

Ângela Maria dos Santos Azevedo

Enquadramento da Osteorradionecrose na consulta de Medicina Dentária



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Ângela Maria dos Santos Azevedo

Enquadramento da Osteorradionecrose na consulta de Medicina Dentária



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Autor: Ângela Maria dos Santos Azevedo

Título do trabalho: "Enquadramento da Osteorradionecrose na consulta de Medicina Dentária"

Atesto a originalidade do trabalho

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária sob a orientação do Professor
Jorge Pereira”

Resumo

A Osteorradionecrose constitui um dos mais graves efeitos secundários decorrentes da radioterapia na região da cabeça e pescoço. Esta dissertação destaca os principais efeitos secundários resultante do tratamento radioterapêutico, bem como os protocolos de actuação que o Médico Dentista deve adoptar antes, durante e após a terapia anti-neoplásica. De igual modo, nesta dissertação são apresentadas e discutidas as formas de prevenção desta patologia, os factores etiológicos que levam ao seu desenvolvimento e os principais sinais e sintomas que constituem o seu quadro clínico e radiográfico. Aborda ainda os tratamentos convencionais da Osteorradionecrose, os protocolos de actuação do Médico Dentista face a pacientes que se apresentem com esta patologia, enfatizando a importância do mesmo na sua prevenção.

Abstract

Osteoradionecrosis is one of the most serious adverse effects of head and neck radiotherapy. This dissertation focuses the main side effects resulting of radiotherapeutic treatment, as well as the protocols that the dentist should take before, during and after anti-neoplastic therapy. Similarly, in this dissertation are presented and discussed ways to prevent this pathology, the etiological factors that lead to its development and the main signs and symptoms that make up its clinical and radiographic picture. In addition, it highlights the conventional treatments of Osteoradionecrosis, the protocols used on patients who present this pathology, while emphasizing the importance of the dentist in its prevention.

Dedicatória

Aos meu pais

Porque não há palavras para descrever todo o apoio, esforço, amor e dedicação que me deram ao longo destes anos de educação e formação...

Porque são o meu pilar e tudo o que tenho e sou lhes devo também a eles...

Aos meus familiares

Pela alegria, preocupação, apoio e força que me dão sempre que estão comigo...

Ao meu afilhado Hélder

Pelos momentos de brincadeira, ternura e carinho...

Aos meus irmãos Erasmus

Porque me mostraram o quão enriquecedor é partilhar experiências e conhecer diferentes pessoas, culturas, modos de vida...

Porque me ajudaram a dar um importantíssimo passo na minha vida e evoluir na pessoa que hoje sou...mais concretizada

Por todos os momentos de companheirismo, diversão, entre-ajuda, partilha...

Aos meus Amigos

Alguns deles que me acompanham desde sempre, outros que o são mais recentemente...a eles lhes dedico também esta monografia por todos os dias me fazerem sorrir, acreditarem em mim, e lutarem comigo contra as adversidades que surgem...

Porque sem eles, a vida não faria sentido...não teria a mesma cor e não seria tão especial...

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Jorge Pereira, pela ajuda e partilha de saber com que contribuiu para esta dissertação.

A todos os docentes que, de uma forma geral, transmitiram da melhor forma o seu saber e contribuíram para a minha formação.

Às minhas amigas: Sara Ribeiro, Filipa Amaral, Filipa Mendes e Patrícia Mota que constituíram também um pilar para a minha vida académica e pessoal. Um muito obrigado por toda a amizade, ajuda, carinho, companheirismo e alegria com que me brindam diariamente.

A todos os colegas e restantes amigos do ambiente académico que de uma forma ou outra, ao longo destes 5 anos, me proporcionam bons e inesquecíveis momentos e me ajudaram a chegar até aqui, através da sua amizade e conhecimento.

Ao corpo não docente da faculdade, em particular da secretaria geral, secretaria das clínicas pedagógicas, da esterilização, do bar e aos contínuos que sempre se empenharam em me ajudar a encontrar as melhores soluções para os problemas de cariz académico e permitiram sempre um bom ambiente de trabalho.

O meu sincero Obrigado a todos eles...

Índice Geral

Índice de Tabelas	i
Índice de Esquemas	ii
Abreviaturas e Siglas	iii
I - Introdução	1
II - Materiais e Métodos	3
III - Desenvolvimento.....	5
1 - Radioterapia aplicada à Medicina Dentária	5
2 – Cuidados orais em pacientes submetidos a radioterapia	11
2.1 – Cuidados orais pré-radioterapêuticos	11
2.1.1 - Critérios para exodontias pré-radioterapêuticas.....	13
2.2 – Cuidados orais durante a radioterapia	14
2.3 – Cuidados orais pós-radioterapêuticos.....	15
3 - Enquadramento da Osteorradiocrose na consulta de Medicina Dentária	16
3.1 - Histo e Fisiopatologia da Osteorradiocrose	16
3.2 - Diagnóstico da Osteorradiocrose	23
3.3 - Classificação da Osteorradiocrose segundo o Grau/Estadio	25
3.4 - Factores de risco associados ao desenvolvimento da Osteorradiocrose.....	28
3.5 - Tratamento da Osteorradiocrose	33
3.6 - Prevenção da Osteorradiocrose	48
IV - Conclusão.....	50
V - Referências bibliográficas	52

Índice de Tabelas

Tabela nº1 – Sequência histopatológica do desenvolvimento da Osteorradição ...	20
Tabela nº2 – Estadiamento da Osteorradição segundo Notani <i>et al.</i> 2003	25
Tabela nº3 – Estadiamento da Osteorradição segundo Støre & Boysoen, 2000....	25
Tabela nº4 – Estadiamento da Osteorradição segundo Epstein <i>et al.</i> 1997	26
Tabela nº5 – Estadiamento da Osteorradição segundo Glanzmann & Grätz, 1995.	26
Tabela nº6 – Estadiamento da Osteorradição segundo Marx, 1983	27
Tabela nº 7 – Factores de risco da Osteorradição associados ao Tratamento, Paciente e Tumor	28
Tabela nº8 – Técnicas inovadoras no tratamento da Osteorradição	43

Índice de Esquemas

Esquema nº1 – Protocolo proposto por Marx, 1983 para o tratamento da Osteorradiocrose	34
---	----

Abreviaturas e Siglas

3D-CRT – do inglês *Three-dimensional conformal radiotherapy* (Radioterapia tridimensional conformacional)

AINES – Anti-inflamatórios não esteróides

bFCF – do inglês *fibroblast growth factor* (factor de crescimento fibroblástico)

BFP – do inglês *Buccal fat pad flap* (retalho de corpo adiposo bucal)

BMI – do inglês *body mass index* (índice de massa corporal)

BMP-1 – do inglês *bone morphogenetic protein 1* (proteína morfogenética do osso 1)

BMP2 – do inglês *bone morphogenetic protein 2* (proteína morfogenética do osso 2)

CCECP – Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço

FK506 – do inglês *macrolide immunosuppressant (tacrolimus)* (macrólido imunossupressor)

Gy – Unidade Gray

HBO – do inglês *Hyperbaric Oxygen* (Oxigenoterapia Hiperbárica)

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada

ORN – Osteorradição

ORNI – Osteorradionecrose Infectada

PDGF – do inglês *Platelet-derived growth factor* (factor de crescimento derivado da plaqueta)

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

PTX - Pentoxifilina

rhBMP2 – do inglês *recombinant bone morphogenetic protein-2* (proteína óssea morfogenética recombinante 2)

rhOP-1 – do inglês *Recombinant human osteogenic protein-1* (proteína osteogénica recombinante humana 1)

TC – Tomografia Computadorizada

TCP – Tumores da Cabeça e Pescoço

TGF-β1 – do inglês *transforming growth factor beta 1* (factor de transformação de crescimento beta 1)

TGF-β – do inglês *transforming growth factor beta* (factor de transformação de crescimento beta)

TNF-α – do inglês *tumor necrosis factor* (factor de necrose tumoral)

THBO – do inglês *Hyperbaric Oxygen Therapy* (Terapia de Oxigénio Hiperbárico)

UI – do inglês *International Unit* (Unidade Internacional)

VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor* (factor de crescimento vascular endotelial)

I -Introdução

Os tratamentos de eleição para a erradicação de Tumores da Cabeça e Pescoço (TCP) passam pela cirurgia associada ou não à quimio e radioterapia, ou a ambas. A radioterapia como tratamento coadjuvante em TCP, embora preserve a estrutura celular e impeça a replicação das células neoplásicas, ao danificar o DNA celular (Rice, 1997 *cit. in* Salazar, 2008), origina efeitos colaterais que são de extrema importância na área da Medicina Dentária (Rice, 1997 *cit. in* Salazar, 2008). O revestimento do tracto gastrointestinal, do qual faz parte a mucosa oral, constitui o principal alvo de toxicidade devido à rápida taxa de renovação celular. A duração da radioterapia, o campo e a dose de radiação são factores determinantes para a extensão e intensidade das sequelas locais. Sendo os principais campos de radiação no tratamento coadjuvante em TCP a cavidade oral, mandíbula, maxila e glândulas salivares (Jham & Freire, 2006), as complicações/lesões orais que decorrem desta terapia compreendem: mucosite, trismos, disgeusia, xerostomia, disfagia, edema, cáries, doença periodontal, alteração na função das glândulas salivares e candidíase (complicações imediatas) e osteorradionecrose (ORN) (complicação tardia). (Jham & Freire, 2006; Rubira *et al.* 2007).

Muito embora estas complicações tenham repercussões na qualidade de vida do doente, a taxa de sobrevivência têm-se mostrado significativamente maior em relação ao passado. Assim, tem sido evidente um aumento na afluência de pacientes que procuram tratamento dentário. Como tal torna-se essencial que o Médico Dentista tenha conhecimento sobre esses efeitos assim como do protocolo de actuação que deve adoptar para o tratamento das complicações decorrentes do tratamento radioterapêutico. (Ragghianti *et al.* 2002 a).

A ORN apresenta-se como uma severa complicação da radioterapia, cuja incidência é maior em idosos e em pacientes dentados e sete vezes mais elevada na mandíbula comparativamente com a maxila (Rothwell, 1987 *cit. in* Salazar *et al.* 2008). Esta evidência é explicada pela sua alta densidade óssea e menor vascularização. O primeiro caso de ORN da mandíbula foi documentado por Harris (1992) (Junior *et al.* 2008).

A fisiopatologia da ORN é explicada por uma necrose isquémica do osso irradiado que sofre hipovascularização, hipocelularização e hipóxia tecidual e se torna incapaz de cicatrizar eficazmente (Junior *et al.* 2008).

A ORN é constituída por um vasto leque de sinais e sintomas, dos quais fazem parte: fistulas intra ou extrabuciais, trismos, dor, dificuldades mastigatórias, fractura patológica, infecção local e drenagem de secreção purulenta. Já os sinais radiográficos incluem a diminuição da densidade óssea, destruição da cortical e perda do trabeculado na porção esponjosa (Grimaldi *et al.* 2005).

A ORN pode ocorrer de duas formas distintas: espontânea, ou mais frequentemente após um trauma, como é o caso de uma extração dentária (Rocha *et al.* 2008).

O tema eleito prende-se com o gosto pessoal pela área da Medicina Oral e pelo interesse da correlação entre Oncologia e Medicina Dentária. Na vertente académica, admite-se ser um assunto ainda pouco explorado e de conhecimento limitado por parte dos profissionais de saúde oral, nomeadamente acerca do protocolo de actuação e quais os tratamentos que podem ou não ser realizados num paciente com ORN ou em risco de a vir a desenvolver.

Consideram-se objectivos desta dissertação: analisar a ORN como repercussão da radioterapia no tratamento de TCP, abordar as fundamentais estruturas orais que podem ser acometidas pela ORN, estudar a histo e fisiopatologia inerente à ORN, examinar as principais formas de tratamento da ORN e a sua padronização e investigar os protocolos terapêuticos, clínicos e preventivos a serem tomados pelo Médico Dentista face a um paciente com ORN.

II - Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da consulta das seguintes bases de dados: ScienceDirect (www.sciencedirect.com), Lilacs (lilacs.bvsalud.org), MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov) e Scielo (<http://www.scielo.org/>). Os termos-chave utilizados foram: “Dental care AND osteoradionecrosis”, “Osteoradionecrosis”, “Osteoradionecrosis AND therapeutics”, “Prevention osteoradionecrosis”. Os critérios de inclusão utilizados nesta pesquisa bibliográfica foram: últimos 10 anos, texto completo de acesso livre, escritos em português, inglês e espanhol. A pesquisa dos artigos científicos para a realização desta revisão bibliográfica tiveram lugar na biblioteca da Universidade Fernando Pessoa e biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto no período compreendido entre Fevereiro e Julho de 2012. Os artigos utilizados constituem estudos caso-controlo, estudos retrospectivos, revisões bibliográficas e revisões sistemáticas. Da totalidade de artigos encontrados, foram excluídos todos aqueles cujo tema e objectivos não se relacionava com o da presente dissertação e artigos que se assemelhavam entre si pelas referências e que, por isso, abordavam as mesmas teorias, servindo apenas para leitura complementar. Foram de igual forma excluídos os artigos sobre Osteorradionecrose que não a mandibular e maxilar, osteonecrose e sobre os efeitos da radioterapia noutras estruturas que não a cavidade oral, maxila e mandíbula. No que aos critérios de inclusão se refere, foram admitidos nesta revisão todos os artigos que, dentro dos limites estabelecidos, abordavam os efeitos adversos exclusivos da radioterapia para tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, linhas de orientação (*guidelines*) para os médicos dentistas face a pacientes em tratamento anti-neoplásico (radioterapia), teorias referentes à histo e fisiopatologia da Osteorradionecrose mandibular e maxilar, planos de tratamento para a Osteorradionecrose e *guidelines* para os médicos dentistas perante pacientes com esta patologia. Na totalidade de artigos encontrados com recurso aos termos-chave acima apresentados, 62 foi o número de artigos incluídos, mais 1 livro, e 2537 o número de artigos excluídos.

Enquadramento da Osteorradiocrecrose na consulta de Medicina Dentária

	Science Direct	Lilacs	MedLine	Scielo
Dental care AND Osteoradionecrosis	4 artigos	6 artigos	517 artigos	10 artigos
Osteoradionecrosis	20 artigos	32 artigos	1452 artigos	1 artigo
Osteoradionecrosis AND therapeutics	0 artigos	20 artigos	114 artigos	0 artigos
Prevention Osteoradionecrosis	3 artigos	7 artigos	409 artigos	4 artigos
Nº total de artigos: 2599				

III - Desenvolvimento

1 - Radioterapia aplicada à Medicina Dentária

A radioterapia é aplicável em casos de terapia coadjuvante no tratamento de TCP, caracterizando-se pelo uso de radiação ionizante, isto é, aquela que promove a ionização do meio incidido e o torna electricamente instável. Este processo decorre do deslocamento de electrões que promovem a criação de átomos instáveis. Os electrões livres unem-se a outros átomos adjacentes transformando-os em átomos igualmente instáveis e promovendo um aumento das cargas negativas. O DNA celular, ao ser danificado, impossibilita que haja replicação da célula neoplásica e, portanto, a replicação do tumor (Rice, 1997 *cit. in* Salazar, 2008). O objectivo da radioterapia é então eliminar as células neoplásicas causando efeitos adversos mínimos nos tecidos normais adjacentes, o que nem sempre acontece visto o tratamento ionizante não possuir a capacidade de distinguir as células normais das células malignas, resultando em toxicidade para o organismo. Este facto aliado à ténue diferença entre a dose que permite controlar as células cancerígenas e a dose suficiente para ocasionar efeitos adversos, exige que a dose de radiação seja extremamente bem administrada (Rubira *et al.* 2007).

Nos países subdesenvolvidos, os altos custos e o mau prognóstico dos tratamentos cirúrgicos tornam a radioterapia a forma exclusiva de tratamento dos tumores avançados das células escamosas da cabeça e pescoço, o que explica, nestes países, a baixa associação entre tratamentos cirúrgicos combinados com radioterapia comparativamente à radioterapia isolada ou como tratamento adjuvante da quimioterapia (Bonan *et al.* 2006).

A radioterapia pode ser aplicada sob três modalidades diferentes: teleterapia, braquiterapia e radioterapia hiperfraccionada. A teleterapia emprega uma fonte externa ao paciente, através de um aparelho emissor de radiação chamado acelerador linear e constitui um tratamento loco-regional que engloba o tumor, as suas margens e os linfonodos regionais. Por seu turno, a braquiterapia utiliza isótopos radioactivos em

contacto directo com o tumor e é realizada através de implantes intersticiais de isótopos radioactivos temporários ou permanentes. No que à radioterapia hiperfracionada diz respeito, é possível modificar o esquema de dose-fracionamento, dividindo a dose diária em duas fracções, com intervalos entre elas, mantendo-se o tempo total de tratamento (Ragghianti *et al.* 2002 a).

Factores como dose e tipo de radiação são condicionados pelo local, tolerância do paciente, volume e número de doses e essencialmente pela resposta do tumor à terapia. Valores de 45 Gy são suficientes para o aparecimento de efeitos adversos (Rothwell, 1987 *cit. in* Salazar *et al.* 2008).

Os efeitos adversos da radioterapia obrigam a que haja a necessidade máxima de se alcançar um balanço entre a erradicação do tumor e a preservação dos tecidos sãos com a finalidade de limitar ao máximo esses efeitos, muito embora alguns deles tenham que ser tolerados para se alcançar a cura de doenças fatais (Nabil & Samman, 2011).

As complicações orais da radioterapia vão depender do volume e local irradiados, do fracionamento, da dose total, dos tratamentos associados e das condições clínicas do paciente. Estas reacções podem ser imediatas (agudas) quando ocorrem durante o período de radioterapia ou logo após, ou tardias (crónicas), se ocorrerem meses ou anos após. No que diz respeito às primeiras, caracterizam-se por serem reversíveis; já as segundas para além de serem frequentemente irreversíveis, resultam em incapacidade permanente e detrimento da qualidade de vida podendo ser classificadas em leves, moderadas e graves (Rubira *et al.* 2007).

A gravidade e localização das reacções agudas vão depender naturalmente dos campos de radiação incluídos na radioterapia (Jham & Freire, 2006).

O efeito imediato mais comum é a secura induzida pelas mucosas orais. A radiação induz nas glândulas salivares uma disfunção que faz reduzir a qualidade e quantidade de saliva secretada (hipofunção), acarretando consigo tanto problemas a nível oral como a nível da saúde geral do doente. Mucosite, trismos, disgeusia, xerostomia, disfagia,

edema, doença periodontal e osteorradionecrose são alguns dos efeitos adversos orais que podem surgir num paciente submetido a radioterapia para o tratamento de TCP. A nível de saúde geral, o doente pode sofrer alterações na fala, na alimentação e má nutrição (Jham & Freire, 2006).

Os efeitos a longo prazo relacionam-se com as alterações da vascularidade e celularidade dos tecidos moles e osso, dano nas glândulas salivares e aumento da síntese de colagénio e consequente fibrose. Estas alterações conduzem à regra dos 3 H's: hipocelularidade, hipovascularidade e hipóxia tecidual. Tecidos moles e osso afectado perdem progressivamente a capacidade de remodelação instalando-se o risco de infeção e necrose (Hancock *et al.* 2003).

A mucosite radioinduzida constitui uma alteração inflamatória da mucosa oral. Para além de problemas funcionais e dor, a mucosite representa uma forte porta de entrada para microrganismos com potencial de infeção na cavidade oral. Esta complicação desenvolve-se em quatro fases: inflamatória/vascular, epitelial, ulcerativa/microbiológica e cicatrizadora. Na primeira semana de radioterapia evidenciam-se os primeiros sinais da condição inflamatória: descoloração da mucosa (mancha branca), eritema, diminuição da espessura e formação de exsudado fibrinoso branco-amarelado. A dor pode ser de tal modo severa que chega a impedir a manutenção de um estado nutricional adequado, trazendo repercussões para o seu estado geral e podendo até conduzir à interrupção da radioterapia (Joyston-Bechal, 1992; Semba *et al.* 1994; Andrews & Griffiths, 2001 *cit. in* Ragghianti, 2002 a).

A candidíase é uma outra complicação que pode resultar da radioterapia, uma vez que pacientes irradiados apresentam uma maior tendência em desenvolver infecções orais causadas por fungos e bactérias. O risco elevado de desenvolver candidíase é explicado pela diminuta quantidade de fluxo salivar, perda do seu efeito tampão, antibacteriano e lubrificante e reduzida actividade fagocítica dos granulócitos salivares contra os microrganismos que constituem a flora oral. Os principais sintomas são dor ou sensação de queimadura. Pode apresentar-se sob a forma pseudomembranosa e eritematosa e o

microrganismo mais encontrado nesta infeção é a *Candida albicans* (Jham & Freire, 2006).

A xerostomia, sensação de boca seca, representa uma das sequelas mais frequentes da radioterapia, devido à radiosensibilidade das glândulas salivares (Rubira *et al.* 2007). Embora possa ou não existir uma verdadeira redução do fluxo salivar, pode acompanhar-se de alteração do gosto, disfagia, perda de apetite e peso, dificuldades na fala, cáries e infecções orais (Jham & Freire, 2006). Contudo, é certo que se as doses de radiação se encontrarem entre 40 a 65Gy as células serosas acinares das glândulas salivares sofrerão uma reacção inflamatória degenerativa e haverá efectivamente diminuição do fluxo salivar, que juntamente com a ansiedade e depressão conduzirão à xerostomia (Salazar *et al.* 2008).

Com a radioterapia os pacientes podem também perder substancialmente os quatro paladares (doce, azedo, salgado e amargo) devido à perda de 20 a 30% das papilas gustativas. Embora grande parte deles recupere em 4 meses, a hipogeusia pode permanecer. Sintomas como mal-estar, perda de apetite, desidratação e fraqueza podem acompanhar o quadro clínico destes pacientes (Salazar *et al.* 2008).

As cáries por radiação resultam de um efeito indirecto da radiação sobre as glândulas salivares promovendo a hipossalivação, alteração da composição salivar, aumento das bactérias cariogénicas (*S. mutans* e *Lactobacillus*) e alterações na dieta, com a introdução de alimentos pastosos e líquidos ricos em carboidratos fermentáveis. (Vissink *et al.*, 2003 a). Nestas condições existirá um aumento da susceptibilidade à cárie As lesões iniciais podem ser detectadas 3 a 12 semanas após o término da radioterapia (Silverman, 1999 *cit. in* Salazar *et al.* 2008).

A partir da segunda semana de radioterapia aparecem os primeiros efeitos adversos nos tecidos moles, após o indivíduo receber 20 Gy (Dib *et al.* 2000 *cit. in* Morais *et al.* 2008). Esses efeitos são apenas produzidos nos tecidos que façam parte do campo de radiação e podem ser potencializados pela administração simultânea de quimioterapêuticos. Classificam-se de imediatos quando surgem durante a radioterapia e

são observados nos tecidos com alta taxa de renovação celular. Por sua vez os tardios, quando as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas (De Castro *et al.* 2002).

A necrose dos tecidos moles inicia-se com o rompimento da mucosa lesionada, seguindo-se de obliteração dos pequenos vasos sanguíneos. Evolui para uma pequena úlcera e pode ocorrer após altas doses de radiação. O epitélio, invadido e reduzido torna-se fibrótico, pálido, atrófico e inflexível e possui vasos com telangiectasias. Caso a fibrose atinja o complexo muscular da mastigação pode desenvolver-se trismo, trazendo um impacto negativo para a qualidade de vida dos pacientes (Jham & Freire, 2006).

Nestas condições a mucosa torna-se susceptível aos efeitos nocivos do tabaco e álcool e às lesões mecânicas. (Loprinzi *et al.* 1995 *cit. in*, Franceschini *et al.* 2004). A maior parte da necrose de tecidos moles ocorrerá até 2 anos após a radioterapia. Segundo Franceschini *et al.* (2004) o risco de necrose dos tecidos moles aumenta com fracções maiores, grandes volumes de mucosa irradiada e o uso de implantes intersticiais.

A radiodermatite afecta a pele situada dentro do campo de radiação ao desencadear a formação de bolhas, eritema, descamação, dor, necrose e ardor e regride pouco depois do final da radioterapia (Lopes *et al.* 1998 *cit. in* Rubira *et al.* 2007).

Os efeitos adversos tardios podem surgir meses ou anos após a Radioterapia e observam-se em tecidos e órgãos de maior especificidade celular, como são os casos de músculos e ossos, comprometendo a formação, desenvolvimento e crescimento dentário, na infância (Morais *et al.* 2008).

O osso mineralizado bem como os seus componentes mineralizados não são radiosensíveis, ao contrário das placas de cartilagem nos ossos em crescimento, células osteogénicas e da medula que se consideram sensíveis à radiação (Jegoux *et al.* 2010).

Pelo facto das diferentes populações de células apresentarem diferente sensibilidade aos efeitos da radiação ionizante, nem todas as células cancerígenas são imediatamente eliminadas pela radioterapia. Por isso, a sua aplicação é feita em doses fraccionadas ao longo do tempo (Marx & Tursun, 2012).

Segundo uma ordem decrescente, da célula mais atingida pela radiação à menos atingida temos: células cancerígenas, células-tronco renováveis, fibroblastos, músculo e células nervosas. O osso perde a capacidade de renovação, não por deficiência osteoclástica mas sim pela acção directa da radiação nas populações de células integradas no campo de radiação. Esta acção desencadeia lesões nas células-tronco da medula, vasos sanguíneos e qualquer outro tecido que esteja inserido nesse campo (Marx & Tursun, 2012).

2 – Cuidados orais em pacientes submetidos a radioterapia

2.1 – Cuidados orais pré-radioterapêuticos

Antes do início da Radioterapia a realização de tratamentos dentários preventivos e curativos têm como principal finalidade identificar os factores de risco para o desenvolvimento das sequelas pós-radioterapêuticas (Vier *et al.* 2005) e revela-se imprescindível para a consciencialização do paciente acerca da necessidade de um programa preventivo assente em consultas de controlo e manutenção da hígidez dos tecidos orais (Jansma *et al.* 1992 *cit. in* Vier *et al.* 2005).

Deste modo, é imprescindível que o profissional de Medicina Dentária tenha conhecimento sobre as modalidades de tratamento dos TCP e as complicações adversas que daí poderão resultar de modo a elaborar um plano de tratamento adequado a cada paciente (Ragghianti *et al.* 2002 b).

Os problemas orais associados à radioterapia podem ser minimizados de forma significativa com o auxílio de uma equipa odontológica devidamente preparada para planear o tratamento destes pacientes. O exame clínico e radiográfico é fundamental para determinar a viabilidade dos dentes através da análise do estado periodontal, da presença ou não de inflamação, outras patologias dentárias e a invasão tumoral do osso. (Hancock *et al.* 2003).

Como profissional de saúde, o Médico Dentista deve consultar o oncologista que está a seguir o seu paciente de modo a poder agendar as intervenções dentárias necessárias de acordo com um conjunto de factores que passam pelo calendário das sessões de radioterapia, natureza e características (nomeadamente a localização e tamanho dos campos de tratamento e o fracionamento e dose total de radiação) da terapia aplicada e a condição médica do paciente (Ragghianti *et al.* 2002 b).

O Médico Dentista deve iniciar o plano de tratamento com a realização da anamnese, ficha clínica e exames imagiológicos (radiografia panorâmica, periapicais e bitewings)

de modo a poder avaliar os tratamentos dentários a realizar antes da Radioterapia (Cardoso *et al.* 2005).

Na anamnese deve constar informação sobre a história de doença actual, antecedentes médicos, uso de medicamentos, história dentária, frequência de visita ao médico-dentista, consumo de álcool e tabaco e patologias com comprometimentos adicionais como diabetes, hipertensão, doença pulmonar e cardíaca (Ragghianti *et al.* 2002 b).

Tendo por base a análise dos parâmetros anteriores, este poderá proceder ao exame dentário completo (mucosa, dentição, periodonto e articulação temporomandibular), estudo radiográfico, fluxo salivar em repouso e estimulado e testes de vitalidade pulpar e de culturas específicas. (Hancock *et al.* 2003).

Deste modo, as principais medidas pré-radioterapêuticas de carácter geral e oral que devem ser implementadas para os pacientes radioinduzidos compreendem a abstenção de tabaco e álcool, o incentivo para o reforço das medidas de higiene oral, a utilização de colutório com clorhexidina, o uso de flúor tópico e pilocarpina (casos de fluxo salivar reduzido), exodontias de dentes não restauráveis e confeção de escudos protectores (braquiterapia) (Santos & Teixeira, 2011; Cardoso, 2005).

Os pacientes com Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP) necessitam de tratamento dentário preventivo. Um estudo efectuado por Epstein & Stevenson-Moore (2001) demonstrou que em 250 pacientes examinados antes da radioterapia, 68% necessitavam de cuidados dentários imediatos (Bonan *et al.* 2006).

As condições mais frequentes que caracterizam os pacientes com CCECP, segundo o estudo de Bonan *et al.* (2006) são: homens adultos de meia idade, fumadores crónicos e consumidores de álcool e com tumores locais e avançados no solo da boca e língua.

2.1.1 - Critérios para exodontias pré-radioterapêuticas

Na avaliação do estado dentário deve atribuir-se especial importância aos dentes incluídos no campo de radiação. Apesar de pouco clarificados e não aceites universalmente, os critérios para as extracções dentárias pré-radioterapêuticas permitem tomar decisões sobre a restaurabilidade dos dentes. O comprometimento do suporte periodontal, doenças periapicais extensas e activas, necessidade de intervenção endodôntica, inclusão e impactação dentária parcial e a falta de dentes oponentes constituem-se como factores preponderantes na classificação da restaurabilidade dentária (Hancock *et al.* 2003; Santos & Teixeira, 2011). A estes factores acrescem a condição geral da dentição do paciente, tratamentos dentários prévios, grau de higiene oral, a urgência e planeamento do tratamento radioterapêutico e o prognóstico da neoplasia (Santos & Teixeira, 2011).

A exodontia está indicada nas seguintes circunstâncias: lesões de cárie avançada com estado pulpar questionável ou envolvimento pulpar, doença periodontal moderada a avançada, raízes residuais que não estejam completamente cobertas por osso alveolar ou que apresentem radiolucência periapical, dentes parcialmente erupcionados não cobertos por osso alveolar ou em contacto com o ambiente oral e dentes próximos do local do tumor (Jansma *et al.* 1992 *cit. in* Vissink *et al.* 2003 a). Todos os dentes não vitais que se encontrem no campo de radiação e não apresentem sintomatologia dolorosa nem lesão periapical podem ser tratados endodonticamente. Por outro lado, os dentes com lesões periapicais pequenas ou moderadas, com ausência de envolvimento periodontal e que sejam fundamentais para restabelecer a função posterior devem ser apicetomizados. O tempo necessário para iniciar a radioterapia após procedimentos dentários extensos deve ser de, pelo menos, 2 a 3 semanas (Santos & Teixeira, 2011).

2.2 – Cuidados orais durante a radioterapia

É imprescindível que o profissional de saúde saiba que nesta fase estão contraindicados quaisquer actos cirúrgicos dentoalveolares. Uma vez que os efeitos adversos orais em pacientes radioinduzidos são comuns, a monitorização da cavidade oral durante a radioterapia deve ser, naturalmente, reforçada (Hancock *et al.* 2003; Santos & Teixeira, 2011). Assim, tornam-se imprescindíveis protocolos de higiene sistematicamente aplicados capazes de reduzir a incidência, severidade e duração das complicações orais e desta forma aumentar a sobrevida dos pacientes (Turhal, 2000 *cit. in* Hancock *et al.* 2003).

De uma forma geral, a atitude terapêutica do Médico Dentista perante um paciente radioinduzido passa por uma maximização das medidas de higiene oral utilizando escova macia e pasta fluoretada ou gel, suspensão temporária do uso de prótese e da solução de gluconato de clorhexidina a 0,2%. (Carl, 1993 *cit. in* Hancock *et al.* 2003; Cardoso *et al.* 2005).

Estão igualmente indicados exercícios de abertura e fecho da boca, bem como exercícios de relaxamento mandibular e massagens acompanhadas de movimentos circulares da articulação temporomandibular. A aplicação diária de flúor e o uso de nistatina, em presença de candidíase, constituem também atitudes terapêuticas indicadas (Cardoso *et al.* 2005).

2.3 – Cuidados orais pós-radioterapêuticos

Depois de terminados os tratamentos anti-neoplásicos observa-se a resolução das complicações orais agudas. É importante, nesta fase, a manutenção dos procedimentos aplicados durante a radioterapia, nomeadamente os cuidados reforçados de higiene oral, exercícios de abertura e fecho, aplicação diária de flúor, entre outros (Hancock *et al.* 2003).

Um aconselhamento dietético pode ser justificável devido às alterações que se evidenciam na cavidade oral inerentes à radiação e cirurgia, tendo o paciente a necessidade de adaptar a sua alimentação ao estado morfológico e funcional da sua cavidade oral no período pós-radioterapêutico (Hancock *et al.* 2003).

O estudo realizado por Rubira *et al.* (2007) concluiu que os efeitos da radioterapia persistiam ao longo dos anos e que os mesmos dependem de um conjunto de variáveis que incluem o campo de radiação, uso de medicamentos para a xerostomia, a dose de radiação e o tempo decorrido após a Radioterapia.

Como o risco de desenvolvimento de um novo cancro e o risco de recorrência apresentam-se elevados, é imparcialmente fundamental um controlo e seguimento contínuos e rigorosos do estado de saúde do paciente, através de exames cuidadosos que permitam detectar sinais de recorrência ou novas lesões malignas e reconhecer complicações crónicas resultantes da radiação como são os casos da xerostomia, candidíase e o risco persistente, a longo prazo, de Osteorradionecrose (Hancock *et al.* 2003).

3 - Enquadramento da Osteorradionecrose na consulta de Medicina Dentária

3.1 - Histo e Fisiopatologia da Osteorradionecrose

O termo “Osteorradionecrose” foi descrito pela primeira vez por Regaud, em 1992. Esta complicação clínica surge desde as primeiras utilizações da radioterapia como modalidade de tratamento para TCP (Nabil & Samman, 2011).

A ORN é considerada a complicação tardia mais debilitante e grave resultante do efeito da radiação ionizante no tecido ósseo. Consiste numa condição clínica irreversível e de difícil tratamento (Lyons & Ghazali, 2008).

Caracterizada pelo princípio dos 3 H's, hipóxia, hipovascularização e hipocelularidade, a ORN desenvolve-se com base na perda dos mecanismos de reparo tecidular, uma vez que se evidencia uma diminuição na concentração de O₂, na vascularização e na quantidade de células ao nível dos tecidos (Pelisser *et al.* 2007).

A resposta dos tecidos à radiação relaciona-se com a capacidade da célula na reparação das lesões radioinduzidas (Baker, 1982 *cit. in* Pelisser *et al.* 2007). Assim sendo, tecidos como pele, mucosas, tecido linfóide e hemostático são designados de tecidos de resposta rápida, uma vez que quando integram o campo de radiação, apresentam alterações clínicas imediatas; ao invés dos tecidos de resposta lenta, como são os casos do osso, músculo, nervo e tecido conjuntivo que, por apresentarem baixa actividade proliferativa, desenvolvem manifestações clínicas mais tardias (Pelisser *et al.* 2007).

O processo que desencadeia a ORN, para além de irreversível, pode ocorrer espontaneamente ou mais frequentemente como resultado de algum tipo de trauma na região (exodontias, próteses mal-adaptadas) (Rocha *et al.* 2008). A este factor são acrescidos outros factores de risco, como as doses totais e fraccionamento da radiação, o tipo e período da radioterapia, as condições orais pré, durante e pós-radioterapêuticas, a

localização do tumor e o histórico de actos cirúrgicos, entre outros (Beumer *et al.* 1983 *cit. in* Rocha *et al.* 2008).

Embora variável, a frequência da ORN tem vindo a diminuir (Rocha *et al.* 2008), facto que se deve ao aprimoramento dos protocolos de tratamento e às medidas de prevenção. Porém, continua a ser imprescindível uma avaliação rigorosa do médico dentista face a pacientes que irão iniciar a radioterapia (Chang *et al.* 2007).

A maior parte dos casos de ORN desenvolvem-se no primeiro ano após a radioterapia e são de início espontâneo ou devido a trauma cirúrgico, ambos fortemente relacionados com a dose de radiação. No entanto, quer de forma espontânea quer provocada, pode ocorrer muitos anos após o paciente ter recebido radiação (Lee *et al.* 2008).

A primeira teoria fisiopatológica sobre a ORN foi descrita por Marx (1983) (Aldunate *et al.* 2010). Segundo o autor, o principal factor etiológico desta patologia é o efeito da radiação nas camadas endoteliais dos vasos que desencadeia hipocelularidade, vasculite seguida de endoarterite, isquemia, fistulização, ulceração e fractura óssea patológica. A radiação reduz o potencial de vascularização dos tecidos e as consequentes condições hipovascular e hipóxica põe em risco a actividade celular, formação de colagénio e capacidade de cura da ferida. (Grimaldi *et al.* 2005).

A diminuição do fluxo sanguíneo, células de defesa e nutrientes faz com que estrutura óssea mandibular e maxilar sofra degeneração e perca a capacidade de regeneração. (Grimaldi *et al.* 2005).

As áreas mais sensíveis à radiação são o trígono retromolar, ramos e região de molares da mandíbula (Grimaldi *et al.*, 2005). Achados clínicos incluem perda da integridade da mucosa, necrose dos tecidos moles, deiscência da ferida, formação de pus e consequente exposição óssea, que podem ser acompanhadas de dor ou sensibilidade, halitose, parestesia ou anestesia (Garcia *et al.* 2006). Enquanto evidências radiológicas mostram áreas mal definidas de radiolucidez. À medida que o osso necrosado se separa das áreas vitais residuais podem formar-se zonas de radiopacidade. De acordo com o estado do

paciente e factores de co-morbilidade, existem pequenas exposições ósseas que conseguem curar espontaneamente em semanas, mas salvo essas excepções, as exposições que se mantenham por mais de 3 meses são sugestivas de ORN (Aldunate *et al.* 2010).

Marx & Klinge (1983) modificaram o conceito que correlacionava os factores radiação, trauma e infecção como desencadeantes de ORN ao introduzirem um novo conceito não-infeccioso que demonstrou que as bactérias eram apenas encontradas nas zonas mais superficiais das lesões (Gomes *et al.* 2007).

A tríade de Marx (1983) foi posta em causa quando Assael (2004) observou que os efeitos radiogénicos surgiam inicialmente nos osteoclastos e só depois atingiam o sistema vascular (Gomes *et al.* 2007).

A radiação seria também a responsável pela redução na proliferação da medula óssea, colagénio, células endoteliais e periosteó. Foi baseado nesta suposição que se justificou o início da utilização do oxigénio hiperbárico como terapia no tratamento da ORN (Aldunate *et al.* 2010).

Recentes evidências clínicas explicam os efeitos promovidos pela radiação nos osteoblastos, através da supressão da regeneração óssea que conduz a alterações no remodelamento ósseo e a lesões tecidulares. O distúrbio sofrido pelos osteoclastos evidencia-se em estágios precoces da doença, quando ainda estão ausentes as anormalidades vasculares (Aldunate *et al.* 2010). Os osteócitos são destruídos e verifica-se a ausência de osteoblastos nas margens ósseas, bem como a perda de matriz osteóide (Murray *et al.* 1980 *cit. in* Pereira *et al.* 2007).

Existe ainda uma terceira teoria, mais recente, que propõe que a disfunção vascular é decorrente de reacções provocadas pela radiação nas células endoteliais, que ajuda a promover a fase pré-fibrótica inicial. A esta teoria, designada como “teoria do processo fibroatrófico” associam-se as alterações fibroblásticas do interstício resultantes da falta de regulação da proliferação e do metabolismo dos fibroblastos, processo causado pelos

radicais livres de O₂ libertados pela radiação ionizante. A partir desta teoria introduziu-se o uso de drogas antioxidantes e antifibróticas. (Aldunate *et al.* 2010).

Como anteriormente referido, a radiação provoca hipovascularização, facto este que pode explicar a alta predisposição da mandíbula relativamente à maxila, uma vez que o maxilar inferior é menos vascularizado que o superior. A menor irrigação causa maior vulnerabilidade à infecção e necrose. A própria estrutura anatómica da mandíbula confere-lhe também uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento da ORN (Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002). A má perfusão e a baixa densidade, aliadas à susceptibilidade ao ambiente oral hostil, tornam-lhe também mais susceptível em comparação a qualquer outro osso da cabeça e pescoço (Dhanda *et al.* 2009).

As estruturas anatómicas da maxila e da base do crânio são raramente atingidas, porém, quando é aplicada uma terapia combinada no tratamento de lesões malignas dos seios maxilares pode vir a desenvolver-se ORN nessas estruturas (Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002).

A ORN da mandíbula é uma necrose isquémica originada pela obliteração da artéria alveolar inferior, induzida pela radiação, em que a revascularização pelos ramos da artéria facial está alterada pela doença vascular e pelo dano periosteal também induzidos pela radiação (Bras *et al.* 1990 *cit. in* Pereira *et al.* 2007).

A sequência histopatológica que se desencadeia após a exposição do tecido normal à radiação divide-se em quatro fases:

Tabela nº1 – Sequência histopatológica do desenvolvimento da Osteorradionecrose

FASE I	Lesão aguda de células, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo
FASE II	Persistência da necrose celular, início do processo fibrótico ao nível das arteríolas capilares
FASE III	Alteração mínima nas células do parênquima e alterações degenerativas da vascularização final
FASE IV	Involução gradual prematura dos tecidos com hipoplasia, atrofia, fibrose e necrose

(Tabela adaptada de Nicolaievsky *et al.* 1994 *cit. in* Garcia *et al.* 2006)

As alterações do osso irradiado, numa fase inicial resultam de uma redução na população de osteócitos. Caso esta redução seja significativa, determinadas zonas do osso ficarão desvitalizadas levando a mudanças degenerativas, mudanças essas potencializadas pela capacidade que a radiação tem em lesar pequenos vasos sanguíneos do osso e mucosa oral (Baker, 1982 *cit. in* Pelisser *et al.* 2007).

Doses terapêuticas de radiação causam trombose, morte do endotélio e hialinização dos vasos sanguíneos que vão sendo progressivamente obliterados resultando numa diminuição da microcirculação (Pelisser *et al.* 2007).

As células afectadas pela radiação são as do endotélio vascular, fibroblastos que compõem o estroma e células parenquimais (Junior *et al.* 2008).

A alteração vascular promove uma diminuição no fluxo sanguíneo, células de defesa e nutrientes. Como consequência desta diminuição a estrutura dos ossos maxilar e mandibular sofre degeneração (De Castro *et al.* 2002).

Em suma, o processo fisiopatológico da ORN sugerido por Marx (1983) compreende em primeiro lugar, o efeito da radiação, seguindo-se do tecido hipóxico-hipocelular-hipovascular, colapso tecidual e por último formação de ferida crónica que não cicatriza. Nesta sequência as necessidades de energia, O₂ e metabolitos excedem a capacidade de resposta do organismo, no suprimento destes três constituintes (Orbinata *et al.* 2003).

Um dos efeitos mais nefastos do osso desvitalizado é a infecção, uma vez que se considera a mais séria complicação da ORN devido ao elevado risco de *sepsis* e fractura óssea (Hansen *et al.* 2006 b). A infecção não se dá a nível intersticial, contaminando apenas os tecidos superficialmente (Madrid *et al.* 2010).

O mecanismo que desencadeia a Osteorradionecrose Infectada (ORNI) inicia-se com o efeito da radiação ionizante nas glândulas salivares (Andrews, 2001 *cit. in* Hansen *et al.* 2006 a). Estas tornam-se incapazes de produzir quantidades consideráveis de saliva, componente crucial na manutenção da integridade da mucosa. Este desequilíbrio torna a mucosa mais predisposta a infecções. (Hansen *et al.* 2006 b). Todo este ambiente promove um aumento de microorganismos cariogénicos e bactérias (*Streptococcus*, *Lactobacillus* e *Actinomyces*) (Hansen *et al.* 2006 a).

O estudo de Hansen *et al.* (2006 b) demonstrou que a ORNI e a presença de *Actinomyces* nesta patologia são mais frequentes do que previamente se considerava. Nesse estudo foram encontrados 64,5% de colónias de *Actinomyces* e a ORNI foi mais frequente na mandíbula relativamente à maxila. Em relação à dose de radiação e idade do paciente, não pareceram ser factores significativos para a presença ou não de *Actinomyces* e as condições clínicas mais associadas ao desenvolvimento desta desordem foram as extracções dentárias e a exposição óssea espontânea.

Os *Actinomyces* são gram-positivos anaeróbicos (Hansen *et al.* 2006 b) que estão envolvidos num processo crónico e inflamatório com descarga purulenta. Embora se saiba que o *Actinomyces* é uma bactéria frequentemente colonizadora da cavidade oral, no estudo de Hansen *et al.* (2006 a) esta foi quase exclusivamente encontrada em tecido ósseo necrótico e não na fístula da mucosa oral, o que suporta a hipótese destas bactérias estarem envolvidas em mecanismos osteolíticos.

Estudos recentes sobre a patofisiologia das lesões na ORN têm demonstrado que o evento chave do desenvolvimento e progressão desta condição é a desregulação da actividade fibroblástica na área irradiada, que produz atrofia do tecido com dano nos microvasos e permite o aumento do vazamento de mediadores inflamatórios. A presença de mediadores inflamatórios como TNF- α , factores de crescimento derivados de plaquetas, factores de crescimento dos fibroblastos e espécies reactivas de oxigénio (radicais livres) no tecido irradiado, desencadeia uma resposta inflamatória com aumento do dano local tecidular. Este evento pode ocorrer anos após a radioterapia (McLeod *et al.* 2012).

Em termos histológicos, a ORN representa uma disfunção metabólica do osso irradiado. Os raios radioactivos afectam não só a diferenciação das células tronco-hematopoiéticas e osteopercursos (Zhuang *et al.* 2011) como também activam os miofibroblastos através das citoquinas, em particular a TGF- β 1. Embora vários tipos de citoquinas desempenhem um determinado papel no dano radio-induzido, a mais envolvida neste processo é a TGF- β 1, que desempenha funções na proliferação dos fibroblastos, radiosensibilidade dos tecidos e no estabelecimento e manutenção da integridade dos vasos sanguíneos (Zhuang *et al.* 2011).

A fibrose radioinduzida constitui então uma teoria que desempenha um importante papel no desenvolvimento da ORN. A destruição da barreira endotelial e a activação dos miofibroblastos constituem os principais eventos deste processo (Zhuang *et al.* 2011).

3.2 - Diagnóstico da Osteorradionecrose

Para o estabelecimento do diagnóstico são efectuados exames físicos e radiográficos, sendo considerados casos de ORN todos aqueles que envolvam exposição óssea crónica, que não cicatriza por um período mínimo de três meses (Teng & Futran, 2005), com aspecto necrótico, poroso, supurativo e/ou com tecido de granulação circundado por pele ou mucosa com sinais inflamatórios agudos, aos quais podem estar associadas fistulização, drenagem e fracturas ósseas (Bueno & Carvalho, 1997 *cit. in* Rocha *et al.* 2008; Teng & Futran, 2005). O paciente pode apresentar-se assintomático, mas existem muitas queixas de dor local, disgeusia, halitose, edema, distesia ou anestesia (Nabil & Samman, 2011), dor crónica espontânea, disfagia, deformação facial (Katsura *et al.* 2008), trismo (Aldunate *et al.* 2010), febre (Guttenberg, 1974; Theil, 1989 *cit. in* Hansen *et al.* 2006) e dificuldade de mastigação, deglutição e fonação (Epstein *et al.* 1987 *cit. in* Gomes *et al.* 2007). Pode igualmente evidenciar-se apenas uma área de osso desvitalizado e os sintomas acima referidos não estarem presentes (Aldunate *et al.* 2010). Numa fase mais tardia há formação de sequestros ósseos, podendo ocorrer deformidades permanentes (Shafer *et al.* 1987 *cit. in* Vier *et al.* 2005).

No local irradiado desencadeiam-se uma sucessão de eventos que pode ir desde uma hipossialia até à destruição óssea, em função da presença de cáries dentárias ou traumatismos associados à extracção dentária (Vier *et al.* 2005).

O critério temporal permite subdivir a ORN em duas classes: a ORN precoce, cujos sinais e sintomas têm início até dois anos após a última sessão de radioterapia e a ORN tardia, quando este intervalo é superior a dois anos. A ORN tardia associa-se a trauma localizado numa zona de tecido que tenha sofrido hipóxia (Teng & Futran, 2005).

É de notar que existem autores que consideram que o termo “osteorradionecrose” nem sempre é correctamente aplicado para todas as lesões ósseas pós-irradiação. Segundo Pereira *et al.* (2007) o diagnóstico da ORN implica que haja evidência radiográfica de necrose óssea pós-radioterapêutica, não relacionada à recorrência de tumor.

Contudo a dificuldade em estabelecer uma definição consistente constitui um aspecto negativo para o estudo e diagnóstico desta patologia, pois esta condição é também designada por alguns autores como “necrose de radiação” e “necrose avascular” (Teng & Futran, 2005).

As zonas relativamente opacas observam-se à medida que se dá a reparação entre osso necrosado e áreas vitais residuais (Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002).

A Tomografia Computadorizada (TC) é considerado o exame de eleição para o diagnóstico da ORN pois para além de fornecer dados sobre o acometimento e extensão óssea com maior fiabilidade, permite o estabelecimento de um planeamento cirúrgico (Aldunate *et al.* 2010). Este exame de diagnóstico evidencia as alterações em áreas líticas focais, corticais interrompidas e perda do trabeculado esponjoso, no lado sintomático, sendo frequente o espessamento do tecido mole (Hermans *et al.* 1996 *cit. in* Pereira *et al.* 2007). A ressonância magnética e cintilografia fazem também parte dos exames imagiológicos solicitados (Støre & Larheim, 1999 *cit. in* Aldunate *et al.* 2010). A cintilografia óssea possibilita a identificação da localização da lesão e a avaliação da sua extensão, mostrando baixa especificidade (aproximadamente 60%), mas alta sensibilidade (até 100%) para o diagnóstico da ORN (Bachmann *et al.* 1996 *cit. in* Pereira *et al.* 2007).

É imprescindível a realização do diagnóstico diferencial entre recorrência de neoplasia e ORN, tanto pelas características clínicas que podem coincidir como pelo surgimento de uma ferida de difícil cicatrização (típico sintoma de recidiva tumoral) (Aldunate *et al.* 2010). Segundo Aldunate *et al.* (2011) num estudo de Hao *et al.* (1999), 21% dos casos suspeitos de ORN eram, na verdade, uma recidiva da neoplasia, o que mostra a importância do estudo histopatológico para o diagnóstico definitivo.

3.3 - Classificação da Osteorradionecrose segundo o Grau/Estadio

Ao longo dos tempos, vários autores atribuíram diferentes classificações com a finalidade de diagnosticarem em que grau/estadio se encontravam os pacientes e assim poderem implementar o protocolo de tratamento mais adequado a cada caso. Nas tabelas que se seguem estão apresentadas as diferentes classificações:

Tabela nº2 – Estadiamento da Osteorradionecrose segundo Notani *et al.* 2003

GRAU I	Atinge apenas o osso alveolar
GRAU II	Estende-se até ao canal dentário
GRAU III	Ultrapassa o canal dentário ou há fractura patológica ou há formação de fístula

(Tabela adaptada de Notani *et al.* 2003)

Tabela nº3 – Estadiamento da Osteorradionecrose segundo Støre & Boysoen, 2000

ESTADIO 0	Evidência de defeito da mucosa (apenas)
ESTADIO I	Evidência radiológica de osso necrótico com mucosa intacta
ESTADIO II	Necrose óssea radiológica; osso desnudado intraoralmente
ESTADIO III	Osso necrótico clínica e radiograficamente exposto com presença de fístulas cutâneas e infecção

(Tabela adaptada de Støre & Boysoen, 2000 *cit. in* Aldunate *et al.* 2010)

Tabela nº4 – Estadiamento da Osteorradionecrose segundo Epstein *et al.* 1997

ESTADIO I	Tratada/Curada (A) Ausência de fractura patológica (B) Presença de fractura patológica
ESTADIO II	Crónica/Persistente (A) Ausência de fractura patológica (B) Presença de fractura patológica
ESTADIO III	Activa/Progressiva (A) Ausência de fractura patológica (B) Presença de fractura patológica

(Tabela adaptada de Epstein *et al.* 1997 *cit. in* Aldunate *et al.* 2010)

Tabela nº5 – Estadiamento da Osteorradionecrose segundo Glanzmann & Grätz, 1995

ESTADIO I	Osso exposto sem sinais de infecção, durante pelo menos três meses
ESTADIO II	Osso exposto com sinais de infecção ou sequestros
ESTADIO III	Osteorradionecrose tratada com ressecção mandibular; resultado satisfatório
ESTADIO IV	Osteorradionecrose com problemas persistentes mesmo após a ressecção mandibular
ESTADIO V	Morte devido a Osteorradionecrose

(Tabela adaptada de Glanzmann & Grätz, 1995 *cit. in* Studer *et al.* 2011)

Tabela nº6 – Estadiamento da Osteorradionecrose segundo Marx, 1983

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
<ul style="list-style-type: none">▪ Paciente exhibe exposição óssea que não cicatriza durante os primeiros seis meses▪ Ausência de fractura patológica, fístula cutânea ou destruição óssea da base da mandíbula	<ul style="list-style-type: none">▪ Pacientes que não respondem ao tratamento do Estadio I▪ Grande área de osso não vital incapaz de regenerar através da indução da angiogénese promovida pela oxigenoterapia	<ul style="list-style-type: none">▪ Pacientes que evoluem para deiscência da ferida cirúrgica com nova exposição óssea e tecidos moles não viáveis▪ Não respondem ao tratamento do estadio I e II ou apresentam inicialmente fractura patológica e/ou fístula cutânea na base da mandíbula.

(Tabela adaptada de Marx, 1983 *cit. in* Peleg & Lopez, 2006)

3.4 - Factores de risco associados ao desenvolvimento da Osteorradionecrose

As variáveis associadas ao tratamento, paciente e tumor, quando presentes, são significado de risco acrescido de desenvolvimento de ORN (Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002).

A seguinte tabela resume os principais factores associados às diferentes variáveis potenciais de risco na ORN:

Tabela nº 7 – Factores de risco da Osteorradionecrose associados ao Tratamento, Paciente e Tumor

<u>Tratamento</u>	<u>Paciente</u>	<u>Tumor</u>
Dose total e fraccionamento	Grau de periodontite presente	Tamanho
Tipo de radiação	Cirurgia óssea prévia à radioterapia	Estadio
Volume corporal irradiado	Higiene oral precária	Sítio anatómico
Dose efectiva biologicamente	Uso abusivo de álcool e tabaco	Associação do tumor ao osso
Combinação de irradiações interna e externa	Exodontia após radioterapia	
Extensão do campo	Inflamação óssea	

irradiado

Estado nutricional

Idade

(Tabela adaptada de Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002; Lozza *et al.* 1997 *cit. in* Pereira *et al.* 2007; Teng & Futran, 2005; Celik *et al.* 2002; Goldwaser *et al.* 2007).

A coexistência de determinadas doenças sistémicas, como a Diabetes *mellitus*, o ajuste do tempo entre a extracção dentária e o início da radioterapia são factores que influenciam o risco de desenvolvimento de ORN (Silvestre & Andres, 1998 *cit. in* Garcia *et al.* 2006).

Vier *et al.* (2005) considera que doses de radiação superiores a 60 Gy e a infecção constituem factores com potencial para desencadear a ORN. Num outro estudo verificou-se a existência de uma correlação positiva entre a dose de radiação e o número de complicações observadas (Larson *et al.* 1983 *cit. in* Vier *et al.* 2005).

Relativamente ao tipo de radioterapia aplicada, a externa parece ser a mais agressiva no desenvolvimento da ORN (Notani *et al.* 2003) suposição contrariada por Teng & Futran (2005) que consideram a braquiterapia a responsável por um maior risco de desenvolvimento da doença.

Do estudo de Goldwaser *et al.* (2007), 72% dos doentes eram do sexo masculino e a idade média dos pacientes em estudo era 61 anos. Da amostra total em estudo, 95% foi submetido a radioterapia de feixe externo e demoraram em média, 52 meses a desenvolver ORN. Os factores associados a um alto risco foram a dose de radiação superior a 66 Gy (contudo os autores consideraram que a dose não era por si só predictiva para o desenvolvimento da doença) e a história de trauma no período pré ou

pós-radioterapêutico. Os autores deste estudo encontraram uma associação entre índice de massa corporal (BMI) e o risco de ORN.

No que diz respeito à localização e estadio, tumores localizados na orofaringe, laringe e assoalho da boca e estadios avançados de doenças estão associados a um risco mais elevado de ORN. Acredita-se que esta associação possa ser explicada pela proximidade entre o tumor e o tecido ósseo e pela necessidade de uma maior quantidade de radiação para atingir as localizações mais profundas (Aldunate *et al.* 2010; Teng & Futran, 2005).

As cáries não tratadas, dentro do campo de radiação, são também relevantes para o aumento da incidência desta complicação tardia (Adunate *et al.* 2010).

Os factores de risco relacionados ao paciente têm por base a tendência que os indivíduos apresentam em piorar progressivamente a sua higiene oral (Grimaldi *et al.* 2005). Inicialmente há inflamação da mucosa, agravada pela disfunção das glândulas salivares, com redução do fluxo salivar (Sena *et al.* 2001 *cit. in* Grimaldi *et al.* 2005). Havendo hipossalivação está instalado o ambiente ideal para a proliferação dos *S. mutans* e *Lactobacillus sp.*, uma vez que a capacidade tampão da saliva fica afectada. Este facto irá conduzir a uma mudança nos hábitos alimentares e a sua alimentação passa a ser pastosas e rica em carboidratos (De Castro *et al.* 2002). Ao estar impossibilitado de higienizar correctamente a cavidade oral, devido à dor intensa, forma-se um ciclo vicioso muito difícil de ser quebrado (Sena *et al.* 2001 *cit. in* Grimaldi *et al.* 2005).

Dos factores de risco para a ORN associados ao paciente, as extracções dentárias parecem ser as que mais contribuem para o desenvolvimento da doença (a par com as doenças periodontais) (Teng & Futran, 2005; Katsura *et al.* 2008). Estudos comprovaram que exodontias efectuadas no período pós-radioterapêutico aumentam para o dobro o risco de ORN, quando comparadas com as realizadas antes. Contudo, Chang *et al.* (2007) não encontraram diferenças significativas de incidência nos dois períodos.

Num estudo realizado por Chen *et al.* (2010) para determinar a frequência e distribuição de lesões traumáticas nos tecidos moles e duros da região oral e maxilofacial, numa população em Taiwan, cerca de 90% das lesões associadas a tecidos duros correspondiam a ORN e 25,8% desse valor correspondia a ORNs desencadeadas por extracções dentárias. A maioria dos pacientes com ORN eram homens e as lesões apareciam frequentemente na mandíbula, para valores de radiação compreendidos entre 46 e 73 Gy.

O uso de esteróides antes ou após a radioterapia reduz cerca de 96% o risco de ORN. Este efeito protector é explicado com base na inibição da inflamação inicial, prevenindo a formação de trombose, atrofia e necrose. A terapia anticoagulante reduz também esse risco de forma significativa (Goldwaser *et al.* 2007).

Consideram-se pacientes de risco todos aqueles que continuem a beber e a fumar, mesmo após a radioterapia, os que são submetidos a altas doses de radiação e a grandes volumes, fracções de grande tamanho e/ou implantes intersticiais. A presença de tumores que envolvam a gengiva ou o osso são também considerados factores de risco (Franceschini *et al.* 2004).

Pacientes submetidos a exodontias no período de 2 a 5 anos após a radioterapia têm maior probabilidade de desenvolver ORN quando comparados com os submetidos a tratamento cirúrgico 10 anos após. Todos aqueles cuja faixa etária está entre os 50 e 70 anos são, também eles, considerados pacientes de risco (Morais *et al.* 2008).

Recentemente, no estudo de Marx & Tursun (2012) os critérios para o diagnóstico da ORN mandibular eram a presença de osso exposto na maxila ou mandíbula que persiste por, pelo menos, 8 semanas, num paciente que tenha recebido uma dose mínima de radiação de 60 Gy e que não tenha administrado bisfosfonatos. Neste estudo foi identificado em todas as espécies osso necrótico evidenciado pelas lacunas ósseas, ausência de trabeculado e do sistema de canais de Havers e Volkmann. Verificou-se uma ausência notável de células inflamatórias e elementos normais da medula, tendo-se encontrado, em vez disso, colagénio acelular e apenas um núcleo celular raro. Em todas

as espécies evidenciou-se a falta de funcionamento dos vasos sanguíneos, presença de restos de vasos sanguíneos antigos e células adventícias, deixando apenas a lâmina basal. Os microorganismos foram encontrados na superfície óssea em 58% dos casos e o periosteio preservado em 49%, embora em todos eles o mesmo se tenha apresentado acelular e avascular.

3.5 - Tratamento da Osteorradionecrose

A implementação de um cumprimento rigoroso das medidas protocolares para prevenção e tratamento dos efeitos adversos orais resultantes da radiação deve constituir um objectivo comum ao cirurgião maxilo-facial, médico oncologista e médico dentista (Jansma *et al.* 1992 *cit. in* Vier *et al.* 2005).

Os objectivos do tratamento da ORN são essencialmente tratar os sintomas e possível tumor residual ou recorrente e restituir a forma e a função do sistema estomatognático. Estes objectivos são comuns para a ORN não mandibular e mandibular, sendo que nesta última a finalidade é restaurar a função da mandíbula, sobretudo no que se refere ao processamento de alimentos, deglutição, produção de fala intelegível e restauração da aparência inferior da face (Ang *et al.* 2003).

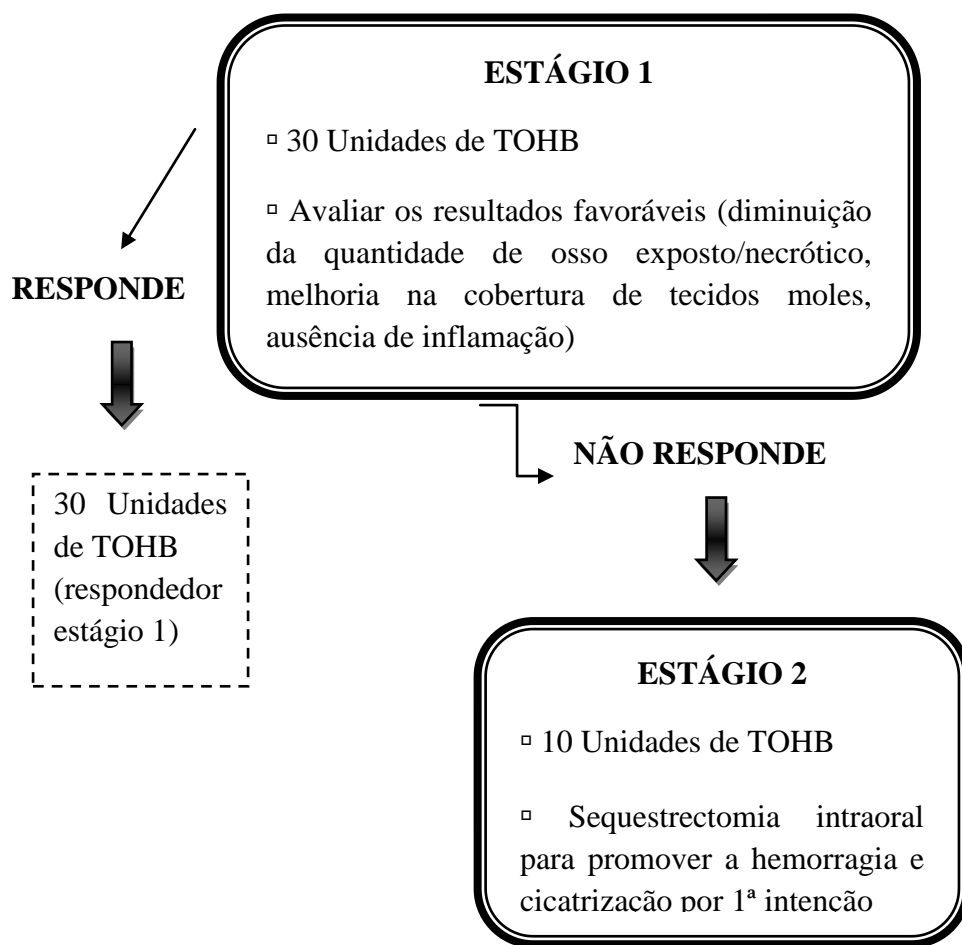
Na ORN maxilar, a extensão da destruição óssea não é tão importante quanto os graus de infecção e hemorragia para uma adequada orientação do tratamento e previsão de resultados (Cheng *et al.* 2006).

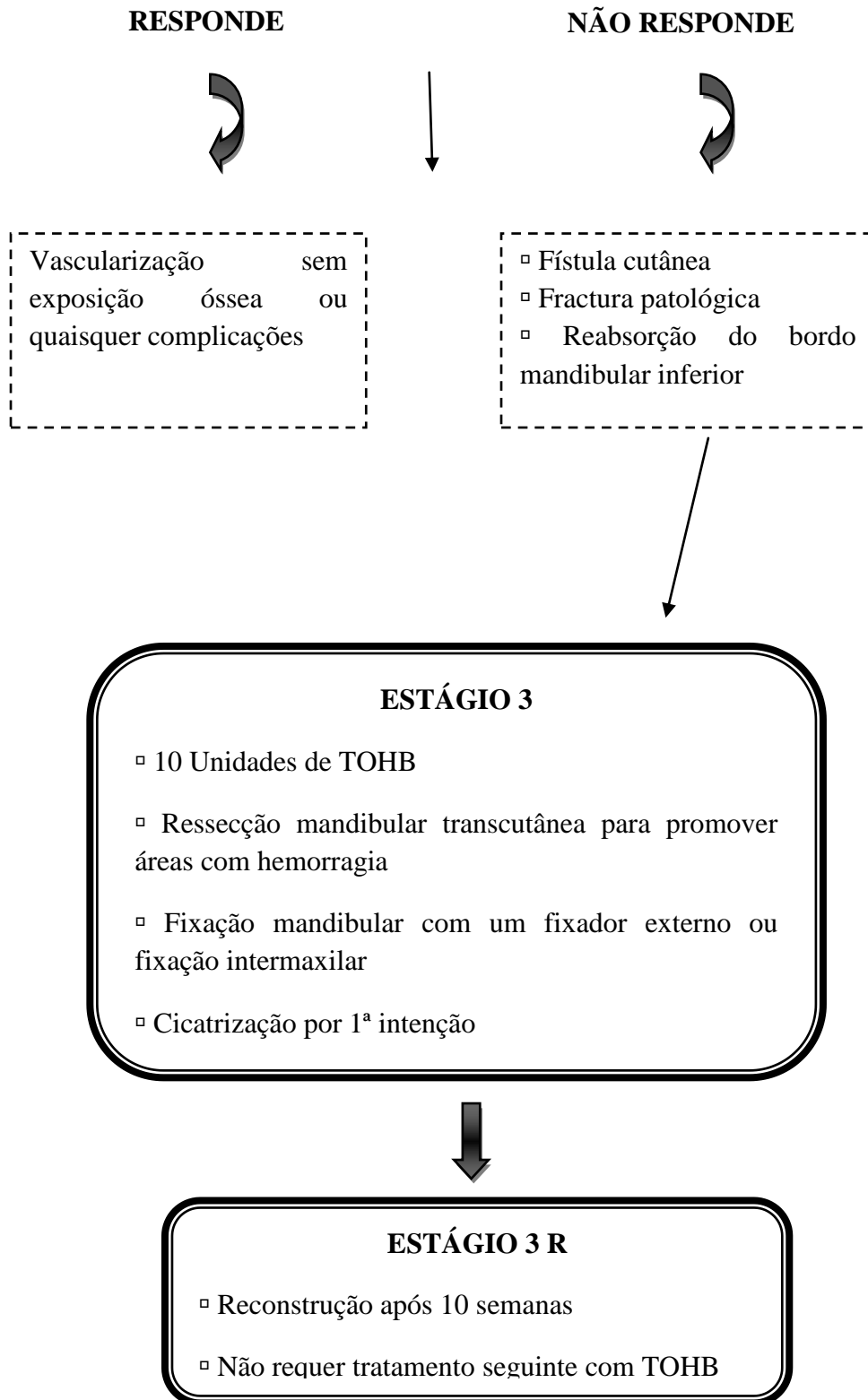
A variabilidade da doença torna controverso o seu tratamento. Uma melhoria na higiene oral e o debridamento transoral parece ser suficiente para tratar lesões primárias. Nos casos em que os pacientes apresentam, numa fase inicial, uma doença mais extensa que inclua fístula orocutânea, fractura patológica e necrose óssea extensiva bem como quando a terapia invasiva não é suficiente para tratar a doença, torna-se necessária uma ressecção cirúrgica com reconstrução (Gal *et al.* 2003).

O tratamento primário da ORN compreende essencialmente modalidades conservadoras, tais como: a aplicação de anti-sépticos tópicos, irrigação com soluções salinas, melhoria na higiene oral, debridamento e sequestrectomia, utilização de analgésicos, AINES, corticóides e antibióticos via parental e terapia com HBO (Jereczek-Fossa & Orechia 2002; Goldwaser *et al.* 2007).

Quando os tratamentos convencionais não são passíveis de serem utilizados, podem ser adoptados tratamentos não invasivos como o Gluconato de clorhexidina a 0,12%. Este antibiótico é bactericida para *Gram +*, *Gram -* e algumas leveduras e é administrado de forma tópica (Almeida *et al.* 2010). Se o tratamento primário falhar pode ser necessária uma mandibulectomia segmentar seguida de uma reconstrução complexa (Bessereau & Annanne, 2010).

Esquema nº1 – Protocolo proposto por Marx, 1983 para o tratamento da Osteorradionecrose





(Esquema adaptado de Marx, 1983 *cit. in Gal et al.* 2003)

Este protocolo é usualmente utilizado para classificar os pacientes, tendo por base a extensão da doença, sendo que o estadio no qual os pacientes respondem à terapia reflecte a severidade da mesma. No momento em que Robert Marx apresentou, em 1983, o seu protocolo, a primeira modalidade de reconstrução foi o enxerto ósseo livre. Para estadios avançados da doença era recomendada não só a reconstrução tardia como também a THBO no momento da cirurgia (Gal *et al.* 2003).

Os pacientes que, segundo este protocolo, se encontram no estadio III da doença e nos quais a THBO falhou como tratamento adjuvante, apresentam um risco significativamente maior de desenvolverem complicações pós-operatórias (Gal *et al.* 2003).

Apesar do protocolo de proposto por Marx (1983) fornecer um plano de tratamento estabelecido, o conceito de atribuir um estadio de doença baseado na resposta do paciente ao tratamento difere em grande medida do protocolo adoptado pelos cirurgiões para o tratamento de TCP (Jacobson *et al.* 2010).

Actualmente são utilizadas várias técnicas radiográficas que aliadas ao exame físico permitem estabelecer um plano de tratamento ideal a cada paciente, baseado em achados radiográficos e clínicos. É o estadio da doença que determina as opções de tratamento para cada paciente. Embora o protocolo de Marx (1983) continue a ser uma importante contribuição para o tratamento da ORN, a abordagem actual tem-se deslocado no sentido de se estadiar primeiramente a doença e só depois estabelecer um plano de tratamento (Jacobson *et al.* 2010).

Numa fase inicial as técnicas reconstrutivas para a resolução da ORN baseavam-se na utilização de enxertos ósseos, uma técnica que dada a sua natureza avascular, tornava necessária a utilização da THBO aquando a reconstrução. Shaha *et al.* (1997) publicou pela primeira vez, uma técnica que permitia a excisão extensa de todo o tecido necrótico cicatrizado, sem a preocupação com o tamanho do defeito. Esta técnica melhora a possibilidade de recuperação do tecido, permite alcançar o sangramento nativo do osso

e introduz tecido não irradiado com suprimento sanguíneo, não revitalizando, contundo, o osso necrosado (Gal *et al.* 2003).

Anos de experiência clínica no tratamento desta patologia, permitem que no presente, se possa afirmar que no período intra-operatório se devem tomar determinadas medidas como evitar a alveoloplastia, a cicatrização primária e o trauma no perióstio durante a exodontia (Nabil & Samman *et al.* 2011), que se limite o número de dentes a ser extraído numa única sessão e que se utilizem anestésicos locais com baixa concentração de adrenalina (Maxymiw *et al.* 1991 *cit. in* Nabil & Samman *et al.* 2011).

A THBO foi pela primeira vez utilizada em 1974 por Mainous & Boyne como forma de tratamento da ORN, sendo considerada um procedimento seguro quando utilizada de forma criteriosa, com técnicas criteriosas e pessoas experientes (Morais *et al.* 2008).

A THBO baseia-se na aplicação de oxigénio puro a 100%, em temperatura ambiente, sob pressão maior que a atmosférica (Wallace *et al.* 1995 *cit. in* Moraes *et al.* 2008). Esta terapia ao promover a oxigenação tecidual permite o restauro da angiogénese capilar promovendo o aumento da proliferação tecidual e a formação de tecido de granulação (Weisz *et al.* 1993 *cit. in* Moraes *et al.* 2008).

De uma forma geral e tendo por base a literatura existente, o número médio de sessões de HBO varia entre 15 e 40 sessões durante 30 minutos a 2 horas. (Wallace *et al.* 1995; Monies-Chass *et al.* 1976; Sallusti *et al.* 2001 *cit. in* Moraes *et al.* 2008). O protocolo mais utilizado requer 30 horas de terapia pré-operatoriamente em 20 sessões de 90 minutos cada, seguindo-se de 15 horas pós-operatoriamente em 10 sessões, 90 minutos cada (Pereira *et al.* 2007).

As várias aplicações clínicas desta terapia compreendem o tratamento de lesões por radiação: radiodermatite, osteorradionecrose, lesões actínicas da mucosa e osteomielites (Morais *et al.* 2008).

Como em todas as terapias, a THBO não é excepção, ao apresentar desvantagens que se relacionam às alterações de volume, pressão e toxicidade do O₂. O mais frequente é o orobarotrauma, causado pela falha da abertura da tuba do estáquio, associado a otalgia persistente e em casos extremos, hemorragia e perfuração timpânica (Waisman *et al.* 1998; Sallusti *et al.* 2001 *cit. in* Morais *et al.* 2008). Estas complicações podem também fazer-se acompanhar de dor nos seios frontais, miopia e cataratas, embolia gasosa, barotrauma pulmonar (Erim *et al.* 1990 *cit. in* Garcia *et al.* 2006). As complicações mais raras são: toxicidade pulmonar, agravamento das cataratas, toxicidade do sistema nervoso central (irritabilidade, diminuição do campo visual, náuseas, tonturas e convulsões (Waisman *et al.* 1998 *cit. in* Morais *et al.* 2008). O seu alto custo constitui igualmente uma desvantagem desta técnica (Morais *et al.* 2008).

A THBO devido à excessiva concentração de oxigénio que promove nas células neoplásicas, pode conduzir ao aparecimento de novas lesões e recidivas (Feldmeier *et al.* 2003). Almeida *et al.* (2010) considera que a câmara hiperbárica deve ser evitada na maior parte das vezes ou utilizada de forma cautelosa.

O oxigénio hiperbárico actua sinergicamente com os antibióticos pois modifica o ambiente bioquímico ao torná-lo desfavorável à proliferação bacteriana, o que vai limitar e interferir na produção e actividade, respectivamente, das suas toxinas. Este é directamente bactericida para os germes anaeróbios (Kronish & Maleish, 1996 *cit. in* Morais *et al.* 2008).

A THBO estimula a formação de colagénio e pode produzir o efeito bactericida ou bacteriostático para um grande número de espécies. Por tal, tem sido utilizada em pequenas lesões de forma a evitar a ressecção cirúrgica mandibular (Chavez & Adkinson, 2001 *cit. in* Pereira *et al.* 2007), embora seja um processo dispendioso e demorado (Pereira *et al.* 2007).

Bessereau & Annane, 2010, consideram que a THBO não é um tratamento de consenso. Embora existam algumas evidências suportadas na teoria de que a THBO pode prevenir o desenvolvimento de ORN após extracções dentárias, não há evidência científica

comprovada que nos permita afirmar que este protocolo melhore o resultado da ORN moderada leve e existem apenas 2 ensaios de baixa qualidade metodológica que encontraram evidência que a terapia HBO pode melhorar o resultado em pacientes que necessitem de ressecção ou reconstrução cirúrgica.

A ORN mandibular progressiva/persistente exige um tratamento bastante mais invasivo que inclui a ressecção radical da lesão (hemimandibulectomia, sequestromia), reconstrução óssea com enxertos livres e anastomose microvascular (Vier *et al.* 2005), onde são utilizados osso do braço e antebraço, crista ilíaca, fíbula, e placas de titânio (Vier *et al.* 2005). A fíbula é o enxerto livre mais utilizado porque a quantidade de osso e tecido mole que podem ser transferidas é suficiente para a estratégia de controlo da doença (Curi *et al.* 2007). O enxerto livre importa tecido bem vascularizado e não irradiado, permitindo a cicatrização primária da ferida, resolução sintomática ideal e reabilitação funcional (Ang *et al.* 2003).

O estudo realizado por Chang *et al.* (2001) indicou que a ressecção radical seguida de reconstrução constitui uma medida segura na obtenção de resultados de cicatrização, estéticos e funcionais (Vier *et al.* 2005).

A sequestrectomia deve ser realizada após limpeza e remoção mecânica da placa bacteriana que com a irrigação pode eliminar alguns dos fragmentos ósseos presentes (Almeida *et al.* 2010), sempre com cobertura antibiótica, uma vez que envolve a manipulação (Morton & Simpson, 1986 *cit. in* Almeida *et al.* 2010).

O debridamento agressivo e a reconstrução microvascular para além de permitirem a restauração óssea com bons resultados funcionais e cosméticos, introduzem tecido não irradiado que restabelece o suprimento sanguíneo da região, permitindo assim uma maior viabilidade e regeneração do osso. (Gal *et al.* 2003).

Assim, tanto o debridamento agressivo como a reconstrução microvascular representam uma abordagem eficaz no tratamento da ORN avançada e mesmo na ausência da terapia

HBO peri-operatória, a reconstrução vascular constitui uma terapia de sucesso (Gal *et al.* 2003).

A associação entre medidas conservadoras (debridamento, irrigação e antibióticos) e ressecção cirúrgica (sequestrectomia, mandibulectomia marginal e segmentada com ou sem reconstrução) deve ser a chave do tratamento da ORN (Teng & Futran, 2005).

Porém, na ressecção cirúrgica, mesmo que se observem margens vascularizadas, a deficiência no funcionamento dos fibroblastos, osteoblastos e osteoclastos conduzirá a um agravamento e progressão da ORN. A pentofilina e o tocoferol surgiram na base desta teoria como possíveis tratamentos coadjuvantes com resultados promissores (Zaghi *et al.* 2012).

A Pentofilina é um derivado da metilxantina que actua contra alguns mediadores inflamatórios, incluindo o TNF- α . O Tocoferol é um metilfenol com actividade de vitamina E que previne o dano celular, a formação de radicais livres e protege as membranas celulares contra a peroxidação lipídica. (Madrid *et al.* 2010).

O Clodronato pode ser incluído nos protocolos de tratamento nos casos de ORN progressiva com a finalidade de obter um benefício máximo (McLeod *et al.* 2012).

Mesmo que as avaliações clínicas e histopatológicas confirmem a completa ressecção das margens ósseas necróticas, a mandíbula irradiada será susceptível à progressão da ORN. Uma ressecção clinicamente guiada inadequada não contribui para a progressão desta patologia, mas antes os desequilíbrios dos osteoblastos, osteoclastos e miofibroblastos que parecem estar associados à sua progressão e alterações cirúrgicas pós-operatórias (Zaghi *et al.* 2012).

A administração de antibióticos em pacientes com menor comprometimento sistémico é efectiva para a resolução da ORN. Porém, em qualquer dos casos se o quadro de sintomas incluir dores ou exacerbações deve ponderar-se a combinação entre o

tratamento cirúrgico com antibióticos potentes e a THBO, de modo a permitir uma eficácia na cicatrização (Kreisner *et al.* 2005).

Em 2012, Shiiba *et al.*, criaram um novo método de administração de antibióticos por via intra-arterial através da utilização de uma injeção intra-arterial contínua-selectiva, cuja abordagem é realizada através da artéria tiróideia superior, sob anestesia local. A medicação é realizada através de uma cânula que a envia para a artéria carótida externa de onde partem a artéria maxilar e facial.

As principais vantagens deste método são: não existe qualquer intervalo entre as doses (injeção contínua) e, portanto, não é necessário nenhum anticoagulante; os antibióticos são entregues na corrente sanguínea de acordo com o fluxo natural da artéria carótida externa, não perturbando a circulação fisiológica. (Shiiba *et al.* 2012).

O plasma rico em plaquetas (PRP) constitui um produto sanguíneo autólogo e é utilizado com a finalidade de melhorar a sobrevivência dos enxertos ósseos em implantologia, cirurgia cosmética e procedimentos ortopédicos (Marx, 1998; Marx, 2001 *cit. in* Batstone *et al.* 2012). As plaquetas contêm factores de crescimento que incluem factor de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) e factor de transformação de crescimento beta (TGF- β). A utilização da PRP mostra-se benéfica por conduzir tanto a um aumento dos níveis de factores de crescimento presentes nas plaquetas como pelo facto de ser um produto derivado de sangue autólogo, eliminando assim o risco de transmissão viral (Batstone *et al.* 2012).

No estudo de Batstone *et al.* (2012) os pacientes que receberam PRP tiveram maior percentagem de ORN, embora sem significância estatística. Isto levou-os a concluir que é possível que esta técnica não traga benefícios em termos de prevenção para a ORN nem na cicatrização de feridas na sequência de extracções dentárias pré-radioterapêuticas. Contudo o estudo permitiu-lhes também concluir que não há associação entre a ORN e o momento idóneo para as extracções dentárias em relação à radioterapia, considerando possível que é mais importante a remodelação do osso

subjacente que se prolonga por muitos meses após a extracção do que a cicatrização primária da mucosa.

Nos últimos anos, com o intuito de incrementar as taxas de sobrevivência, melhorar o controlo locorregional da doença e reduzir a exposição dos tecidos normais à radiação, limitando o seu campo, têm sido criadas novas técnicas radioterapêuticas que vão desde a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), à Radioterapia Conformal 3D (3D-CRT) e combinação entre agentes quimioterapêuticos e radiação (Nabil & Samman, 2012).

A IMRT, uma técnica relativamente recente, apresenta a grande vantagem de produzir menor dano nos tecidos sãos enquanto promove uma melhoria no controlo das taxas de tumor. (Studer *et al.* 2011).

A ORN representa uma condição de difícil tratamento, sobretudo pelas variáveis que por vezes são inacessíveis para o estabelecimento de qualquer tipo de protocolo para o seu tratamento e por isso torna-se primordial a aposta nos métodos de prevenção, uma vez que o princípio no qual se baseia esta patologia está relacionado com a extracção dentária. Esta deve ser realizada 10-14 dias antes do início da radioterapia de modo a permitir a cicatrização antes dos efeitos radiogénicos. (Gomes *et al.* 2007).

A multimodalidade terapêutica associada à cessação tabágica (no caso dos fumadores) e à vigilância e acompanhamento cuidadosos do paciente parece ser uma abordagem altamente eficaz para o tratamento desafiador da ONR, e esta deve ser considerada sempre que se evidencia exposição óssea após a radioterapia (Freiberger *et al.* 2009).

Na seguinte tabela estão resumidas as técnicas inovadoras para o tratamento da ORN:

Tabela nº8 – Técnicas inovadoras no tratamento da Osteorradiocrecrose

Técnicas	Mecanismos, Benefícios e Aplicações Clínicas	Nível de evidência
Ultra-som terapêutico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Promove a angiogénese via moléculas angiogénicas 2. Estimula os osteoblastos a produzirem óxido nítrico e prostaglandina E2 durante a formação e remodelação óssea 3. Induz a proliferação celular e síntese de proteínas de colagénio e não-colagénio 4. Melhora o fornecimento de oxigénio através do efeito directo da vasodilatação 	Nível IV

Técnicas	Mecanismos, Benefícios e Aplicações Clínicas	Nível de evidência
<p><u>Moléculas biológicas:</u></p> <p>-bFCF</p> <p>-Proteína morfogénica do osso 1 (BMP-1, proteína osteogénica 1, rhOP-1)</p> <p>-BMP2 (rhBMP2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melhora a angiogénese e aumenta a sobrevivência dos retalhos miocutâneos pré-fabricados ▪ Efeito sinérgico com a THBO ▪ Indução da osteogénese ▪ Diferente eficiência no caso de diferente qualidade óssea ▪ Expressão diminuída após radioterapia, associada à apoptose celular e reduzida síntese de proteínas de matriz óssea ▪ Promoção da osteogénese dose-dependente em sítios intramusculares e retalhos de osso vascularizados ▪ Diferenciação induzida em células mesenquimais em osteoblastos ▪ Efeito sinérgico com FK506 (um macrólido com propriedades imunossupressoras) ▪ Encurta o tempo de cura e melhora a resiliência a infeções e a extrusão de retalho 	<p>Falta de evidência (animal)</p>

Técnicas	Mecanismos, Benefícios e Aplicações Clínicas	Nível de evidência
Distração osteogénica	<p>Aplicável em todas as direções da distração</p> <p>Indicado em casos de pobres candidatos à cirurgia para a transferência de retalhos livres</p> <p>Aumenta a quantidade e melhora a qualidade ósseas e a neovascularização</p> <p>Efeito sinérgico com terapia HBO, uso de bFGF e alongamento cíclico</p> <p>Aumento do leito dos tecidos moles para reconstrução óssea</p>	Nível IV

Técnicas	Mecanismos, Benefícios e Aplicações Clínicas	Nível de evidência
<p><u>Agentes antioxidantes:</u></p> <p>-Pentoxifilina (PTX: derivada da metilxantina)</p>	<p><u>Mecanismo:</u> 1. Produção de anti- factor de necrose tumoral α</p> <p>2. Aumento da flexibilidade dos eritrócitos</p> <p>3. Vasodilatação</p> <p>4. Inibição das reacções inflamatórias, proliferação dos fibroblastos dérmicos e formação de matriz extracelular</p> <p>Elimina os radicais de oxigénio durante o stress oxidativo</p> <p>Resolução da fibrose</p> <p>Ausência de benefícios perante osso exposto</p>	Nível III
<p>-Tocoferol (vitamina E)</p>	<p>Mecanismo: 1. Protecção da membrana celular contra a peroxidação lipídica</p> <p>2. Inibição parcial da TGF-B1 e expressão de genes de procolagénio.</p> <p>Efeito sinérgico com a PTX no tratamento da ORN mandibular</p>	Nível II

(Tabela adaptada de Curi *et al.* 2007)

O retalho de corpo adiposo bucal (BFP) é um retalho local versátil localizado no interior da cavidade oral. Esta técnica permite um imediato fornecimento de sangue ao local receptor e promove uma rápida neovascularização, factor importante para o tecido hipovascular irradiado, característico da ORN (Nabil & Ramli 2012).

No estudo de Nabil & Ramli (2012) o uso de BFP em combinação com a sequestrectomia demonstrou-se eficaz no tratamento da ORN de estadio I ou II, especialmente nos casos em que estão associados factores de co-morbilidade. Contudo, nos casos em que o tamanho e extensão da lesão é maior, a utilização desta técnica torna-se limitada pelo comprimento do retalho. A impossibilidade de aplicação a nível anterior dos maxilares constitui igualmente uma limitação do seu uso. Contudo ambas as desvantagens são ultrapassadas pelo facto de a maioria das ORN que são diagnosticadas apresentarem uma curta extensão e tamanho e se localizarem na mandíbula.

3.6 - Prevenção da Osteorradionecrose

Como forma de prevenir esta complicação tardia deve otimizar-se os factores relacionados com o paciente e o tratamento. São exemplos disso a optimização da dose de distribuição com o volume irradiado com recurso a compensadores de tecidos e filtros, que possibilitam uma diminuição da dose absorvida pela mandíbula (Jereczek-Fossa & Orecchia, 2002).

O acompanhamento do Médico Dentista deve focar-se essencialmente na prevenção das complicações tardias que podem trazer consequências severas à qualidade de vida do paciente, sendo de igual forma importante que este acompanhamento seja feito antes, durante e após a Radioterapia (González-Arriagada *et al.* 2010).

Num estudo realizado no Reino Unido, que teve como objectivo investigar se os profissionais de medicina dentária tomavam medidas específicas para identificar pacientes de risco para ORN, permitiu concluir que apenas 35% questionava sobre a história de radioterapia à cabeça e pescoço na história clínica, e 52% sobre a história de cancro. Relativamente à profilaxia antibiótica, 29% dos médicos dentistas recomendava o seu uso a pacientes submetidos a radiação, enquanto 16% recomendava-o a pacientes submetidos a radioterapia no passado. Algumas unidades de cirurgia maxilofacial foram também inquiridas, e apenas 8% detinha de protocolos de manutenção de pacientes de risco ou com ORN (McLeod *et al.* 2010).

Mesmo que as medidas preventivas estejam correctamente instauradas, podem existir pacientes que necessitem de tratamentos dentários durante e após a radioterapia, sendo por esse motivo primordial que estes sejam identificados para que possam ser tomadas medidas apropriadas que reduzam o risco de ORN. Devido à dificuldade que existe em estabelecer os limites exactos do campo de radiação, todos os pacientes previamente submetidos a radioterapia para o tratamento de TCP devem ser considerados potenciais pacientes de risco para o desenvolvimento da ORN (McLeod *et al.* 2010).

Os únicos dentes que devem ser extraídos antes da radiação são os não restauráveis e com envolvimento periodontal avançado, que estejam inseridos num campo de altas doses de radiação. Se a exodontia for múltipla cirúrgica ou ambas pode ser administrada 400 mg de pentoxifilina, 2x ao dia durante oito semanas juntamente com tocoferol 1000 UI uma semana antes do procedimento (Madrid *et al.* 2010; Lyons & Ghazali, 2008).

Todos os pacientes devem estar sob cuidados orais profiláticos antes, durante e após a radioterapia. Estes devem ser instruídos sobre uma higiene oral meticulosa e a aplicação diária de fluoretos. Durante a radioterapia devem ser efectuados controlos semanais e após a sua finalização, mensais durante os primeiros 6 meses e após esse período, o paciente deve dirigir-se ao seu médico dentista a cada 4 meses. As cáries cervicais e radiculares devem ser tratadas imediatamente para evitar que haja envolvimento pulpar ou comprometimento da coroa clínica. (Jacobson *et al.* 2010).

Embora existam investigadores que recomendem um período de espera de 10 a 21 dias entre as exodontias e o início da Radioterapia, deve estimar-se esse período de acordo com o risco potencial para a ORN (Wahl, 2006).

Tanto a terapia HBO como a profilaxia antibiótica devem ser reconsideradas como tratamentos preventivos na ORN induzida por extracções anteriores e posteriores à radioterapia, uma vez que nenhuma das duas parece reduzir o seu risco (Wahl, 2006).

Deste modo, a posição do Médico Dentista na prevenção da ORN exige um planeamento rigoroso do tratamento dentário antes do paciente iniciar as sessões de radioterapia, bem como um controlo eficaz no período pós-radioterapêutico. De maneira particular, deve ser tomado um cuidado especial com as técnicas de exodontia aplicadas, reforçar a higiene dentária e a aplicação de flúor, respeitar o tempo necessário nas extracções pré-radioterapêuticas e aplicar cuidados pós-cirúrgicos de maneira a promover uma adequada recuperação do paciente irradiado (Reuther *et al.* 2003).

A preocupação em manter uma dentição saudável nos pacientes irradiados deve ser o principal objectivo de qualquer profissional de medicina dentária (Wahl, 2006).

IV - Conclusão

Os últimos anos de pesquisa em torno da histopatologia da ORN, bem como do protocolo mais indicado para o seu tratamento têm evidenciado a controvérsia existente ao redor desta complicação tardia. Isto reflecte-se também na inexistência de protocolos estabelecidos para os profissionais de Medicina Dentária face a pacientes em terapias anti-neoplásicas, neste caso específico, radioterapia.

Nos últimos anos, tem sido realizados vários estudos em torno da capacidade de determinados fármacos para o tratamento e prevenção desta complicação tardia, como são os casos da pentoxifilina, tocoferol e gluconato. Actualmente a literatura divide-se entre estudos caso-control e revisões sistemáticas que contemplam várias teorias sobre a histo e fisiopatologia da ORN, distintos planos de tratamento e protocolos de prevenção que impossibilitam a fixação de linhas de orientação (*guidelines*) estabelecidas para os profissionais de Medicina Dentária. Não obstante, a maioria dos autores concorda que a prevenção deve passar essencialmente pela optimização da dose de distribuição com o volume irradiado com o intuito de diminuir a dose de radiação absorvida, por um controlo e acompanhamento médico-dentário focado na prevenção das complicações tardias da radioterapia, com repercussões na qualidade de vida do paciente. Mesmo que as medidas de prevenção estejam correctamente aplicadas, deve dar-se primazia à identificação dos pacientes que necessitem de tratamentos dentários durante e após a radioterapia para que estejam criadas as condições que permitam tomar as medidas apropriadas para a redução do risco Osteorradionecrose.

O acompanhamento e controlo médico-dentário dos pacientes submetidos a tratamentos oncológicos, deve incluir a instrução sobre uma higiene oral rigorosa, sempre sob cuidados orais profilácticos. Só assim estará garantida a minimização das complicações tardias resultantes destes tratamentos. É nesta vertente que o Médico Dentista assume um papel crucial para o prognóstico do paciente, ao contribuir para uma melhoria do seu estado geral de saúde e da sua qualidade de vida. Nesse sentido, a inclusão destes profissionais de saúde nas equipas multidisciplinares de tratamento de neoplasias da

cabeça e pescoço deve fazer parte das perspectivas futuras das áreas de Oncologia e Medicina Dentária.

V - Referências bibliográficas

Aldunate *et al.* (2010). Osteorradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev. Bras. Cir. Plást.*, 25(2), pp. 381-387.

Almeida, F. *et al.* (2010). Diagnóstico Precoce, Tratamento Conservador e Remissão Completa da Osteorradionecrose de Mandíbula – Relato de Caso. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 51(3), pp.149-153.

Ang, E. *et al.* (2003). Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *British Journal of Plastic Surgery*, 56, pp.92-99.

Batstone, M. *et al.* (2012). Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 41, pp.2-4.

Bessereau, J. & Annane, D. (2010). Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw: The Case Against the Use of Hyperbaric Oxygen. *J Oral Maxillofac Surg*, 68, pp.1907-1910.

Bonan P. *et al.* (2006). Dental Management of Low Socioeconomic Level Patients Before Radiotherapy of the Head and Neck with Special Emphasis on the Prevention of Osteoradionecrosis. *Braz Dent J*, 17(4), pp.336-342.

Cardoso M., *et al.* (2005). Prevenção e Controle das Sequelas Bucais em Pacientes Irradiados por Tumores de Cabeça e Pescoço. *Radiol Bras*, 38(2), pp.107-115.

Celik, N. *et al.* (2002). Osteoradionecrosis of the mandible after mandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg*, 109(6), pp.1875-1881.

Chang, D. *et al.* (2007). Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *HEAD & NECK—DOI*, 10, pp. 528-536.

Chen, J. *et al.* (2010). A retrospective study of trauma-associated oral and maxillofacial lesions in a population from southern Taiwan. *J Appl Oral Sci.*, 18(1), pp.5-9.

Cheng, S. *et al.* (2006). A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 64(1), pp.90-97.

Curi, M. *et al.* (2007). Management of Extensive Osteoradionecrosis of the Mandible With Radical Resection and Immediate Microvascular Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, pp.434-438.

De Castro, R. *et al.* (2002). Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev Odontol UNICID*, 14(1), pp.63-74.

Dhanda, J. (2009). Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen therapy in the United Kingdom. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47, pp.210-213.

Feldemier J. *et al.* (2003). Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?. *Undersea Hyperb Med*, 30, pp.1-18.

Franceschini, C. *et al.* (2004). Osteorradioneecrose e necrose de tecidos moles – Relato de caso. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, 3(1), pp.36-40.

Freiberger, J. *et al.* (2009). Multimodality Surgical and Hyperbaric Management of Mandibular Osteoradionecrosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 75(3), pp.717-724.

Gal, T. *et al.* (2003). Influence of Prior Hyperbaric Oxygen Therapy in Complications Following Microvascular Reconstruction for Advanced Osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 129, pp.72-76.

Garcia, V. *et al.* (2006). Oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de pacientes com osteorradionecrose. Revisão da Literatura. *Ondotol lei.*, 44(2).

Goldwaser, B. *et al.* (2007). Risk Factor Assessment for the Development of Osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, pp.2311-2316.

Gomes, A. *et al.* (2007). Osteorradionecrose resultando em fratura patológica de mandíbula: Relato de caso clínico. *Revista Odonto Ciência- Fac. Odonto/PUCRS*, 22(57), pp.280-285.

González-Arriagada, W. *et al.* (2010). Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento de las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello. *Int. J. Odontostomat.*, 4(3), pp.255-266.

Grimaldi, N. *et al.* (2005). Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da Osteorradionecrose: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(4), pp.319-324.

Hancock, P. *et al.* (2003). Oral and Dental Management Related to Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *J Can Dent Assoc*, 69(9), pp.585-590.

Hansen, T. *et al.* (2006 a). Infected osteoradionecrosis of the mandible: follow-up study suggests deterioration in outcome for patients with Actinomyces-positive bone biopsies. *Int. J. Oral Maxillofac Surg.*, 35, pp. 1001-1004.

Hansen, T. *et al.* (2006 b). Actinomyces in infected osteoradionecrosis – underestimated?. *Human Pathology*, 37, pp. 61-67.

Jacobson, A. *et al.* (2010). Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology*, 46, pp.795-801.

Jegoux, F. *et al.* (2010). Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(2), pp.173-184.

Jereczek-Fossa, B. & Orecchia, R. (2002). Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *CANCER TREATMENT REVIEWS*, 28, pp.65-74.

Jham, B. & Freire, A. (2006). Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 72(5), pp.704-708.

Junior, J. *et al.* (2008). Abordagem de Pacientes Portadores de Osteorradição Mandibular após Radioterapia de Cabeça e Pescoço. *Arq. Int. Otorrinolaringol.*, 12(2), pp.239-245.

Katsura, K. *et al.* (2008). Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, pp.731-738.

Kreisner, P. *et al.* (2005). Osteorradição: revista de literatura. *Passo Fundo*, 10(2), pp. 93-96.

Lee, I. *et al.* (2008). Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 75(4) pp.1084-1091.

Lyons, A. & Ghazali, N. (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, pp.653-660.

Madrid, C. *et al.* (2010). Osteoradionecrosis: An update. *Oral Oncology*, 46, pp.471-474.

Marx, R. & Tursun, R. (2012). Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparasion and its implications for the mechanism of each disease. *Int. J.Oral Maxillofac. Surg.*, 41, pp.283-289.

Mcleod, N. *et al.* (2010). Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48, pp.301-304.

Mcleod, N. *et al.* (2012). Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50, pp.41-44.

Morais, H. *et al.* (2008). Oxigenoterapia hiperbárica na abordagem cirúrgica do paciente irradiado. *RGO*, 56(2), pp.207-212.

Nabil, S. & Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 40, pp.229-243.

Nabil, S. & Samman, N. (2012). Risk factos for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113(1), pp.54-69.

Nabil, S. e Ramli, R. (2012). The use of bucal fat pad flap in treatment of osteoradionecrosis. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*, pp.1-5.

Notani, K. *et al.* (2003). Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*, 25(3), pp.181-186.

Obinata, K. *et al.* (2003). Clinical study of a spacer to help prevent osteoradionecrosis resulting from brachytherapy for tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95(2), pp.246-250.

Peleg, M. e Lopes, A. (2006). The Treatment of Osteoradionecrosis of the Mandible: The Case for Hyperbaric Oxygen and Bone Graft Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 64, pp.956-960.

Pelisser *et al.* (2007). Análise microscópica do efeito da radioterapia fracionada por cobalto-60 em mandíbula de rato. *Radiol Bras*, 40(2), pp.113–118.

Pereira, A. *et al.* (2007). Osteorradionecrose em mandíbula. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*, 16(4-6), pp. 251-256.

Ragghianti, M. *et al.* (2002 a). Tratamento radioterápico: Parte I – Reações adversas na cavidade bucal. *Salusvita, Bauru*, 21(1),pp.77-86.

Ragghianti, M. *et al.*, (2003 b). Tratamento radioterápico: Parte II – Estratégias de atendimento clínico. *Salusvita, Bauru*, 21(1), pp.87-95.

Reuther *et al.*, (2003). Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients – a report of a thirty year retrospective review. *J Oral Maxillofac Surg*, 32, pp.289-295.

Rocha R. *et al.* (2008). Incidência de Osteorradionecrose em pacientes com câncer de boca tratados com radioterapia exclusiva ou em associação com cirurgia. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 37(2), pp.91-94.

Rubira, C. *et al.* (2007). Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res*, 21(3), pp.272-277.

Salazar, M. *et al.* (2008). Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista. Revisão da literatura. *Revista Odonto*, 16(31), pp.62-68.

Santos, L. L. e Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia Oral*. 1ª Edição. Porto, Lidel, pp.177-210.

Shiiba, M. *et al.* (2012). Continuous-selective intra-arterial injection of antibiotics for osteoradionecrosis of the mandible. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22, pp.112-116.

Studer, G. *et al.* (2011). Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 121, pp.216-222.

Teng M. & Futran, N. (2005) Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg*, 13(4), pp.217-21.

Vier, F. *et al.* (2005). Manejo da Osteorradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Odonto Ciência-Fac. Odonto/PUCRS*, 20(47), pp.23-28.

Vissink, A. *et al.* (2003 a). Prevention and Treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Cri Rev Oral Biol Med*, 14(3), pp.213-225.

Wahl, M. (2006). Osteoradionecrosis prevention myths. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 64(3), pp.661-669.

Zaghi, S. *et al.* (2012). Analysis of surgical margins in cases of mandibular osteoradionecrosis that progress despite extensive mandible resection and free tissue transfer. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*, pp.1-5.

Zhuang, Q. *et al.* (2011). Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw?. *Medical Hypotheses*, 77, pp. 63-65.