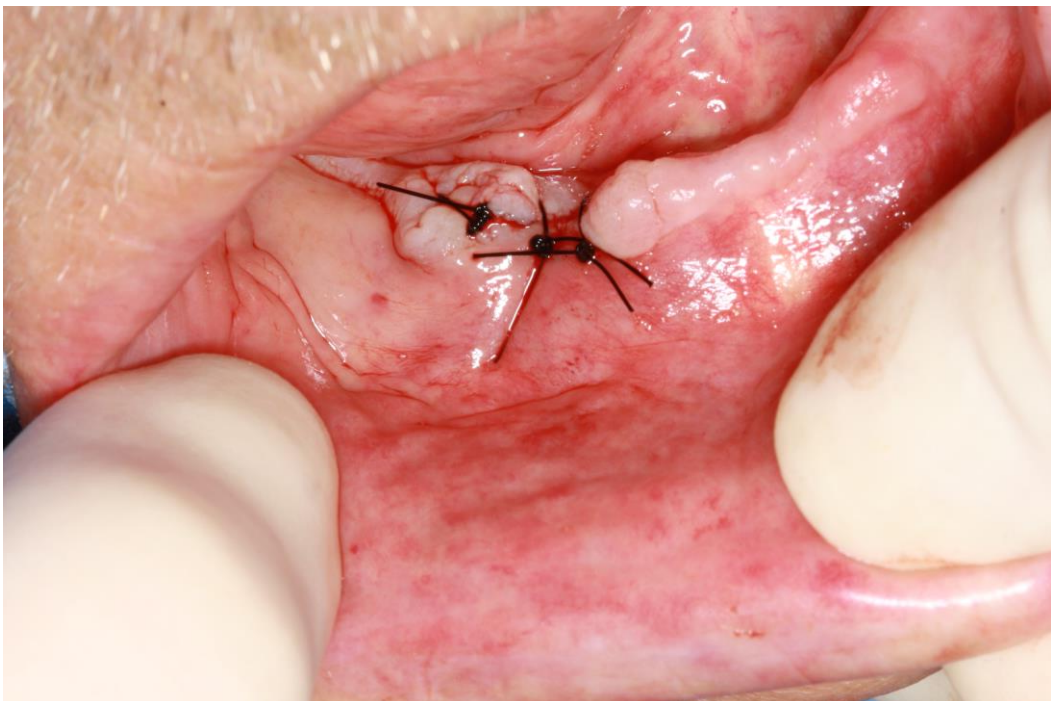
No pós operatório de 14 dias (Figura 7.D), constatou-se bom aspecto cicatricial da região, sem sinais de infecção, somente a presença de uma úlcera traumática ocasionada por prótese total, fato compatível com o relato do paciente, o qual afirmava que a prótese machucava o local em questão. O paciente foi orientado a não usar a prótese por 1 mês. Foi realizada aplicação de água ozonizada 40ug/ml e gás ozonizado 7ug/ml em 3 pontos por vestibular 2 pontos por lingual. O paciente se encontra com boa cicatrização de tecidos moles, e sem exposição de osso necrótico até o 21º dia de Pós Operatório (18/12/2020), data de sua última consulta de acompanhamento até o presente momento.

Figura 7.A – Remanescentes dentais recobertos com resina composta



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 7.B – Sutura com fio de Nylon 4-0



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 7.C – Pós Operatório de 7 dias, com ausência de sinais flogísticos



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 7.D – Pós operatório de 14 dias, com bom reparo dos tecidos, apresentando somente a presença de uma Úlcera Traumática ocasionada por prótese total.



Fonte: NOH/HU/UFSC

5. DISCUSSÃO

A evidência disponível sugere que a osteorradionecrose esteja relacionada com a radioterapia (VISSINK et al., 2003); (NEVILLE et al., 2009). Para alguns autores, a mandíbula é mais afetada que a maxila e a dose total de radiação está frequentemente associadas a essa doença (NEVILLE et al., 2009). Estudos demonstraram que a dose maior ou igual a 50 Gy eleva o risco do desenvolvimento da osteoradionecrose (KAWASHITA et al., 2020). Neste presente trabalho todos os pacientes foram irradiados com mais de 50 Gy na região de cabeça e pescoço. Beech et al., (2016); Neville et al., (2009, p. 298) relatam que vários fatores podem induzir a osteorradionecrose após a radiação, sendo as extrações dentárias um importante fator.

As teorias que explicam o efeito da radioterapia nos tecidos orais diferem uma da outra. Marx et al., (1983), considera a Hipovascularidade, Hipocelularidade e Hipóxia como fator predisponente de necrose óssea e de tecidos moles. Para Delanian e Lefaix., (2004) a atrofia dos fibroblastos e os trombos vasculares desempenham um papel importante. Estas duas teorias justificam a interferência da radioterapia no processo de reparo ósseo e epitelização alveolar. Porém, alguns estudos demonstram que o uso de água ozonizada em feridas de tecido mucoso é capaz de acelerar o processo de reparo em tecidos moles (PATEL et al., 2011); (FILIPPI et al., 2011). Enquanto outros demonstram que a utilização de gás ozônio é capaz de aumentar o potencial de reparo em tecido ósseo (OZDEMIR et al., 2013); (KAZANCIOLU et al., 2013). Indicando que o uso da água e gás ozonizado em paciente irradiados pode auxiliar no processo de reparo.

Enquanto para Marx et al., (1983) os microrganismos são apenas contaminantes de superfícies, Store et al., (2005) acredita que eles possuem um papel importante na fisiopatologia da doença. Por conta disso, e tendo em vista a necessidade do controle da microbiota bucal, a conduta do NOH é prescrever antibiótico pós operatório e bochechos com Digluconato de Clorexidina 0,12%, 2x dia, por 7 dias, a todos os pacientes. Simultaneamente ao uso do ozônio, mesmo que este também tenha potencial de redução dos microrganismos gram positivos e gram negativos presentes na microbiota bucal (KAZANCIOLU et al., 2013); (NAGAYOSHI et al., 2004).

Beech et al., (2016); Neville et al., (2009, p. 298), consideram que outros fatores também podem ser associados ao risco de osteorradionecrose, além da dose e o sítio de irradiação. Fatores como: próteses mal ajustadas, álcool, tabaco e focos de infecção. Por este fato, a consulta odontológica pré radioterapia é de suma importância para identificar fatores predisponentes e realizar o preparo de boca, para que as chances de desenvolvimento da osteorradionecrose sejam diminuídas ao máximo. No segundo caso clínico, o paciente apresentava trauma frequente decorrente de uma prótese total inferior mal adaptada, o que prejudicava o completo reparo do tecido mole. A conduta foi orientar o paciente para que não fizesse mais o uso da prótese total inferior por 1 mês, a fim de cessar o constante trauma na região.

Beech et al., (2016); Neville et al., (2009, p. 298), também consideram que extrações dentárias como fator predisponente de necrose óssea, e Neville et al., (2009, p. 299) atenta para o fato de que a exodontia pré radioterapia deve ser realizada pelo menos 21 dias antes do início da RT para que o tempo de fechamento dos tecidos moles seja suficiente. O estudo de Thorn et al., (2000) concorda com estas afirmações, e relatam um número maior de ORN em extrações pós RT, quando comparados a extrações pré RT, justificando a importância da consulta odontológica antes do início da radioterapia.

Beech et al., (2016), acabou encontrando uma prevalência maior de ORN em pacientes que realizaram exodontias pré RT, concluindo que extrações dentárias pré-RT não são um fator protetivo contra o desenvolvimento da ORN. O trabalho de Beech et al., (2016) no entanto não cita quanto tempo antes do início da radioterapia os pacientes fizeram extrações dentárias. Constata-se também o fato do número maior de extrações pré RT relatadas no artigo, quando comparados ao número de extrações pós RT, isso pode ser uma justificativa da porcentagem alta de ORN em extrações pré RT.

Nos dois casos clínicos, todos os pacientes tiveram extrações dentárias após o início da radioterapia, para eliminar fontes de possível infecção. Este fato justifica o uso do ozônio como método de tentativa na prevenção da ORN

No primeiro caso, o paciente foi encaminhado ao NOH/HU-UFSC para exodontia dos elementos 33, 32, 31, 43, 42, e 41, após ter concluído 32 sessões de radioterapia, que totalizaram 64 Gy. Possuindo fatores de risco para desenvolvimento da osteorradionecrose. (BEECH et al., (2016); (NEVILLE et al., 2009, p. 298); (THORN

et al., 2000); (EPSTEIN et al., 1987). O plano de tratamento consistiu em realizar as extrações dentárias de forma separada, a fim de minimizar o trauma cirúrgico sobre os tecidos pois também pode predispor a osteonecrose (DANTAS et al., 2019). Este cuidado também foi mantido durante a incisão, luxação e remoção dos elementos da cavidade alveolar. Após as exodontias, realizou-se irrigação da cavidade alveolar com água ozonizada 40 ug/ml em ambos os casos. Em estudo conduzido por Filipi et al., (2011), observou-se que feridas palatinas que foram irrigadas com 11 a 12 ug/ml de água ozonizada tiveram a epitelização acelerada, quando comparadas as feridas que foram irrigadas com água não ozonizadas. Este fato justifica o uso da água tratada com ozônio no momento cirúrgico. Após sutura, recomendações pós operatórias foram repassadas por escrito e verbalmente. Além de fármacos para controle da dor, foi prescrito uso de amoxicilina por 7 dias e bochecho com Digluconato de Clorexidina 0,12% por 7 dias. Para Kazancioglu et al., (2013); Nagayoshi et al., (2004) o ozônio também tem potencial de redução dos microorganismos na microbiota bucal, mas tendo em vista que as bactérias possuem um papel importante na progressão da doença, justifica-se a necessidade de controlar de forma efetiva os microorganismos. (STORE et al., 2005).

Para Ozdemir et al., (2013); Kazancioglu et al., (2013); Kan et al., (2015), o uso do gás ozonizado aumenta a formação óssea em cavidades, além de também auxiliar no reparo de tecidos moles, pois melhora a microcirculação local. No caso clínico, o paciente recebeu infiltração de gás ozônio entre 5 a 9 ug/ml em todas as consultas pós operatórias, a fim de se conseguir este efeito bioestimulante. Patel et al., (2011), observou que a aplicação de azeite de oliva na concentração de 14 ug/ml são capazes de melhorar a cicatrização de feridas palatais. Por conta disso, após a finalização de sutura dos elementos 43, 42 e 41 e em consultas pós operatórias, a aplicação de óleo ozonizado sobre a área da exodontia foi realizada.

O protocolo do NOH se baseia na aplicação parenteral do gás ozonizado, submucoso, no local da exodontia. Associado ao uso tópico, com aplicação de água e óleo ozonizado no local da ferida cirúrgica. Erdemci et al., (2014), comenta que o coágulo estabelecido no alvéolo pode prejudicar o gás ozônio de interagir corretamente com o tecido ósseo alveolar, por isso, objetiva-se visualizar um borbulhamento no interior do alvéolo, para ter certeza de que o ozônio está chegando corretamente nos tecidos.

Na primeira exodontia, o tecido mole recobriu totalmente a área alveolar no 21º dia de pós Operatório. Enquanto na segunda exodontia, o tempo para o recobrimento dos tecidos moles sobre a cavidade alveolar ocorreu no 42º dia de PO. Este tempo foge do citado por Hupp et al., (2015, p. 132), onde comenta que na segunda semana de reparo já é possível observar recobrimento total de tecido mole sob a cavidade alveolar. Porém, os pacientes tratados no NOH sofreram radioterapia e alteração da sua capacidade de reparo, este fato justifica o protocolo de continuar a bioestimulação com ozônio nas consultas pós operatórias. Pois para Schropp et al. (2004); Araújo et al., (2015), o processo de reparo completo do alvéolo dental pode levar vários meses, e é dependente do tamanho do alvéolo e das variáveis entre os indivíduos. Considerando que a radioterapia possa levar um retardo no processo de reparo dos tecidos moles e duros da cavidade oral, o tempo encontrado está dentro do aceitável para estes indivíduos.

No segundo caso clínico, o paciente compareceu ao NOH/HU/UFSC para exodontia dos elementos 43 e 44 após ter concluído 35 sessões de radioterapia, totalizando 63 Gy. Estes fatores aumentavam o risco de osteorradionecrose. (BEECH et al., 2016); (NEVILLE et al., (2009, p. 298); (THORN et al., 2000); (EPSTEIN et al., 1987). Antes da exodontia dos elementos, o paciente realizou 5 consultas pré-operatórias, onde foi aplicado gás ozonizado na concentração de 6 ug/ml, a fim de bioestimular a área da cirurgia, e eliminar organismos contaminantes da região. (OZDEMIR et al., 2013); (KAZANCIOGLU et al., 2013); (KAN, et al., 2015); (NAGAYOSHI et al., 2004). Durante a consulta de exodontia, incisão, descolamento, luxação e remoção foram feitas de forma menos traumática possível, a fim de não aumentar o risco a uma necrose óssea (DANTAS et al., 2019). Após regularização dos rebordos, 40 ug/ml de água ozonizada foi utilizada para irrigar a região, com o objetivo de acelerar o processo de reparo (FILIPPI et al., 2011). A aplicação de gás ozonizado na concentração de 7ug/ml foi usada, com o mesmo fim bioestimulante e para reduzir a concentração de microorganismos contaminantes (OZDEMIR et al., 2013); (KAZANCIOGLU et al. 2013); (KAN et al., 2015); (NAGAYOSHI et al., 2004). Após a sutura, óleo ozonizado foi aplicado na área da ferida, mais uma vez objetivando a bioestimulação e reparo adequado da região (PATEL et al., 2011).

Nas consultas pós operatórias, o cuidado de se aplicar gás ozonizado 7ug/ml foi mantido. Na consulta pós operatória de 14 dias, o paciente relatou que sua Prótese Total o machucava. A orientação foi para que parasse de usa-la por cerca de 1 mês,

pois é mais um fator de risco para o desenvolvimento da ORN (BEECH et al., 2016); (NEVILLE et al., 2009, p. 298). No 21º dia de pós operatório o paciente encontrava-se com boa epitelação do alvéolo, e sem exposição de osso necrótico, sugerindo que a aplicação de ozônio auxiliou o processo de reparo.

Concordando com Dantas e Reis., (2019), não há ainda um protocolo definido na literatura sobre o uso de ozônio, este fato nos leva a utilizar os 3 métodos de aplicação (Água, Gás e Óleo), além de não abandonarmos uma cirurgia atraumática. Vários estudos ainda precisam ser realizados para que possamos definir um protocolo ideal para todos os pacientes. Por hora, o ozônio entra como terapia adjuvante que apresentou resultados positivos nos pacientes descritos.

6. CONCLUSÃO

Podemos concluir que o ozônio parece auxiliar no reparo alveolar de pacientes que passaram por exodontia após radiação em cabeça e pescoço. Porém demais cuidados não podem ser negligenciados, como o trauma mínimo aos tecidos durante o procedimento, o uso de antibioticoterapia e as constantes visitas a um cirurgião dentista para verificar a saúde bucal. As concentrações entre 5 a 9 ug/ml de gás, 40 ug/ml de água e o uso do óleo ozonizado parecem ser efetivas. No entanto, mais estudos precisam ser realizados para determinação de um protocolo.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, M. G. et al. Alveolar socket healing: What can we learn? **Periodontology** **2000**, v. 68, n. 1, p. 122–134, 2015.
- ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 2, p. 212–218, 2005.
- AZARPAZHOOH, A.; LIMEBACK, H. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature *Journal of Dentistry*. **Elsevier**, 1 fev. 2008.
- BEECH, N. M.; PORCEDDU, S.; BATSTONE, M. D. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. **Head and Neck**, v. 39, n. 1, p. 128–132, 1 jan. 2017.
- BUCK, D. W.; DUMANIAN, G. A. Bone biology and physiology: Part I. the fundamentals. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 6, p. 1314–1320, 2012a.
- BUCK, D. W.; DUMANIAN, G. A. Bone biology and physiology: Part II. clinical correlates. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 6, p. 950–956, 2012b.
- DELANIAN, S.; LEFAIX, J. L. The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119–131, 2004.
- DEVESCOVI, V. et al. Growth factors in bone repair. **La Chirurgia degli organi di movimento**, v. 92, n. 3, p. 161–168, 2008.
- EPSTEIN, J. B. et al. Osteonecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. **Head & Neck Surgery**, v. 10, n. 1, p. 48–54, 1987.
- ERDEMCI, F. et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 6, p. 777–783, 2014.
- FILIPPI, A. The Influence Of Ozonised Water On The Epithelial Wound Healing Process In The Oral Cavity. **Clinic of Oral Surgery, Radiology and Oral Medicine, University of Basel, Switzerland**, v. 1, n. 14, 2011.
- GOMEZ, D. R. et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 81, n. 4, p. 207–213, 2011.
- HUPP, J. R.; ELLIS, E. TUCKER, M.R. **Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea**. Elsevier, 6 ed. 2015.

JIANG, N. et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. **Frontiers of Oral Biology**, v. 18, p. 1–8, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J; **Histologia básica**: 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KAN, B. et al. Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone, used alone and in combination, on calvarial defect healing in rats. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 6, p. 1231.e1-1231.e10, 2015.

KAWASHITA, Y. et al. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer Japanese Dental Science Review. **Elsevier Ltd**, 1 dez. 2020.

LEE, I. J. et al. Risk Factors and Dose-Effect Relationship for Mandibular Osteoradionecrosis in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 75, n. 4, p. 1084–1091, 2009.

NAGAYOSHI, M. et al. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 19, n. 4, p. 240–246, 1 ago. 2004.

NEVILLE, B. W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Elsevier 3 ed. 2009

OZDEMIR, H. et al. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: A histologic and histometric study in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 48, n. 6, p. 722–726, 1 fev. 2013.

PATEL, P. V. et al. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 2, n. 4, p. 248–258, 2011.

SEIDLER V., et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. **Prague Med Rep**. 2008;109(1):5-13.

SIVALINGAM, V. P. et al. Does Topical Ozone Therapy Improve Patient Comfort After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar? A Randomized Controlled Trial. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 1, p. 51.e1-51.e9, 2017.

STØRE, G.; ERIBE, E. R. K.; OLSEN, I. DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 34, n. 2, p. 193–196, 2005.

STÜBINGER, S.; SADER, R.; FILIPPI, A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. **Quintessence international**, v. 37, n. 5, p. 353–9, 2006.

TEIXEIRA, L.M.S., REHER, P. REHER, V.G.S. **Anatomia Aplicada à Odontologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.

THANOMSUB, B. et al. Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. **Journal of General and Applied Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 193–199, 2002.

THORN, J. J. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 10, p. 1088–1093, 1 out. 2000.

TIWARI, S. et al. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. **Saudi Journal for Dental Research**, v. 8, n. 1–2, p. 105–111, 2017.

VISSINK, A. et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. **SAGE Publications**, 1 maio 2003.

ZIMMERMANN, D.; WALTIMO, T.; FILIPPI, A. Ozonized Water in Dental Traumatology - A Preliminary Study on the Treatment of Avulsed Teeth, in Vitro. **Ozone: Science and Engineering**, v. 34, n. 6, p. 484–488, nov. 2012.

ANEXO A – Ata de Apresentação do TCC



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 16 dias do mês de Abril de 2021, às 18 horas, em sessão pública no (a) ambiente virtual desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora **Aira Maria Bonfim Santos** e pelos examinadores:

- 1 - **Eduardo Meurer,**
- 2 - **Heitor Fontes da Silva,**

o aluno **João Paulo Schmitt Lopes** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: **Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteorradioneecrose: Relatos de casos.**

Como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela

APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
Aira Maria Bonfim Santos
Data: 16/04/2021 19:37:48-0300
CPF: 597.466.105-20
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aira Maria Bonfim Santos



Documento assinado digitalmente
Eduardo Meurer
Data: 19/04/2021 17:18:20-0300
CPF: 021.153.629-69
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Eduardo Meurer



Documento assinado digitalmente
Heitor Fontes da Silva
Data: 19/04/2021 15:24:37-0300
CPF: 031.953.565-70
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Heitor Fontes da Silva



Documento assinado digitalmente
Joao Paulo Schmitt Lopes
Data: 14/04/2021 12:54:58-0300
CPF: 083.300.979-60
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

João Paulo Schmitt Lopes

ANEXO B – Termo de Consentimento livre esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

NÚCLEO DE ODONTOLOGIA HOSPITALAR

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado paciente,

As informações contidas nesse termo foram fornecidas pelo graduando do curso de Odontologia João Paulo Schmitt Lopes, do Centro de Ciências da Saúde, UFSC, sob orientação da **Professora Dra. Aira Maria Bonfim Santos**, do Departamento de Ciências Morfológicas, do Centro de Ciências Biológicas, UFSC.

O objetivo desse documento é fornecer informações sobre a pesquisa a ser realizada, visando firmar uma autorização, por escrito, para a sua participação, de maneira a tornar esta participação espontânea sem qualquer coação. O título deste trabalho é **“Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com risco de osteorradionecrose: Relatos de casos.”** Este trabalho pretende realizar uma revisão da literatura atual sobre a utilização da Ozonioterapia, pós exodontia, em pacientes irradiados e exemplificar com casos presentes no ambulatório o qual o senhor frequenta, por meio da consulta de rotina, que o senhor(a) realiza no NOH HU/UFSC, será realizada coleta de dados no seu prontuário, à respeito da sua doença e se necessário questioná-lo(a) à no intuito de correlacionar e complementar os dados encontrados com a sua situação atual. Questionamentos também serão feitos a respeito do tratamento que já é realizado pelo senhor(a), no intuito de coleta de dados que podem ser correlacionados. Serão acessadas fotografias do seu caso, e caso necessário realizada outras fotografias para ilustrar o estudo.

Ao assinar este termo, o(a) Sr.(a) concorda em participar desse trabalho permitindo o acesso ao material, pertencente ao senhor(a), que está armazenado no serviço de Triagem do HU/UFSC, e aos dados obtidos nesta presente consulta. Em nenhum momento o seu nome será vinculado a qualquer parte do trabalho. Este procedimento não visa causar prejuízo ao senhor. O fato de você participar ou não da pesquisa não trará nenhuma alteração do seu plano de tratamento já previsto. Você não terá nenhum custo ou vantagem financeira pela participação, como também não terá nenhuma despesa devido a sua participação na mesma, e, caso isso venha a ocorrer de forma inesperada, você será ressarcido conforme a Resolução No 466, do Conselho Nacional de Saúde. Não haverá procedimentos odontológicos para esse estudo. Os procedimentos odontológicos que serão executados são os que já são executados nas suas consultas de rotina. Estes procedimentos não oferecem riscos ao participante por se tratar de procedimentos não invasivos. Caso não se sinta à vontade, ou se sinta constrangido durante a entrevista, o senhor(a) tem o direito de desistir da sua participação. Após a coleta dos dados a sua participação não será mais necessária, e o senhor será informado do resultado da pesquisa caso tenha este interesse. Caso ocorra algum prejuízo material ou imaterial decorrente da pesquisa, você poderá solicitar indenização de acordo com a legislação vigente. Ainda assim, o pesquisador compromete-se com o cumprimento das exigências contidas nos itens IV. 3 e IV. 4 da referida resolução que rege esse termo.

O(a) Sr.(a) tem a garantia que receberá respostas ou esclarecimentos para todas as suas perguntas sobre os assuntos relacionados ao trabalho, através do contato com o aluno, de segunda à sexta-feira, via telefone **(48) 99828-6023** (telefone celular). O pesquisador assume o compromisso de disponibilizar informações atualizadas obtidas durante o estudo. O pesquisador responsável, que também assina esse documento, compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012 e suas complementares e tem aprovação do CEPESH/UFSC (Rua Desembargador Vitor Lima, no222, Trindade, Florianópolis. Prédio Reitoria II, sala 902, no ático. Tel: 3721-6094), que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

O(a) Sr.(a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer represália ou prejuízo, através dos possíveis contatos acima, ou ainda pelo e-mail joapauloshlopes@hotmail.com.

Como garantia, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será impresso em duas vias, onde o senhor(a) ficará com posse de uma, assinada e rubricada pela pesquisadora. Para finalizar, declaro que toda esta pesquisa está adequada com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde sob o nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____,

Responsável _____ pelo(a)

_____, portador

do RG _____ e CPF _____, após ter

recebido verbalmente esclarecimentos sobre o estudo, concordo em participar do

trabalho **“Ozonioterapia no reparo de alvéolos pós exodontia em pacientes com**

risco de osteorradionecrose: Relatos de casos.”, que será executado pelo aluno

João Paulo Schmitt Lopes, sob orientação da **Professora Dra. Aira Maria Bonfim**

Santos do Curso de Odontologia da UFSC e autorizo também a utilização das

informações contidas em meu prontuário (física e/ou digital) e dos dados coletados

durante a consulta, desde que seja mantido o sigilo da minha identificação, conforme

as normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta

Universidade. A minha participação é voluntária podendo ser cancelada a

qualquer momento.

Florianópolis, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do paciente ou responsável.

RG:

Assinatura do Pesquisador Principal (João Paulo Schmitt Lopes).

RG:

Assinatura do Pesquisador Responsável (Aira Maria Bonfim Santos)

RG:

Elaborado com base na Resolução CNS 466/12.

ANEXO C - Parecer consubstanciado CEP SH-UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ozonioterapia na Reparação de Alveolos pós Exodontia. Relato de Caso

Pesquisador: Aira Maria Bonfim Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33771020.0.0000.0121

Instituição Proponente: Hospital Polydoro Ernani de São Thiago

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.195.199

Apresentação do Projeto:

"Ozonioterapia na Reparação de Alvéolos pós Exodontia. Relato de Caso". Trabalho de Conclusão de Curso de João Paulo Schmitt Lopes, orientado pela Profa. Dra. Aira Maria Bonfim Santos docente do Curso de Odontologia da UFSC. Uma Revisão de Literatura e Relato de Casos presentes no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, HU/UFSC". Um estudo descritivo observacional onde será realizado uma pesquisa bibliográfica sobre a ozonioterapia na reparação tecidual, seu uso na odontologia e seus efeitos específicos em reparo alveolar pós exodontia, em pacientes irradiados e com risco de osteonecrose dos maxilares. Serão relatados 2 casos de pacientes irradiados e tratados no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC com ozonioterapia pós exodontia.

Critério de Inclusão:

Artigos completos publicados entre os anos de 1997 e 2020, publicados na língua inglesa e na língua portuguesa.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos artigos de relatos de caso, uso de ozonioterapia em outra região que não seja

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.195.199

referente a odontologia; artigos de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer a ação do ozônio sobre o tecido ósseo e tecidos epitelial e conjuntivo, descritos na literatura atual.

Objetivo Secundário:

- a) Compreender a ação do ozônio no alvéolo dental;
- b) Compreender a ação do ozônio nos tecidos gengivais;
- c) Descrever achados da literatura que evidenciem alterações no reparo em tecidos irradiados;
- d) Descrever achados da literatura que evidenciem alterações no reparo em alvéolo dental e tecido gengival irradiado;
- e) Descrever achados da literatura que evidenciem a melhora no reparo de tecidos após uso do ozônio;
- f) Descrever achados da literatura que evidenciem a melhora no reparo de osso irradiado após o uso do ozônio;
- g) Relatar casos clínicos de pacientes irradiados que foram submetidos a Ozonioterapia, após exodontias, no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário HU/UFSC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Esse estudo não oferece riscos. Pode haver quebra de sigilo pela busca de informações referentes aos casos clínicos, contudo, os pesquisadores se comprometem em manter em sigilo a identidade e os dados coletados no prontuário dos pacientes. Durante a busca de dados dos pacientes pode haver alguma fadiga caso os mesmos precisem ser consultados para esclarecimentos de dúvidas e tomada de fotografias clínicas para melhor

ilustrar os casos clínicos do estudo, porém será respeitada a vontade do paciente em participar ou não do estudo.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.195.199

Benefícios:

Este estudo faz parte da realização de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação em Odontologia. Este estudo ajudará na compreensão da doença ORN em pacientes irradiados, no estabelecimento do diagnóstico clínico e na discussão do uso da ozonioterapia na prevenção e tratamento dessa doença. A divulgação desse estudo auxiliará na conscientização e orientação aos cirurgiões dentistas recém-formados sobre o risco de ORN em pacientes irradiados e a ação do ozônio no auxílio da regeneração tecidual, assunto não abordado com ênfase na graduação, e os auxiliará nas suas condutas futuras. Os pacientes contatados para ilustração do estudo poderão esclarecer dúvidas e receber mais informações sobre a doença que possuem e seus tratamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente de um projeto de pesquisa de Trabalho de Conclusão de Curso de João Paulo Schmitt Lopes, orientada pela Profa. Dra. Aira Maria Bonfim Santos do Departamento de Odontologia da UFSC. Este trabalho será elaborado através de um levantamento bibliográfico de artigos científicos e livros de referência ao tema. Serão utilizadas bases de dados como: Medline, Cochrane library, Web of Science, SciELO e Google Acadêmico. Também serão selecionados 2 casos de pacientes que foram submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço e que realizaram exodontia e encontram-se em tratamento no NOH do HU/UFSC. Os dados do prontuário desses pacientes serão coletados respeitando-se as Normas Éticas em pesquisa em seres humanos. Os dados coletados incluem, gênero do paciente, idade, protocolo da radioterapia, dente extraído, motivo da extração, protocolo de ozonioterapia utilizado, desfecho do reparo alveolar, presença de osteoradionecrose. Os dados serão utilizados para descrição do caso clínico e ilustração dessa modalidade de terapia. Será utilizada imagens existentes sobre os casos relatados, buscando as mesmas no prontuário do paciente ou em bancos de dados do serviço. Serão selecionados casos que já permitiram a utilização de seus dados e utilização de sua imagem para estudos e pesquisas do Serviço no NOH, através dos termos de consentimento livre e esclarecido e termo de permissão de utilização de imagem.

O tema tem relevância para a área, a documentação está completa e o TCLE atende a todas as exigências da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.195.199

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2) Projeto de pesquisa;
- 3) Declaração de Anuência do HU;
- 4) Declaração de Anuência do NOH;
- 5) TCLE;
- 6) Folha de rosto (assinada pela Coordenadora do Curso de Odontologia).

O TCLE atende na íntegra a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1483832.pdf	21/07/2020 13:57:48		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Projeto_076_Declaracao_de_Ciencia_da_Instituicao_GEPHU.pdf	21/07/2020 13:55:09	João Paulo Schmitt Lopes	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Parecer_CEP_Joao_Paulo_Lopes_assinado.pdf	21/07/2020 13:54:35	João Paulo Schmitt Lopes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Anuencia_NOH.pdf	21/07/2020 13:52:41	João Paulo Schmitt Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/07/2020 13:44:28	João Paulo Schmitt Lopes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Joao_Paulo_Schmitt_Lopes.pdf	21/07/2020 13:43:06	João Paulo Schmitt Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	OzonioterapiaJoaoPaulo.pdf	18/06/2020 14:25:29	Aira Maria Bonfim Santos	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.195.199

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 05 de Agosto de 2020

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br