

Monise Mendes Arruda

**Necrose tecidual rara, pós-radioterapia,
tratada com Ozonioterapia e Cirurgia
Reconstrutiva: Revisão de Literatura e
Relato de Caso**

Brasília
2019

Monise Mendes Arruda

**Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com
Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de
Literatura e Relato de Caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

Co-orientador: Prof. Ms. José Henrique Gomes dos Santos Filho

Brasília
2019

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Sérgio Bruzadelli, pela oportunidade que me deu de acompanhá-lo desde os primeiros semestres do curso, por todos os ensinamentos dados, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação. Obrigada pela paciência que sempre teve e saiba que fez grande diferença na minha formação profissional.

Ao Professor Ms. José Henrique Gomes, por todas as oportunidades de aprendizado, pela realização da cirurgia do caso aqui apresentado, co-orientação do trabalho e por estar sempre disposto a ensinar, sou muito grata.

À Professora Ms. Suzeli Sampaio, por todos os ensinamentos, paciência e incentivo desde o início do curso e por ser um exemplo de profissional para mim.

À Professora Dra. Flaviana, Professora Dra. Aline Úrsula, Professor Dr. André Cortez, Professor Dr. João Milki e Érica Negrini, por tanto conhecimento e sabedoria compartilhados, pela paciência e disposição ao ensinar e por toda a confiança depositada em mim durante procedimentos clínicos, cirúrgicos e trabalhos científicos realizados juntos. Foi uma honra ter sido aluna de grandes mestres.

A todos os professores da Universidade de Brasília, que se empenham tanto em oferecer um ensino de qualidade e formação profissional sólida. À minha dupla e todos aqueles que formaram essa jornada de ensino em uma experiência enriquecedora de grande conhecimento técnico e científico.

À minha família, amigos e namorado, que me apoiam desde o início da minha jornada na Odontologia, que se alegram a cada vitória e me fortalecem a cada batalha. São minha fonte de inspiração, força e dedicação.

E por fim, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a boa execução deste trabalho.

EPIGRAFE

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível.”
(Charles Chaplin)

RESUMO

ARRUDA, Monise Mendes. Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de Literatura e Relato de Caso. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

O reparo tecidual é um processo biológico complexo que envolve ampla variedade de fatores celulares e vasculares. O cirurgião, através do refinamento da técnica, possibilita e torna previsível este reparo. Porém, em casos de pacientes que receberam tratamento radioterápico, este processo pode apresentar-se diferente do esperado, podendo apresentar endarterite obliterante, fibrosamento local, osteorradionecrose e, raramente, necrose de tecido mole. A Ozonioterapia tem alcançado destaque por apresentar efeitos fisiológicos benéficos, estímulo ao reparo tecidual e atividade antimicrobiana. Para reparação de defeitos teciduais pode ser necessária a realização de cirurgias reconstructivas. Assim, o ozônio apresenta-se como uma excelente ferramenta de estímulo à reparação tecidual prévia ao procedimento cirúrgico. O objetivo deste trabalho é relatar o tratamento de um caso raro de necrose de tecido mole em paciente, gênero feminino, 73 anos, que apresentou área extensa de necrose em pele, mucosa jugal e osteorradionecrose em região posterior de mandíbula, após tratamento oncológico. O uso do ozônio foi recomendado, a fim de propiciar um tecido com maior potencial de reparo e, posteriormente, seguiu-se ao fechamento cirúrgico da comunicação com enxerto autógeno de tecido adiposo. O tratamento proposto foi capaz de fechar satisfatoriamente o defeito e devolver à paciente função, qualidade de vida e autoestima.

ABSTRACT

ARRUDA, Monise Mendes. Rare tissue necrosis after radiotherapy, treated with ozone therapy and reconstructive surgery: literature review and case report. 2019. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Tissue repair is a complex biological process that involves a wide variety of cellular and vascular factors. The surgeon, through the refinement of the technique, makes this repair possible and predictable. However, in cases of patients who received radiotherapy treatment, this process may be different from the expected, and may present obliterating endarteritis, local fibrillation, osteoradionecrosis and, rarely, soft tissue necrosis. Ozone therapy has achieved prominence for presenting beneficial physiological effects, stimulating tissue repair and antimicrobial activity. Repair of tissue defects may require reconstructive surgery. Thus, ozone is an excellent tool for stimulating tissue regeneration prior to the surgical procedure. The aim of this paper is to report the treatment of a rare case of soft tissue necrosis in a 73-year-old female patient who presented an extensive area of skin necrosis, jugal mucosa, and osteoradionecrosis in the posterior mandible after cancer treatment. The use of ozone was recommended in order to provide a tissue with greater repair potential and, subsequently, the surgical closure of the communication with autogenous adipose tissue graft. The proposed treatment was able to satisfactorily close the defect and restore function, quality of life and self-esteem to the patient.

SUMÁRIO

| | |
|----------------------------|----|
| Artigo Científico | 15 |
| Folha de Título..... | 17 |
| Resumo | 19 |
| Abstract | 21 |
| Introdução | 23 |
| Revisão de Literatura..... | 27 |
| Relato de Caso | 31 |
| Discussão | 43 |
| Considerações Finais | 49 |
| Referências | 50 |
| Anexos | 55 |
| Normas da Revista | 55 |

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

ARRUDA, Monise Mendes; PORTO, Suzeli Sampaio; DOS SANTOS FILHO, José Henrique Gomes; MACEDO, Sérgio Bruzadelli. Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de Literatura e Relato de Caso.

Apresentado para futura submissão à revista **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**.

FOLHA DE TÍTULO

Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de Literatura e Relato de Caso

Rare tissue necrosis after radiotherapy, treated with ozone therapy and reconstructive surgery: Literature Review and Case Report

Monise Mendes Arruda¹

Suzeli Sampaio Porto²

José Henrique Gomes dos Santos Filho³

Sérgio Bruzadelli Macedo⁴

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Cirurgiã-Dentista, especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, HUB/EBSERH.

³ Cirurgião-Dentista, especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

⁴ Cirurgião Adjunto de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Universidade de Brasília.

Correspondência: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo.

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília – DF

E-mail: bruzadel@uol.com.br / Telefone: (61) 31071803

RESUMO

ARRUDA, Monise Mendes. Necrose tecidual rara, pós-radioterapia, tratada com Ozonioterapia e Cirurgia Reconstructiva: Revisão de Literatura e Relato de Caso. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

O reparo tecidual é um processo biológico complexo que envolve ampla variedade de fatores celulares e vasculares. O cirurgião, através do refinamento da técnica, possibilita e torna previsível este reparo. Porém, em casos de pacientes que receberam tratamento radioterápico, este processo pode apresentar-se diferente do esperado, podendo apresentar endarterite obliterante, fibrosamento local, osteorradionecrose e, raramente, necrose de tecido mole. A Ozonioterapia tem alcançado destaque por apresentar efeitos fisiológicos benéficos, estímulo ao reparo tecidual e atividade antimicrobiana. Para reparação de defeitos teciduais pode ser necessária a realização de cirurgias reconstructivas. Assim, o ozônio apresenta-se como uma excelente ferramenta de estímulo à reparação tecidual prévia ao procedimento cirúrgico. O objetivo deste trabalho é relatar o tratamento de um caso raro de necrose de tecido mole em paciente, gênero feminino, 73 anos, que apresentou área extensa de necrose em pele, mucosa jugal e osteorradionecrose em região posterior de mandíbula, após tratamento oncológico. O uso do ozônio foi recomendado, a fim de propiciar um tecido com maior potencial de reparo e, posteriormente, seguiu-se ao fechamento cirúrgico da comunicação com enxerto autógeno de tecido adiposo. O tratamento proposto foi capaz de fechar satisfatoriamente o defeito e devolver à paciente função, qualidade de vida e autoestima.

PALAVRAS-CHAVE

Necrose; Radioterapia; Lesões por Radiação; Ozônio; Terapia Oxidativa; Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos, Regeneração tecidual.

ABSTRACT

ARRUDA, Monise Mendes. Rare tissue necrosis after radiotherapy, treated with ozone therapy and reconstructive surgery: literature review and case report. 2019. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Tissue repair is a complex biological process that involves a wide variety of cellular and vascular factors. The surgeon, through the refinement of the technique, makes this repair possible and predictable. However, in cases of patients who received radiotherapy treatment, this process may be different from the expected, and may present obliterating endarteritis, local fibrillation, osteoradionecrosis and, rarely, soft tissue necrosis. Ozone therapy has achieved prominence for presenting beneficial physiological effects, stimulating tissue repair and antimicrobial activity. Repair of tissue defects may require reconstructive surgery. Thus, ozone is an excellent tool for stimulating tissue regeneration prior to the surgical procedure. The aim of this paper is to report the treatment of a rare case of soft tissue necrosis in a 73-year-old female patient who presented an extensive area of skin necrosis, jugal mucosa, and osteoradionecrosis in the posterior mandible after cancer treatment. The use of ozone was recommended in order to provide a tissue with greater repair potential and, subsequently, the surgical closure of the communication with autogenous adipose tissue graft. The proposed treatment was able to satisfactorily close the defect and restore function, quality of life and self-esteem to the patient.

KEYWORDS

Necrosis; Radiotherapy; Radiation Injuries; Ozone; Oxidative Therapy; Reconstructive Surgical Procedures; Tissue Regeneration.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas, também denominado de carcinoma epidermóide ou carcinoma espinocelular (CEC), se caracteriza como a lesão maligna mais comum em região de cabeça e pescoço, possui taxas crescentes de incidência, caráter agressivo, capacidade de metastatização cervical precoce, prognóstico desfavorável e elevadas taxas de mortalidade (*Thambar et al., 2019*).

Clinicamente o carcinoma de células escamosas pode apresentar-se como lesão exofítica, endofítica, leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica (*Neville et al., 2016*). Ocorre em qualquer parte da cavidade oral e os locais mais frequentemente acometidos são lábio inferior, assoalho oral e língua. Histopatologicamente, caracteriza-se por ilhas e cordões invasivos de células epiteliais escamosas malignas, apresentando extensão irregular do epitélio através da membrana basal, que adentra no tecido conjuntivo epitelial. (*Regezi et al., 2017*).

O prognóstico do carcinoma espinocelular está diretamente relacionado com o estadiamento da lesão, que é um processo usado na prática clínica para determinar a gravidade do tumor. Para os casos de câncer de boca, é utilizado o Sistema TNM, o qual leva em conta 3 fatores: T = tamanho do tumor; N = presença de metástase em linfonodo; M = presença de metástase à distância. A partir da soma dos 3 critérios, os tumores são classificados em níveis de estadiamento que variam de I a IV. Graus maiores indicam tumores mais agressivos e, conseqüentemente, pior prognóstico (*Siriwardena et al., 2018*). As opções de tratamento para o carcinoma de células escamosas englobam excisão cirúrgica com margem de segurança, esvaziamento cervical, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destas, e tem como objetivo atenuar o crescimento celular tumoral e diminuir as possibilidades de desenvolvimento de metástase (*Chi et al., 2015*).

Os tumores malignos de cabeça e pescoço respondem bem ao tratamento radioterápico que, ao empregar feixes de radiação ionizante, apresenta, como desfecho biológico, a morte celular (*Sroussi et al., 2017*). Portanto, tem a capacidade de destruir células tumorais e, indesejadamente, células normais, principalmente as células de elevada capacidade mitótica e reprodutiva, como é o caso do epitélio oral (*Brennan et al., 2017*). A radioterapia causa dano celular, mudanças vasculares, induz a proliferação de citocinas pró-inflamatórias e cascatas de radicais livres, que contribuem para o dano crônico tecidual provocado pela radiação (*Haubner et al., 2012; Brennan et al., 2017; Jacobson et al., 2017*).

A oncoterapia, para casos que acometem cabeça e pescoço, pode provocar complicações nesta região, incluindo a cavidade oral. Os efeitos adversos da terapia antineoplásica incluem mucosite, hipossalivação, xerostomia, disgeusia, cárie de radiação, osteorradionecrose, trismo e, mais raramente, necrose de tecidos moles (*Sroussi et al., 2017; Brennan et al., 2017*).

O reparo tecidual é um processo biológico complexo e pacientes com histórico de radioterapia comumente apresentam agravos e complicações que podem alterar a evolução esperada (*Nishii et al., 2019*). O tratamento aos danos biológicos induzidos pela radioterapia é limitado e não há protocolo específico relatado no meio científico. Algumas das formas de tratamento propostas na literatura e mais comumente aplicadas na rotina clínica, para as necroses tanto dos tecidos moles quanto dos ósseos, decorrentes de radioterapia são: antibioticoterapia, fototerapia, terapias antioxidantes, debridamento local e sutura, desgastes e plastias superficiais, cirurgia ressectiva com ou sem fixação e reconstrução (*Migliorati et al., 2005; Jacobson et al., 2012; Fliefel et al., 2015*). Porém, não há consenso no que tange ao protocolo, por conta da dificuldade clínica relacionada à tal patologia, diversidade de casos e resposta sistêmica do paciente (*Jawad et al., 2015*). Portanto, a abordagem clínica

deve ser guiada de acordo com a especificidade de cada caso, experiência do profissional e prognóstico do paciente.

Das técnicas citadas acima, as terapias antioxidantes têm ganhado destaque. Estas caracterizam-se pelo condicionamento tecidual por meio de um estresse oxidativo controlado, que estimula o organismo a desenvolver sistemas endógenos antioxidantes, por meio do estímulo ao crescimento do número de enzimas e aumento da resistência, estimulando mediadores imunológicos (*Macedo et al., 2002; Koca et al., 2010*). Como principais exemplos de terapias antioxidantes há a fototerapia, oxigenoterapia hiperbárica e ozonioterapia. A Ozonioterapia tem alcançado destaque por apresentar efeitos fisiológicos benéficos, facilidade de aplicação e baixo custo. O ozônio possui diferentes efeitos terapêuticos, a depender da concentração e da via de administração, tais como desinfecção de patógenos, propriedades analgésicas e de estímulo ao reparo tecidual a partir de estimulação endógena antioxidante (*Smith et al., 2015; Constanzo et al., 2015; Borges et al., 2017*).

Cirurgias reconstrutivas são frequentemente necessárias em pacientes com sequelas de tratamentos oncológicos. A reconstrução de defeitos de tecido mole pode ser realizada com rotação de retalhos mio-mucosos ou mio-cutâneos, com enxerto de tecido adiposo ou uma combinação destes (*Ramos et al., 2010*). O enxerto autógeno de tecido adiposo se apresenta como uma excelente ferramenta para substituição e reparo de tecidos, por ser não-imunogênico, sem custo e apresentar bons resultados clínicos. A técnica cirúrgica e o local doador dependem de características individuais do caso a ser tratado, com base no tamanho do defeito, na extensão das consequências pós-radioterapia, no potencial de reparo tecidual, no suprimento sanguíneo do local que receberá o enxerto e nas condições locais e sistêmicas do paciente (*Wetterau et al., 2012*).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo relatar o tratamento de um caso raro de paciente com seqüela do tipo necrose de tecido mole em face, em decorrência de

tratamento oncológico em região de cabeça e pescoço, demonstrar a mudança tecidual que a terapia com ozônio foi capaz de proporcionar, tornando a área irradiada propensa a ser submetida à tratamento cirúrgico de rotação de retalho do músculo bucinador e enxerto de tecido adiposo da região abdominal.

REVISÃO DE LITERATURA

O câncer de cabeça e pescoço possui como formas de tratamento a cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destas modalidades (*Siriwardena et al., 2018*). Faz-se importante a atuação do cirurgião dentista na equipe de atenção ao paciente oncológico, devendo atuar nos exames de rotina de pacientes, a fim de diagnosticar a lesão precocemente; atuar no preparo do paciente para a irradiação, reduzir eventuais focos de infecção bucal com a finalidade de diminuir as possibilidades de complicações decorrentes das terapias antineoplásicas; e sua atuação na reabilitação, no tratamento de complicações e restabelecimento da qualidade de vida do paciente durante e após o tratamento oncológico (*Sroussi et al., 2017; Brennan et al., 2017*).

A radioterapia é largamente utilizada como terapia primária ou adjuvante à cirurgia no tratamento de tumores, por meio da utilização da radiação ionizante. Seu mecanismo de ação se baseia ao desenvolver danos celulares e interferir no material nuclear necessário para a reprodução celular, causando, assim, a depleção de células malignas e impedindo o seu crescimento (*Jacobson et al., 2012*). O fator limitante desta terapia é a quantidade de radiação que os tecidos circunjacentes podem tolerar, pois geralmente ocasiona danos microvasculares, hipóxia, mudanças na matriz extracelular, indução à deposição anormal de colágeno e alteração nos mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α) (*Ahmed et al., 2012; Haubner et al., 2012*). Tais alterações acarretam em um baixo potencial de reparo tecidual local e os mediadores químicos supracitados perpetuam a resposta inflamatória crônica responsável pela lesão tecidual contínua (*Raz et al., 2017*).

A patogênese e desenvolvimento de necroses após terapia com radiação se dá pelo prejuízo à migração de células epiteliais necessárias à cicatrização de feridas e comprometimento do suprimento vascular local que, ao desenvolver espessamento endotelial progressivo leva à

endarterite obliterante e consequente necrose (*Lukens et al., 2014*).

Portanto, embora tenha sua efetividade conhecida no tratamento de tumores malignos, altas doses de radiação ionizante, em áreas da cavidade oral como maxila, mandíbula e glândulas salivares podem ocasionar efeitos colaterais indesejados, como: sensibilidade, diminuição do fluxo salivar, descamação epitelial, mucosite, cárie de radiação, fibrose, danos vasculares, ulceração epitelial e até necrose (*Sroussi et al., 2019*). A necrose de tecido mole é considerada rara e foi relatada, em poucos estudos, como efeito tardio consequente da radioterapia (*Haubner et al., 2012; Jawad et al., 2015; Brennan et al., 2017*).

Na pele, o estrato epidérmico basal, onde as células se dividem, é o local mais acometido e onde possui maior índice de apoptose induzida por radiação, o que explica em parte o impacto negativo e atraso na cicatrização de feridas em áreas que receberam esta terapia (*Sroussi, 2017; Ahmed, 2012*). Alterações fibroblásticas são relatadas após terapia com radiação (*Haubner et al., 2012*). Os fibroblastos são responsáveis pela secreção de colágeno e componentes da matriz extracelular. Assim, a expressão desregulada do colágeno, mediada por fatores de transcrição alterados após irradiação, explicam a remodelação tecidual anormal e prejuízos em curto e longo prazo (*Jacobson et al., 2017*).

Frequentemente áreas necróticas, tanto de tecido mole quanto ósseo, apresentam colonização bacteriana e consequente infecção. A antibioticoterapia tem sido útil para debelar infecção ativa e, com a diminuição da população microbiana, o tecido apresenta melhor potencial de reparo e remissão de sinais e sintomas da infecção (*Migliorati et al., 2005*). O debridamento local, curetagem, excisão cirúrgica de áreas necróticas e fechamento da ferida após a remoção de tecido desvitalizado foram os tratamentos mais relatados na literatura científica (*Migliorati et al., 2005; Koca et al., 2010; Fliefel et al., 2015*).

O ozônio apresenta-se como uma opção terapêutica para danos advindos da terapia com radiação. A ozonioterapia, empregada em várias situações patológicas, demonstra efetividade desde o tratamento de infecções, agindo como bactericida, até a capacidade de bioestimular tecidos, aumentando seu potencial de reparo, a depender da concentração utilizada e frequência de aplicação (Bocci *et al.*, 1999; Bocci *et al.*, 2006; Koca *et al.*, 2010). Apresenta-se, também, como um produto acessível, de baixo custo e de facilidade aplicação (Ferreira *et al.*, 2013). O primeiro relato de utilização de ozônio para fins terapêuticos ocorreu na I Guerra Mundial, para tratamento de fistulas, fraturas ósseas supuradas, abscessos e queimaduras em soldados. Com o passar do tempo, evolução científica e melhor compreensão das suas aplicações e propriedades, a utilização do ozônio de forma terapêutica tem aumentado sistematicamente (Smith *et al.*, 2015)

O gás ozônio é produzido pela reorganização de átomos de oxigênio, através da seguinte reação: $3\text{O}_2 + 68,400 \text{ cal} = 2\text{O}_3$. A produção é realizada por um gerador, que fornece uma descarga elétrica (5 a 13 mV) no oxigênio puro, transformando-o em ozônio. Por ser extremamente instável, ele retorna à sua forma molecular de oxigênio com facilidade, liberando energia na forma de potencial oxidativo. Este potencial oxidativo, em altas concentrações, apresenta ação bactericida e, em baixas concentrações, potencial bioestimulante (Macedo *et al.*, 2002; Bocci *et al.*, 2009).

O ozônio pode ser utilizado de forma tópica, intra-dérmica, intra-óssea e sistêmica. Nas formas supracitadas, possui a capacidade de aumentar a oxigenação tecidual, aumentar a resposta imune via citocinas, aumentar as enzimas anti-oxidantes e modular a resposta inflamatória (Bocci *et al.*, 2006). Seu potencial biológico de estímulo ao reparo tecidual e ação antioxidante devem-se à sua ação de aumento da atividade mitocondrial e biossintética (Constanzo *et al.*, 2015).

Além disso, é um indutor de neovascularização e proliferação tecidual, pois possui o potencial de influenciar no aumento da expressão de fatores de crescimento e no aumento da migração fibroblástica (*Cardoso et al., 2000; Macedo et al., 2005; Bocci et al., 2006; Borges et al., 2017*). Portanto, o ozônio apresenta-se como uma excelente ferramenta para a prática clínica, tendo em vista suas propriedades biológicas. Assim, foi aplicado no caso clínico a seguir, com o objetivo de bioestimulação local para preparo prévio à cirurgia.

Defeitos teciduais, deficiência de volume em tecidos moles, lesões cutâneas e sítios anatômicos ausentes de origem congênita, traumática ou decorrente de tratamentos oncológicos, podem ser tratados com cirurgias reconstrutivas. Retalhos mio-mucosos apresentam excelentes resultados quando aplicados levando-se em consideração a qualidade da vascularização e tamanho do retalho, qualidade dos tecidos ao redor do pedículo, tamanho e local do defeito. Rotação de retalho do músculo bucinador é uma opção versátil para tratamento de sequelas do complexo maxilo-facial (*Wetterau et al., 2012*).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 73 anos, fumante durante 60 anos, foi diagnosticada com carcinoma espinocelular em mandíbula, em região retromolar direita. A paciente foi submetida à quimioterapia e radioterapia para tratamento do seu quadro. Durante seu tratamento radioterápico, a dose de radiação aplicada foi 45 Gy ao total, e após dois anos do início do tratamento oncológico a paciente se caracterizava pelo fator TNM como “T1N4Mx” e encontrava-se em cuidados paliativos.

A paciente compareceu ao Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário de Brasília, queixando-se de quadro álgico, impossibilidade de se alimentar e de conviver socialmente. Clinicamente, apresentava grande abertura que transfixava o músculo bucinador (Figura 1), onde havia exposição da mucosa oral, o rebordo gengival e língua, somada a áreas de fibrose, escassez tecidual, osteorradionecrose e invasão tumoral em mandíbula direita (Figura 2) e paralisia facial periférica com lagoftalmo.



Figura 1 – Defeito tecidual transfixante do músculo bucinador, do lado direito, deixando exposta a mucosa oral, o rebordo gengival e língua.

A paciente encontrava-se debilitada, com dificuldade de alimentação, fazendo uso de sonda nasoenteral. Além disso, apresentava deficiência na fonação. Devido à deficiência de vascularização e à dificuldade do reparo tecidual, tanto de tecido mole, quanto do tecido ósseo mandibular exposto em decorrência de necrose, a terapêutica proposta ao caso foi aplicação de ozônio. Assim, propiciou-se um tecido com maior potencial de reparo e aspecto clínico de normalidade, com acentuada diminuição do tamanho da lesão. Posteriormente seguiu-se ao procedimento cirúrgico para fechamento da ferida com rotação de retalho do músculo bucinador e preenchimento com enxerto autógeno de tecido adiposo da região abdominal.



Figura 2 – Osso mandibular exposto, com áreas necróticas.

A equipe odontológica juntamente com a oncológica, fizeram a análise do risco do procedimento cirúrgico para a paciente, em função da idade e de suas condições sistêmicas e, durante isso, aplicações de ozônio foram realizadas semanalmente, na forma de gás, água e óleo ozonizados.

Foi utilizada água bidestilada estéril, submetida ao borbulhamento do gás ozônio por 7 minutos em uma concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$ no gerador*, resultando em uma concentração na água de aproximadamente 8 $\mu\text{g/mL}$. Em seguida a água era aplicada na área afetada, intra e extraoralmente, sob a forma de irrigação. O gás foi aplicado via intradérmica, perilesional, na concentração de 7 $\mu\text{g/mL}$, com o objetivo de bioestimulação. O óleo ozonizado era aplicado ao final, com o objetivo de proteger a área e oferecer substantividade para permitir efeito prolongado das propriedades benéficas do ozônio. Foi utilizado óleo de girassol ozonizado, com Índice de Peróxido em torno de 600 meQ.

* Foram utilizadas 2 marcas comerciais de geradores de ozônio: Ozone&Life e Philozon.

Assim, após a quarta sessão, notou-se a eliminação de infecção local, uma vez que não havia mais supuração (Figuras 3A e 3B). As aplicações de ozônio continuaram, por 9 meses, com o objetivo de bioestimulação (Figura 4, 5 e 6). Houve redução significativa do tamanho da comunicação em resultado à bioestimulação (Figuras 7, 8A e 8B).



Figuras 3A e 3B – Eliminação da infecção após a quarta sessão de terapia com ozônio.



Figura 4 – Imagem demonstra aumento da vascularização local, que era inexistente na sessão inicial.



Figura 5 – Aplicação de ozônio (gás) para bioestimulação.



Figura 6- Aplicação de ozônio (gás) para bioestimulação.



Figura 7 – Diminuição significativa da comunicação após 7 meses de aplicações de ozônio.



Figuras 8A e 8B - Comparação do mês 0 e mês 9 de terapia com ozônio.

O preparo da paciente para submeter-se ao procedimento cirúrgico durou 9 meses em função do risco cirúrgico e condições sistêmicas da paciente, como janela de quimioterapia, uso de anticoagulante e exames pré-

operatórios. Desta forma, a terapêutica com o ozônio foi feita durante esse preparo, com aplicações semanais. Houve, assim, o aumento da vascularização tecidual e a área apresentava adequada a submeter-se ao procedimento cirúrgico.

A abordagem cirúrgica concentrou-se em preparar a área com debridamento local, rotação de um retalho do músculo bucinador para oclusão da fístula, inserção de enxerto autógeno de tecido adiposo da região abdominal entre o plano muscular e dérmico e sutura por planos (plano mucoso, plano muscular e plano dérmico). O uso do enxerto de tecido adiposo teve como objetivo proporcionar volume tecidual para oclusão definitiva de comunicação e melhora da estética, pois havia grande atrofia tecidual local.

A cirurgia foi realizada em centro cirúrgico, sob anestesia geral, intubação nasotraqueal, com duração de aproximadamente 3 horas e sem perda sanguínea significativa. Após a indução anestésica, foi feita a antisepsia intra e extraoral, demarcação da região a ser incisada com azul de metileno, infiltração de 4ml de lidocaína com vasoconstritor (Figura 9), incisão e debridamento de fístula, divulsão por planos (Figura 10), rotação de retalho do músculo bucinador (Figura 11), sutura com fio absorvível 4-0 (Figura 12), aposição de enxerto de tecido adiposo da região abdominal (Figura 13), síntese com nylon 4-0 com adequada coaptação das margens (Figura 14) e aplicação de colagenase com confecção de curativo utilizando micropore estéril. Foi receitado antibiótico, anti-inflamatório e analgésico e remoção das suturas em 14 dias após a cirurgia.



Figura 9 – Área a ser incisa demarcada com azul de metileno. Infiltração anestésica.



Figura 10 – Região tratada com Ozonioterapia, após divulsão por planos.



Figura 11 – Rotação de retalho do músculo bucinador.

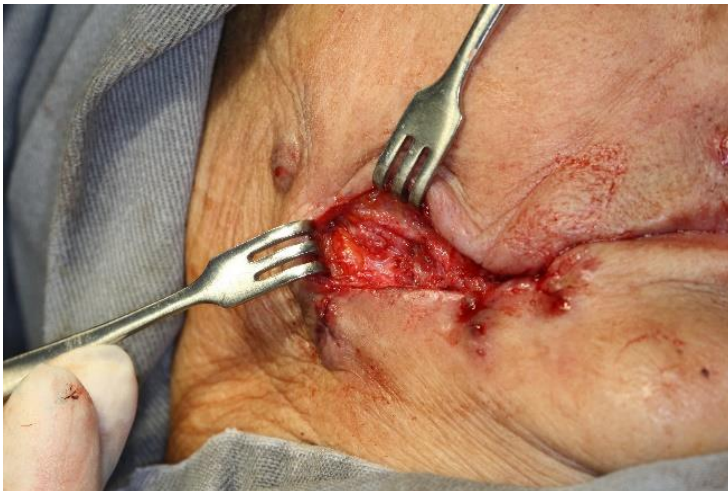


Figura 12- Após sutura do músculo bucinador.



Figura 13 – Aposição de enxerto de tecido adiposo da região abdominal.



Figura 14 – Síntese, aspecto final da lesão, após conclusão do procedimento cirúrgico.

O acompanhamento clínico da paciente demonstrou fechamento satisfatório da ferida após tratamento proposto (Figura 15). Devida atenção foi dada no pós-operatório para evitar a deiscência da ferida e reabertura. Após 8 meses, a paciente demonstrou estar satisfeita com o tratamento e houve melhora significativa na fonação, mastigação e influência positiva em sua convivência social e qualidade de vida.



Figura 15 – Pós-operatório de 8 meses, mostrando oclusão satisfatória da ferida.

DISCUSSÃO

No caso relatado, a paciente apresentou lesão necrótica causada pelo tratamento radioterápico, que foi proposto como terapêutica para seu carcinoma espinocelular. A necrose de tecido mole é rara e uma abordagem cirúrgica inicial, neste caso, apresentaria riscos de reabertura e exposição tecidual, devido à escassez de tecido saudável (*Lukens et al., 2014*). Portanto, foi feito o uso terapêutico do ozônio com o objetivo de bioestimulação local para preparo prévio à cirurgia.

O ozônio se apresenta como uma excelente ferramenta terapêutica para uma variedade de casos em odontologia (*Ferreira et al., 2013*). A terapia com ozônio, no caso apresentado, foi eficaz na eliminação da infecção de área necrótica e proporcionou a redução significativa da comunicação extra-oral. A associação da terapia com ozônio e a cirurgia reconstrutiva de rotação de retalho do músculo bucinador e enxertia de tecido adiposo foram resolutivos no caso. Portanto, pode-se considerar esta opção terapêutica para casos similares, devido ao baixo custo e resultado positivo apresentado.

Durante o processo de cicatrização, são necessários uma sequência de eventos e mecanismos celulares, que incluem interação de queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, além da regulação desse mecanismo de cicatrização por citocinas, fatores de crescimento e seus receptores celulares (*Haubner et al., 2012*).

A radioterapia provoca alterações teciduais significativas, como hipovascularização, hipóxia e hipocelularidade, com conseqüentes modificações fisiológicas e estruturais (*Jawad et al., 2015*). Além disso, possui o potencial de afetar inúmeros fatores de crescimento envolvidos nas diferentes fases da cicatrização (inflamação, proliferação e remodelação) (*Haubner et al., 2012*). Um estudo investigou a patogênese do dano celular provocado pela radiação em pele de porcos e concluiu que ocorre

apoptose de células dérmicas, corroborando para o efeito clínico apresentado no relato de caso supracitado, como é possível observar na figura 1 (*Ahmed et al., 2012*).

Fibroblastos presentes em áreas irradiadas apresentam menores taxas de replicação e desaceleram as taxas de crescimento, o que sugere haver danos intrínsecos e permanentes a essas células, que possuem papel importante no processo de cicatrização de feridas (*De Amicis, 2015*).

Tendo em vista os mecanismos pelos quais a irradiação prejudica a reparação tecidual local, o objetivo da ozonioterapia prévia ao fechamento cirúrgico da fistula foi promover neoangiogênese (como pode-se observar na figura 4) e favorecer o ambiente cirúrgico com maior potencial de reparo, a fim de obter o sucesso do fechamento cirúrgico da fistula. Com isso, o resultado foi a obtenção de um tecido sem infecção e, ainda, redução significativa do tamanho da lesão.

A ozonioterapia tem sido estudada há mais de um século na área da saúde e, segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia, tem se mostrado efetiva pois possui efeitos de modulação do estresse oxidativo biológico, ação germicida, influi na síntese e liberação de eicosanoides, modula a inflamação, regula o metabolismo e a reologia e incrementa o metabolismo do oxigênio e, assim, alcança o sucesso da terapêutica de vários quadros patológicos tanto sistêmicos quanto envolvendo o complexo maxilo-facial (*Macedo et al., 2002; Macedo et al., 2005; Bocci et al., 2006; Kim et al., 2009; Ferreira et al., 2013*).

A atividade antimicrobiana do ozônio se dá por meio da interrupção da integridade da parede celular, após oxidação de seus fosfolipídios e das lipoproteínas estruturais (*Ferreira et al., 2013*). Nota-se, no caso clínico apresentado, a redução do quadro infeccioso e redução de supuração, sendo possível associar isto à ação antimicrobiana do ozônio. Sua ação de estimular o metabolismo celular se deve ao fato de aumentar a taxa de glicólise nos glóbulos vermelhos, o que estimula uma reação em cascata, culminando em aumento da

liberação de oxigênio aos tecidos, reduzindo a hipóxia e colaborando positivamente em quadros de necroses (Bocci et al., 2006; Kim et al., 2009; Koca et al., 2010).

Um estudo in vitro investigou a resposta celular, do ponto de vista citoquímico e imunohistoquímico, após aplicação de baixas concentrações de ozônio e os múltiplos efeitos como estímulo à produção de ATP por meio de estimulação mitocondrial e aumento da carboxilação oxidativa do piruvato foram constatados e podem explicar o potencial terapêutico regenerativo do ozônio, o que foi possível observar a partir da redução significativa da comunicação apresentada pela paciente (Constanzo et al., 2015).

Além disso, o ozônio é capaz de estimular a produção de enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, que atuam limpando (scavenger) os radicais livres do organismo e diminuem as chances de dano tecidual, protegendo as células. É capaz, ainda, de gerar uma cascata de reação imunológica e, conseqüentemente, melhorar a resposta imune do paciente. Isso se deve ao fato de aumentar a produção de interferon e gerar liberação de fator de necrose tumoral e interleucina-2 (Smith et al., 2015), sendo capaz de estimular efetivamente a atividade de defesa do paciente (Elvis et al., 2011; Kontorschikova et al., 2018).

A terapia com ozônio, ao causar um pequeno estresse oxidativo, é capaz de desencadear mecanismos bioquímicos específicos, que resulta na produção a curto prazo de espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio, e a produção a longo prazo de produtos de oxidação lipídica (LOPs), que induzem estresse oxidativo controlado. Esse estímulo oxidativo atua ativando o sistema endógeno, levando-o à produção de produtos antioxidantes significativamente importantes para a bioestimulação tecidual (Bocci et al., 2009; Jawad et al., 2015).

Portanto, o ozônio, ao ativar enzimas antioxidantes, é capaz de modular a inflamação local e aumentar a resposta imune via citocinas. Nota-se, também, o aumento de fatores

de crescimento que, juntos ao oxigênio oferecido ao organismo, possuem benefícios de reduzirem a isquemia e aumentarem o reparo (Bocci *et al.*, 1999), o que foi observado no presente caso clínico, pela diminuição significativa do tamanho da ferida apresentada pela paciente (Figuras 9 e 10).

A fase proliferativa da inflamação tecidual é caracterizada por formação de tecido de granulação, re-epitelização e neovascularização. Essa fase é regulada por fatores de crescimento, como FGF (fator de crescimento fibroblástico) TGF- β (fator de crescimento transformador beta), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), EGF (fator de crescimento epidérmico) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) (Haubner *et al.*, 2012). Há estudos que demonstram a efetividade do ozônio na indução desses fatores de crescimento e consequente influência na proliferação e cicatrização tecidual, como um estudo que demonstrou o aumento da expressão dos fatores de crescimento PDGF, TGF- β e VEGF, além da aceleração no reparo tecidual cutâneo, a proliferação de fibroblastos e o aumento na síntese de colágeno em porcos após a aplicação tópica de ozônio (Macedo *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2009; Bocci *et al.*, 2009). Portanto, possui indicação terapêutica para estímulo do reparo tecidual de áreas irradiadas, principalmente para o caso clínico supracitado, onde havia necessidade de reparo tecidual epitelial.

Todos os processos bioquímicos supracitados, além de diminuir o tamanho da lesão, prepararam o local para o procedimento cirúrgico. Abordagens cirúrgicas em áreas com histórico de radioterapia podem ser desafiadoras. É necessário, quando possível, realizar o fechamento da ferida por primeira intenção, a fim de evitar deiscência, exposição, reabertura e recidiva de necrose (Raz *et al.*, 2017).

No caso apresentado, poderiam ser realizados retalhos mio-cutâneos pediculados para fechamento cirúrgico da fístula e reparo da deformidade de região facial, porém, retalhos mio-cutâneos pediculados de região cervical podem ser mais traumáticos, ocasionam maior morbidade para a

paciente e apresentam maior impacto estético, quando comparado ao que foi proposto no presente relato. Além disso, a área apresentava-se inicialmente infeccionada, com características de fibrose e com pouca vascularização local, fatores que influenciariam negativamente no sucesso da terapêutica (Lukens et al., 2014). Assim, a terapia com ozônio mostrou-se indicada para o caso clínico, estando de acordo com a literatura específica (Bocci et al., 2006; Kim et al., 2009; Koca et al., 2010; Jawad et al., 2015).

A rotação de retalho do músculo bucinador é amplamente utilizada em cirurgias maxilofaciais para reparo de áreas com sequelas de cirurgias ressectivas, de defeitos congênitos ou adquiridos e outras sequelas. Deve-se dar atenção ao Ducto de Stenon, à artéria bucal e ao nervo facial, quando se realiza tal técnica (Remangeon et al., 2017). No presente caso, a paciente possuía sequelas extensas abrangendo tais estruturas anatômicas e o retalho realizado foi de médio diâmetro, capaz de ocluir a comunicação sem impacto estético negativo na área de rotação do retalho.

Retalhos miomucosos do músculo bucinador apresentam confiabilidade devido à estabilidade anatômica de seu pedículo, sua facilidade de aplicação sem a necessidade de microcirurgia vascular e sua possibilidade de rotação, que permite a aplicabilidade em defeitos de diferentes topologias em cavidade oral e/ou orofaringe (Remangeon et al., 2017).

O tecido adiposo enxertado foi importante para a diminuição da depressão em função da atrofia local, para suporte estrutural, prevenção de deiscência e reabertura do defeito. Este enxerto de tecido adiposo possibilitou menor trauma em comparação à rotação de grandes retalhos mio-cutâneos pediculados e foi bem-sucedido no preenchimento da comunicação. Para reconstrução de defeitos maxilo-faciais, enxertos de tecido adiposo da região abdominal mostraram melhores resultados, quando comparados a enxerto de tecido adiposo utilizando a bola de bichat, segundo um ensaio clínico randomizado (Mohammad, 2019).

Evidências apontam que a inserção de enxerto autólogo de tecido adiposo na camada subdérmica em regiões faciais demonstram mudanças significativas, sendo capaz de preencher áreas e apresentar resultado satisfatório (Wetterau *et al.*, 2012; Kruglikov *et al.*, 2016). Os adipócitos estão imersos em uma matriz extracelular de uma estrutura contendo diferentes tipos de colágeno, ácido hialurônico e água, o que proporciona, para este tipo de tecido, um bom módulo de elasticidade, capacidade de influenciar no reparo tecidual e indicação para a área facial (Mohammad, 2019).

A literatura científica relata que o tecido adiposo possui valor inquestionável para preenchimento e restauração de volume, regeneração de sítios anatômicos perdidos e restabelecimento da harmonia tecidual facial (Wetterau *et al.*, 2012; Kruglikov *et al.*, 2016). Porém, possui a desvantagem de apresentar reabsorção, ao exibir taxas altamente variáveis, entre 20 e 90% (Mohammad, 2019). No presente caso, foi possível notar que o enxerto apresentou extensa reabsorção (Figura 18), porém sem reabertura da ferida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ozonioterapia apresentou resultados altamente relevantes no presente caso clínico, sendo capaz de debelar a infecção inicial e reduzir significativamente a extensão da comunicação extrabucal, além de garantir um tecido mais saudável para o fechamento cirúrgico da ferida.

A rotação de retalho do músculo bucinador, associado ao enxerto autógeno de tecido adiposo, foram capazes de ocluir e proporcionar quantidade tecidual necessária para o fechamento satisfatório da fístula. A escolha de terapêutica para casos semelhantes deve ser individualizada com base no tamanho do defeito, na extensão das consequências pós radioterapia e nas condições locais e sistêmicas do paciente.

A associação do tratamento com ozônio e a cirurgia reconstrutiva mostrou-se benéfica no caso clínico e foi capaz de devolver à paciente função, qualidade de vida e autoestima.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, Emad A. et al. Persistent DNA damage after high dose in vivo gamma exposure of minipig skin. *PloS one*, v. 7, n. 6, p. e39521, 2012.
2. BOCCI, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?. *British journal of biomedical science*, v. 56, n. 4, p. 270, 1999.
3. BOCCI, Velio Alvaro. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, v. 37, n. 4, p. 425-435, 2006.
4. BOCCI, Velio et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal research reviews*, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009.
5. BORGES, Gabriel Álvares et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 45, n. 3, p. 364-370, 2017.
6. BRENNAN, Michael T. et al. Dental disease before radiotherapy in patients with head and neck cancer: Clinical Registry of Dental Outcomes in Head and Neck Cancer Patients. *The Journal of the American Dental Association*, v. 148, n. 12, p. 868-877, 2017.
7. CARDOSO, C. C.; MACEDO, S. B. Action of ozonized water in preclinical inflammatory models. *Pharmacological research*, v. 42, n. 1, p. 51-54, 2000.
8. CHI, Angela C.; DAY, Terry A.; NEVILLE, Brad W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 65, n. 5, p. 401-421, 2015.
9. COSTANZO, M. et al. Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. *Europeans Journal of Histochemistry*, v. 56, n. 2, 2015.

10. DE AMICIS, Andrea et al. Biological effects of in vitro THz radiation exposure in human foetal fibroblasts. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 793, p. 150-160, 2015.
11. ELVIS, A. M.; EKTA, J. S. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, v. 2, n. 1, p. 66, 2011.
12. FERREIRA S. et al. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica de Araçatuba*, 2013.
13. FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015.
14. HAUBNER, Frank et al. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiation Oncology*, v. 7, n. 1, p. 162, 2012.
15. JACOBSON, Lia K. et al. Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment. *JPRAS Open*, v. 13, p. 92-105, 2017.
16. JAWAD H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part1. *Br Dent J*, 2015.
17. KIM, Hee Su et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*, v. 24, n. 3, p. 368-374, 2009.
18. KOCA, Kenan et al. Effect of preconditioned hyperbaric oxygen and ozone on ischemia-reperfusion induced tourniquet in skeletal bone of rats. *Journal of Surgical Research*, v. 164, n. 1, p. e83-e89, 2010.
19. KONTORSCHIKOVA, E. et al. Ozonotherapy in Treatment of Oncological Patients. *Ozone Therapy Global Journal*, v. 7, n. 1, p. 39-50, 2017.

20. KRUGLIKOV, Ilja et al. The facial adipose tissue: a revision. *Facial Plastic Surgery*, v. 32, n. 06, p. 671-682, 2016.
21. LUKENS, J. Nicholas et al. Late consequential surgical bed soft tissue necrosis in advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas treated with transoral robotic surgery and postoperative radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 89, n. 5, p. 981-988, 2014.
22. MACEDO SB, Cardoso CC, Mayrink AS, et al. Mandible ozone therapy for osteomyelitis: literature review and case report. *International Journal on Drugs and Therapy*, 2002.
23. MACEDO, S. B.; CARDOSO, C. C. The use of ozone in Dentistry. 16^o Campinas International Conclave, v. 115, 2005.
24. MIGLIORATI, Cesar A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.
25. MOHAMMAD, S. Abdominal dermis fat graft vs. buccal pad of fat graft in oral submucousfibrosis: a random clinicaltrial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 48, p. 56, 2019.
26. NEVILLE, Brad. *Patologia oral e maxilofacial*. Elsevier Brasil, 2016.
27. NISHII, Mika et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Supportive Care in Cancer*, p. 1-7, 2019.
28. RAMOS, Gyl Henrique A. et al. Oral cancer surgery and oral cutaneous fistulas: risk factors. *Revista do*

Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 37, n. 2, p. 086-091, 2010.

29. RAZ, DJ. et al. Surgical management of the radiated chest wall and its complications. *Thoracic surgery clinics*, v. 27, n. 2, p. 171-179, 2017.
30. REGEZI, j. et al., *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. 6ª edição. Elsevier, 2012.
31. REMANGEON, F. et al. The posterior-based buccinator myomucosal flap (Bozola's flap). *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, v. 134, n. 1, p. 59-62, 2017.
32. SIRIWARDENA, Samadarani et al. Invasion-related factors as potential diagnostic and therapeutic targets in oral squamous cell carcinoma—a review. *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 5, p. 1462, 2018.
33. SMITH, Aaron J. et al. Ozone Therapy: a critical physiological and diverse clinical evaluation with regard to immune modulation, anti-infectious properties, anti-cancer potential, and impact on antioxidant enzymes. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, v. 5, n. 03, p. 37, 2015.
34. SROUSSI, Herve Y. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*, v. 6, n. 12, p. 2918-2931, 2017.
35. THAMBAR, S. et al. The role of liquid biopsy in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 48, p. 84-85, 2019.

36. WETTERAU, Meredith et al. Autologous fat grafting and facial reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 23, n. 1, p. 315-318, 2012.

NORMAS DA REVISTA

The *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* publishes articles covering all aspects of **surgery** of the **head, face** and **jaw**.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- Title page
- Summary and keywords
- Text
- Acknowledgements and conflict of interest statement
- List of references
- Tables
- Captions to illustrations.

Headings within the text should be appropriate to the nature of the paper. In general those for experimental papers should follow the usual conventions (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusion). Other papers can be subdivided as the author desires: the use of headings enhances readability. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters in the centre of the page and underlined; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin and underlined.

Do not use he, his etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient, etc. Avoid inelegant alternatives such as he/she. Patients should not be automatically designated as she, and doctors as he.

Proprietary names of drugs, instruments, etc should be indicated by the use of initial capital letters and should include the town and country of their manufacture. Papers should be typed in double spacing with a margin of at least 3 cm all round.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Please also include any sources of support in the form of grants.

Summary

This should consist of not more than 200 words and summarize the contents of the article.

Keywords

Immediately after the summary, provide a minimum of 3 and maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Terms from the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used (see <http://www.nih.nlm.gov>).

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Photographs and radiographs should be submitted as clear, lightly contrasting black and white images. Photomicrographs should have a magnification and details of staining techniques shown. The final size of photographs will be: (a) single column width (80 mm), (b) double column width (167 mm), (c) somewhere between these sizes and centred on the page. Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures. Where illustrations include recognisable individuals, living or dead, great care must be taken to ensure that consent for publication has been given. In cases where consent has not been obtained and recognisable features may appear, it will be necessary to mask the eyes or otherwise render the individual officially unrecognisable.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also

present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference style

The accuracy of references is the responsibility of the author. The journal follows the `author-date system of citation. Give the author's name (in italics), followed by the year of the publication, e.g. (Gundlach, 2006). If two authors, name both (e.g. Muller and Schulze, 1960); if more than two authors, give the name of the first author followed by `et al. (Shaw et al., 2001) If the same author(s) is referred to in text with more than one publication in same year, a lower case letter should be added to the year (e.g. Meier 1970a, 1970b.). The same letter must be added to the year in the corresponding entry in the reference list. When several publications are cited one after the other, begin with the oldest and end with the most recent (not in alphabetical order).

List all references alphabetically at the end of the paper, on a separate page. All authors or groups of authors cited in the article must appear in the list of references and vice versa. For each reference, list all authors, full title of paper, journal name (abbreviated according to Index Medicus, see <http://www.nih.nlm.gov>), volume, first and last page numbers, year of publication.