



Residência Multiprofissional

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE (UNI E
MULTIPROFISSIONAL) – PRAPS/FAMED/UFU
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – COREMU/UFU
ATENÇÃO AO PACIENTE EM ESTADO CRÍTICO**

EDUARDA RODRIGUES GOMES

**OSTEORRADIONECCROSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DE
LITERATURA**

UBERLÂNDIA, 2021

EDUARDA RODRIGUES GOMES

**OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DE
LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão apresentado
à Comissão de Residência da
Universidade Federal de Uberlândia
como requisito parcial para conclusão
do Programa de Residência
Multiprofissional da área de Atenção
ao Paciente em Estado Crítico.**

**Orientador: Me. Dhiancarlo Rocha
Macedo.**

UBERLÂNDIA, 2021



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

As 14 horas do dia 12 de fevereiro de 2021, online por vídeo conferência, reuniu-se em sessão pública, a Banca Examinadora de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência TCR: "OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DE LITERATURA" de autoria do(a) residente **Eduarda Rodrigues Gomes**. A Banca Examinadora é composta por: Orientador(a) e presidente da banca: **Prof. Dr. Dhiancarlo Rocha Macedo, cirurgião dentista - FO/UFU** membros titulares: **Profa. Dra. Priscilla Barbosa Ferrelra Soares, cirurgiã dentista - FO/UFU**; **Me. Milena Suemi Irie, cirurgiã dentista - doutoranda FO/UFU** e suplente **Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes, cirurgiã dentista - HCU/UFU**. Iniciando os trabalhos o(a) presidente, concedeu a palavra ao(a) residente por 15 minutos, para exposição de seu trabalho, tendo 5 minutos de acréscimo. A seguir, o(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos (às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) residente por, no máximo, 10 minutos cada, tendo sido assegurado a eles igual tempo para resposta. Terminada a arguição que se desenvolveu dentro dos termos regulamentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado, considerando o(a) residente:

APROVADA.

Com as seguintes recomendações: Observar correções sugeridas pela Banca Examinadora.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Milena Suemi Irie, Usuário Externo**, em 12/02/2021, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Barbosa Ferrelra Soares, Professor(a) do Magistério Superior**, em 12/02/2021, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Dhiancarlo Rocha Macedo, Odontólogo(a)**, em 12/02/2021, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2536287** e o código CRC **ABF88E79**.

SUMÁRIO

Conteúdo	Pág.
RESUMO	5
I. INTRODUÇÃO	6
II. METODOLOGIA	7
III. REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1. <i>Definição</i>	8
3.2. <i>Epidemiologia</i>	9
3.3. <i>Etiopatogenia</i>	9
3.4. <i>Fatores de risco</i>	11
3.5. <i>Características clínicas e radiográficas</i>	12
3.6. <i>Estadiamento</i>	13
3.7. <i>Tratamento</i>	15
3.8. <i>Prevenção</i>	20
IV. DISCUSSÃO	20
V. CONCLUSÃO	24
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

RESUMO

A radioterapia (RT) é uma modalidade terapêutica utilizada como um dos tratamentos do câncer de cabeça e pescoço (CCP). A RT tem como objetivo destruir ou impedir o crescimento das células do tumor, porém os feixes ionizantes também causam prejuízos aos tecidos adjacentes afetando assim a cavidade oral e prejudicando a qualidade de vida do paciente. Entre efeitos adversos da RT estão os danos nas glândulas salivares e xerostomia, mucosite, disfagia, disgeusia, trismo, cárie relacionada à radiação e a osteorradionecrose (ORN). A ORN é uma das complicações tardias mais severas da RT, é caracterizada como uma lesão necrótica, na qual o osso irradiado torna-se devitalizado e exposto através da perda de integridade da mucosa oral. Os sinais e sintomas dessa condição destacam-se exposição óssea, halitose, trismo, dor, drenagem de secreção e fraturas patológicas. O propósito do estudo foi realizar uma revisão de literatura destacando a fisiopatologia, fatores predisponentes, características clínicas e radiográficas, prevenção e modalidades de tratamentos da ORN, enfatizando a importância da participação do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar oncológica, que desempenha um papel fundamental na prevenção, tratamento de complicações e no acompanhamento de pacientes submetidos à RT.

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) is a therapeutic modality used as one of the treatments for head and neck cancer (CCP). RT aims to destroy or prevent the growth of tumor cells, but the ionizing beams also cause damage to adjacent tissues, thus affecting the oral cavity and impairing the quality of life of the patient. Among the adverse effects of RT are damage to the salivary glands and xerostomia, mucositis, dysphagia, dysgeusia, trismus, radiation-related caries and osteoradionecrosis (ORN). ORN is one of the most severe late complications of RT, it is characterized as a necrotic lesion in which the irradiated bone becomes devitalized and exposed through the loss of integrity of the oral mucosa. The signs and symptoms of this condition include bone exposure, halitosis, trismus, pain, drainage of secretion and pathological fractures. The purpose of the study was to perform a literature review highlighting the pathophysiology, predisposing factors, clinical and radiographic characteristics, prevention and treatment modalities of ORN, emphasizing the importance of the participation of the dentist in the oncologic multidisciplinary team, which plays a key role in prevention, treatment of complications and monitoring of patients undergoing RT.

I. INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é o método de tratamento local do câncer, que utiliza variadas técnicas e equipamentos para irradiar áreas do corpo humano, cuidadosamente definidas. É caracterizada pelo uso de radiação ionizante que irá danificar o DNA celular e impedir a replicação de células neoplásicas (WANG *et al.*, 2010).

A finalidade da RT pode ser curativa ou paliativa. A RT curativa, geralmente de longa duração, tem como propósito a cura da neoplasia. É classificada em: curativa adjuvante, realizada logo após a cirurgia; e curativa neo-adjuvante, o paciente realiza a RT para reduzir tumores e melhorar as condições cirúrgicas. O tratamento com finalidade paliativa está indicado para lesões oncológicas avançadas. Pode ser de longa ou curta duração e visa aliviar os sintomas causados pelo tumor, como sangramento e dor. Embora nem sempre possibilite o aumento da sobrevida, pode melhorar significativamente a qualidade de vida. (RODRÍGUEZ-CABALLERO *et al.*, 2012).

A aplicação da RT é realizada basicamente de duas formas: a externa (teleterapia), e a interna (braquiterapia). Na teleterapia utilizam-se fontes radioativas de origem nuclear (como os aparelhos de Cobalto 60) ou aceleradores lineares que geram radiação por meio da aceleração de elétrons. Na braquiterapia utiliza-se uma fonte encapsulada ou um grupo dessas fontes para liberação de radiação a uma distância de poucos centímetros do tumor (GRIMALDI *et al.*, 2005).

A teleterapia envolve a aplicação diária de uma dose de radiação, expressa em centigray (cGy) ou em gray (Gy), de uma fonte localizada distante do organismo durante um período de tempo pré-determinado. Para o CCP, a dose diária varia de 180 a 200 cGy/dia e o tempo médio de tratamento é de 5 a 7 semanas, somando uma dose total de 5.000 a 7.000 cGy, ou 50 a 70 Gy (GRIMALDI *et al.*, 2005).

O tratamento radioterápico é incapaz de diferenciar as células saudáveis das células malignas. Portanto, os efeitos da RT sobre estas células normais produzem efeitos tóxicos locais, alterando e prejudicando funções dos tecidos irradiados (MARÍN *et al.*, 2015). Os efeitos

colaterais e reações adversas da RT são potencializados quando simultaneamente, é administrada a quimioterapia (QT), pois esta terapêutica tem ação sistêmica, ao contrário da ação da RT. A toxicidade depende da dose total utilizada, do volume do tecido irradiado, da localização do tumor e do estado geral do paciente (BRENNAN *et al.*, 2010).

A RT aplicada na região de cabeça e pescoço gera efeitos colaterais e adversos que afetam principalmente a cavidade oral, mas também podem repercutir sistemicamente. Entre os efeitos estão mucosite, xerostomia, disgeusia, disfagia e infecções secundárias, principalmente candidose e herpes, a cárie de radiação, trismo, fibrose muscular e a osteorradionecrose (ORN) (JAWAD *et al.*, 2015; RADVANSKY *et al.*, 2013; SANTOS *et al.* 2011).

A ORN é considerada a complicação de maior gravidade e potencialmente debilitante. Os principais fatores de risco para o surgimento da ORN são a localização do tumor e estadiamento da doença (RAGGIO *et al.*, 2018), extrações dentárias (REUTHER *et al.*, 2003), doença periodontal e má higiene oral (CHRCANOVIC *et al.*, 2010), tabagismo, alcoolismo (MOON *et al.*, 2017), baixa imunidade, estado nutricional (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018) e dose de radiação empregada no tratamento que representa um dos mais importantes fatores de risco para osteorradionecrose. A maioria dos casos da doença ocorre em doses maiores que 60 Gy (DZIEGIELEWSKI *et al.*, 2020, CHRCANOVIC *et al.*, 2010).

Uma das medidas mais importantes para reduzir o risco de ORN, é a realização de uma avaliação odontológica prévia ao início da RT (RIVERO *et al.*, 2017; SHOKRI *et al.*, 2020). A ORN constitui um dos principais desafios clínicos enfrentados no manejo do paciente oncológico e novas modalidades terapêuticas vêm sendo estudadas nos últimos anos. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura é fornecer ao cirurgião-dentista informações relevantes e atualizadas relacionadas ao tema.

II. METODOLOGIA

2.1. Estratégia de busca

Foram utilizadas como fontes de busca primárias as bases de dados PubMed, Scopus e o Google Scholar, usando as seguintes palavras chaves: ‘Osteoradionecrosis’ and ‘mandible’; ‘Osteoradionecrosis’ and ‘jaw’; ‘Osteoradionecrosis’ and ‘epidemiology’; ‘Osteoradionecrosis’ and ‘classification’; ‘Osteoradionecrosis’ and ‘pathophysiology’; ‘Osteoradionecrosis’ and ‘clinical findings’, ‘Osteoradionecrosis’ and ‘Management’. Foram incluídos estudos nas línguas inglesa e portuguesa, sem restrição quanto ao ano de publicação (Tabela 1). Após a análise dos artigos obtidos durante a busca eletrônica foram incluídos 60 artigos na revisão.

Tabela 1: resultados da busca eletrônica no PubMed, Scopus e o Google Scholar.

Estratégia de busca	Resultados		
	PubMed	Scopus	Google Scholar
‘Osteoradionecrosis’ and ‘mandible’	816	933	103
‘Osteoradionecrosis’ and ‘jaw’	960	1,013	59
‘Osteoradionecrosis’ and ‘epidemiology’	220	19	1
‘Osteoradionecrosis’ and ‘classification’	77	93	11
‘Osteoradionecrosis’ and ‘pathophysiology’	121	89	6
‘Osteoradionecrosis’ and ‘clinical findings’	223	108	1
‘Osteoradionecrosis’ and ‘Management’	577	508	102

III. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Definição

Descrita pela primeira vez por Regaud em 1922, a ORN dos maxilares possui diversas definições, sendo comum entre elas o fato de ocorrer após a RT, em áreas previamente irradiadas, havendo presença de osso necrótico exposto através da descontinuidade da mucosa oral, sem, no entanto, haver qualquer evidência de recorrência ou persistência do tumor (SHAW *et al.*, 2019; CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; PALMA *et al.*, 2020). Uma das diferenças entre essas definições diz respeito à duração da condição sem reparo, a qual pode variar de 2 a 6 meses, sendo frequentemente considerado um período de 3 meses sem sinais de cicatrização (CHRCANOVIC *et al.*, 2010; McCAUL *et al.*, 2014; DZIEGIELEWSKI *et al.*, 2020). Inicialmente, a ORN foi denominada "osteíte por radiação" por Ewing em 1926 e foi assumindo várias designações como ‘necrose óssea avascular’, ‘ORN séptica dos maxilares’, até chegar-se

ao termo conhecido atualmente (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; DHANDA *et al.*, 2016; MARX,1983).

3.2. Epidemiologia

A prevalência de ORN varia amplamente de acordo com os estudos, chegando a atingir 56% dos pacientes diagnosticados com CCP tratados com RT (SCHWARTZ & KAGAN, 2002), apresentando maior incidência naqueles com idade superior aos 60 anos e do sexo masculino (DHANDA *et al.*, 2016). A idade exerce influência, pois os tecidos destes pacientes foram expostos aos agentes carcinogênicos por longos períodos de tempo e, por outro lado, o envelhecimento celular pode ser responsável por danos no DNA e consequente deficiência no metabolismo celular (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; DHANDA *et al.*, 2016).

O desenvolvimento da ORN ocorre dentro dos três primeiros anos após a conclusão do tratamento radioterápico em 70% a 94% dos casos (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; RICE *et al.*, 2015). A região da cabeça e pescoço é anatomicamente mais suscetível, sendo a mandíbula o osso mais comumente afetado, sobretudo a região posterior (SHAW *et al.*, 2019; BATSTONE *et al.*, 2011). Provavelmente isso se deve à vascularização relativamente pobre e à natureza compacta do osso mandibular (RICE *et al.*, 2015).

3.3. Etiopatogenia

A condição prévia e indispensável para o surgimento da ORN é a irradiação do osso que, associada a outros fatores de risco, irá propiciar o desenvolvimento da lesão (DHANDA *et al.*, 2016). Para explicar a fisiopatologia da ORN, diversas teorias foram propostas ao decorrer dos anos. Entre as essas teorias, destacam-se as seguintes:

- *Teoria da Osteomielite Induzida por Radiação*

Proposta por Meyer em 1970, a teoria baseia-se na tríade clássica da ORN: radiação, trauma e infecção. Segundo esta teoria, a irradiação enfraquece a estrutura óssea devido aos efeitos nocivos causados aos tecidos e à vascularização da região. Também defende a existência

de uma infecção secundária devido a uma lesão local do osso desvitalizado. As abordagens no manejo de ORN apenas com antibioticoterapia basearam-se nesta teoria (DHANDA *et al.*, 2016).

- *Teoria da hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade*

Esta é uma das teorias relatadas com mais frequência e foi proposta por Marx em 1983 quando descobriu que os microrganismos da ORN não são típicos dos da osteomielite de ossos longos, estes apenas desempenham um papel contaminante, não sendo considerado um fator determinante para fisiopatologia, mas sim um efeito de dano tecidual e da deficiência metabólica e hemostática induzida pela radiação. Observou-se a presença de hipóxia em tecido previamente irradiado. De acordo com sua hipótese, os tecidos envolvidos na lesão por ORN que sofreram radiação produzem um alto número de radicais livres alterando a síntese de colágeno, além de perder sua celularidade normal, comprometendo sua capacidade de reparo e remodelação. Esta teoria da hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade (“3H”) permite explicar alguns mecanismos como trombose de vasos, necrose dos osteócitos e osteoblastos, fibrose dos espaços medulares, mucosa e pele e diminuição da vascularização do tecido conjuntivo (DHANDA *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2015).

- *Obliteração da artéria alveolar inferior*

Esta teoria foi apresentada por Brás e colaboradores em 1990, após analisar histologicamente fragmentos ósseos com ORN. Eles sugeriram que o fator desencadeador é a obstrução da artéria alveolar inferior por fibrose induzida por radiação. Essa obliteração leva à necrose isquêmica tecidual da mandíbula. A RT afeta vasos sanguíneos do osso, induz a endarterite, gerando pequenos trombos e conseqüentemente a obliteração vascular, interrompendo a perfusão do tecido (BRÁS *et al.*, 1990). Quando se observa a mandíbula separadamente, deve-se levar em consideração que sua vascularização é principalmente intraóssea realizada pela artéria alveolar inferior, e se ocorre a obliteração desta por fibrose, a sua vascularização não é substituída pela artéria facial responsável pela vascularização periosteal. Nessas condições, mesmo o mínimo trauma pode levar à ORN (BERGER & BENSADOUN, 2010).

- *Teoria fibroatrófica*

Introduzida por Delanian e Lefaix (2004), é baseada no desequilíbrio entre a síntese e a degradação do tecido ósseo irradiado. Esta teoria defende que a fibrose induzida por radiação resulta em feridas crônicas não cicatrizáveis. Portanto, a essência desta teoria reside na ativação e desregulação dos fibroblastos, englobando 3 fases distintas.

A primeira é a fase pré-fibrótica, que compreende a inflamação crônica resultando na presença de produtos de degradação do colágeno e destruição das células endoteliais que ocorre diretamente devido à radiação e indiretamente pela geração de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, culminando na ativação dos fibroblastos. A produção subsequente de citocinas desencadeia uma resposta inflamatória aguda, gerando produção adicional de espécies reativas de oxigênio a partir de células inflamatórias. A lesão endotelial leva à necrose, isquemia e lesão do tecido (DELANIAN & LEFAIX, 2004; DHANDA *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2015). A segunda fase predomina-se a atividade fibroblástica anormal com desorganização da matriz extracelular. Há substituição do tecido ósseo por uma matriz fibrosa (DELANIAN & LEFAIX, 2004; DHANDA *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2015). A última fase é a fase fibroatrófica tardia, onde, após tentativa de remodelação óssea, há formação de tecidos friáveis com poucos fibroblastos, vascularização diminuída e uma matriz extracelular densa e desorganizada. Essas são áreas de cicatrização que estão sujeitas a sofrer reativação inflamatória tardiamente, após qualquer lesão local. Desta forma, a combinação de celularidade reduzida, diminuição da vascularização e fibrose deixa o tecido frágil sujeito à ruptura por simples trauma, seja ele físico ou químico (DHANDA *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2015).

3.4. Fatores de risco

Os fatores de risco predisponentes que podem contribuir para complicações pós-RT e o desenvolvimento da ORN podem estar relacionados ao próprio paciente (locais ou sistêmicos) e/ou ao tratamento radioterápico. Os fatores de risco sistêmicos incluem características que são geralmente associadas ao câncer oral como a imunodeficiência, desnutrição, doença vascular periférica, alcoolismo e tabagismo. Os fatores locais incluem o tamanho e o local do tumor,

xerostomia e higiene oral deficiente (DHANDA *et al.*, 2016; FOSSA *et al.*, 2003). Diversos estudos foram realizados para encontrar uma dose limite a fim de proteger tecidos adjacentes. Dentre os vários tipos de RT, a conformacional tem sido a mais utilizada, por suas propriedades que permite delimitar a área tratada com volume ajustado, feixe ionizante preciso e distribuição da dose. As doses acima de 60 Gy (Gray) aumentam consideravelmente a toxicidade e o risco da ORN (BERGER & BENSADOUN, 2010). Com o advento de novas tecnologias no tratamento radioterápico, como a RT conformacional 3D e a RT de intensidade modulada (IMRT) a exposição dos tecidos saudáveis à radiação têm diminuído (MURTHY *et al.*, 2009).

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de ORN em pacientes com higiene bucal precária é maior devido ao maior risco de procedimentos odontológicos traumáticos. Embora extrações dentárias sejam o ato cirúrgico mais comumente associado à ORN (20% a 30% dos casos) (SHAW *et al.*, 2019), ela também pode se desenvolver de maneira espontânea (PALMA *et al.*, 2020). Nestes casos, os pacientes que recebem altas doses de radiação apresentam maior risco de desenvolver ORN espontaneamente (THORN *et al.*, 2000).

3.5. Características clínicas e radiográficas

A ORN é facilmente detectável clinicamente, por essa razão, o diagnóstico baseia-se essencialmente no exame clínico (SHOKRI *et al.*, 2020). Os exames de imagem ajudam a elucidar ainda mais a patologia subjacente em casos de dúvidas e também facilitam a identificação precoce dos sinais da ORN ao nível do osso, quando a sintomatologia do paciente ainda é inespecífica (SHOKRI *et al.*, 2020; RIVERO *et al.*, 2017). As características clínicas da ORN incluem ulceração da mucosa, acompanhada pela exposição de um osso necrótico, trismo, dor e supuração (SHAW *et al.*, 2019). Também pode se notar a presença de disestesia ou anestesia, disgeusia e impactação alimentar na região. Com a evolução da doença, podem ocorrer fraturas patológicas, fístulas intra ou extraorais e infecção local ou sistêmica (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018).

Para a detecção da ORN por imagem, a radiografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassom Doppler, medicina nuclear e espectroscopia no infravermelho próximo são frequentemente indicados, sendo a radiografia panorâmica o método

de imagem mais utilizado (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018). Apesar da ORN inicial não ser comumente detectável radiograficamente, nos estágios avançados, as características radiográficas variam de aparência normal a áreas osteolíticas localizadas, diminuição da densidade óssea, sequestros ósseos e fraturas patológicas (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; RIVERO *et al.*, 2017). A TC mostra os defeitos ósseos de forma mais detalhada, podendo se observar descontinuidades das corticais, áreas líticas focais, perda do trabeculado ósseo na área acometida, frequentemente acompanhada de espessamento de partes moles (RIVERO *et al.*, 2017).

3.6. Estadiamento

Existem vários sistemas de estadiamento propostos com finalidade de auxiliar no manejo, os quais se baseiam achados clínico-radiológicos, grau de dano ósseo, duração da exposição óssea e tratamento necessário (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018).

O sistema de estadiamento difundido de forma abrangente foi proposto por Marx em 1983, e classifica a ORN em três estágios baseado na resposta à terapia com oxigenação hiperbárica (OHB). No estágio I, os pacientes apresentam tecido ósseo exposto numa região que foi irradiada e que não cicatrizou num período menor do que 6 meses, não apresenta fratura patológica, fístula cutânea ou osteólise na borda inferior. Como protocolo de tratamento, todos os pacientes devem receber 30 sessões de OHB a 2,4 atmosferas absolutas por 90 minutos em profundidade. O estágio II inclui pacientes que não respondem às 30 sessões de OHB. Caracteristicamente, estes pacientes apresentam uma grande quantidade de osso não vital e devem ser tratados com cirurgia associada a 10 sessões pós-cirúrgicas de OHB. No estágio III enquadram-se aqueles pacientes que não responderam ao tratamento dos estágios I e II e aqueles que inicialmente apresentam uma fratura patológica, osteólise ou fístula. Estes pacientes apresentam uma grande quantidade de osso afetado e/ou tecido mole incapaz de ser regenerado por processos induzidos pela OHB sozinha ou combinada com sequestrectomia local. O tratamento inclui cirurgia associada à OHB pré e pós-cirúrgica.

Outro sistema de estadiamento foi proposto por Epstein e colaboradores (1987) e tem como base o conhecimento do curso clínico. Inclui 3 categorias: estágio I que engloba os casos resolvidos ou curados; estágio II inclui casos crônicos persistentes, mas não progressivos e;

estágio III, onde se enquadram os casos ativos, progressivos e sintomáticos, com ou sem presença de fratura patológica.

Outra classificação clínica relatada na literatura foi descrita por Schwartz & Kagan (2002) que sugeriram a conduta a ser utilizada por estágio da ORN (Quadro 1).

Quadro 1: Estágios clínicos da ORN e respectivos tratamentos.

Grau	Descrição	Tratamento
I	Envolvimento superficial da mandíbula, exposição de osso necrótico cortical • Mínima ulceração de tecido mole	Conservador
II A: mínima ulceração de tecido mole B: necrose de tecido mole	Envolvimento localizado da mandíbula, exposição de osso necrótico cortical e medular Possível fístula cutânea	Conservador Cirúrgico OHB
III A: mínima ulceração de tecido mole B: necrose de tecido mole	Envolvimento difuso da mandíbula incluindo basilar Possível fístula cutânea, e fratura patológica	Cirúrgico (ressecção e reconstrução)

Adaptado de: Schwartz & Kagan, 2002.

O sistema de estadiamento de Notani e colaboradores (2003) classificam como grau I, os casos de ORN confinado ao osso alveolar. Grau II inclui os casos de ORN limitada ao osso alveolar e/ou mandíbula acima do nível do canal alveolar mandibular. No Grau III, a necrose estende-se até a mandíbula, abaixo do nível do canal alveolar mandibular, estando presente uma fratura patológica e/ou uma fístula cutânea.

Nesse contexto, já foram propostas diversas classificações para a osteorradiocrecrose, porém ainda não existe um consenso quanto à classificação mais adequada para a doença.

3.7. Tratamento

Ainda não há consenso na literatura em relação ao tratamento da ORN. No entanto, procedimentos conservadores e não conservadores têm sido realizados, sendo que cada tratamento deve ser ajustado de acordo com as particularidades dos pacientes e a gravidade da doença (RIVERO *et al.*, 2017). Os procedimentos conservadores incluem o uso de enxaguatórios bucais anti-sépticos, tratamento medicamentoso, oxigenoterapia hiperbárica (OHB), ozonioterapia e fibrina rica em plaquetas (PRF). Estas abordagens são geralmente reservadas para pacientes sem sintomas ou com sintomas leves, apresentando a doença no estágio inicial ou moderado (Notani 1 ou 2) e estima-se que são responsáveis pela resolução de 8% a 33% dos casos (RIVERO *et al.*, 2017; RICE *et al.*, 2015). Os procedimentos não conservadores incluem a realização de cirurgias (sequestrectomia, desbridamento, excisão e reconstrução), associada ou não aos procedimentos conservadores, baseando-se no estadiamento (RICE *et al.*, 2015; DHANDA *et al.*, 2016).

3.7.1. Terapia medicamentosa

À medida que a teoria fibroatrófica tem ganhado mais aceitação, protocolos medicamentosos associados ao uso de antioxidantes e antifibróticos têm sido mais recomendados. Destaque para a combinação de medicamentos conhecida como PENTOCLO (PENToxifilina, TOcoferol e CLOdronato) (BULSARA *et al.*, 2019). Esses fármacos devem ser usados em conjunto e em combinação com outras técnicas como as cirúrgicas para potencializar o evento de cicatrização (SHOKRI, *et al.*, 2020).

Pentoxifilina: É um derivado da metilxantina, aumenta o fluxo sanguíneo graças à indução da vasodilatação e aumento da flexibilidade dos eritrócitos, reduzindo dessa forma o risco de formação de microtrombos. Para, além disso, possui propriedades anti-inflamatórias, também inibe a proliferação de fibroblastos e possui atividades contra o fator de necrose tumoral α (SHOKRI, *et al.*, 2020; RIVERO *et al.*, 2017);

Tocoferol: É um antioxidante lipossolúvel, portanto, capaz de eliminar radicais livres. Esta molécula inibe a agregação plaquetária e produz óxido nítrico nas células do endotélio e superóxido em neutrófilos e macrófagos (SHOKRI, *et al.*, 2020). Atua protegendo a membrana celular através da inibição da peroxidação lipídica. Um exemplo de uma molécula desta classe é o alfa-tocoferol, comumente conhecido como vitamina E (SHOKRI, *et al.*, 2020; RIVERO *et al.*, 2017).

Clodronato: É um bifosfonato não nitrogenado de primeira geração que atua na redução da atividade osteoclástica com vista a inibir a reabsorção óssea. Diferentemente dos outros bifosfonatos, o clodronato atua diretamente sobre os osteoblastos, estimulando a osteossíntese e reduzindo a proliferação de fibroblastos (SHOKRI, *et al.*, 2020; RIVERO *et al.*, 2017).

Para além destes fármacos, antibióticos também têm sido usados com o intuito de controlar a infecção nos estágios iniciais da doença (DHANDA *et al.*, 2016), os quais também não são eficientes se administrados isoladamente (MARX *et al.*, 1985).

3.7.2. *Laserterapia*

A laserterapia ou terapia com laser de baixa potência devido às suas propriedades biomoduladoras pode ser útil como tratamento adjuvante destas lesões. O uso da laserterapia traz como efeitos ação analgésica e antiinflamatória, ação na regeneração nervosa, na cicatrização de feridas e ação na cicatrização do tecido ósseo, pois segundo estudos há uma maior síntese de fibroblastos, aumento da atividade osteoblástica e trabeculado ósseo mais proeminente, maior resistência a fratura e dureza estrutural (PROCKT *et al.*, 2008).

A laserterapia ($\lambda 660\text{nm}$) tem mostrado nos últimos anos ser um método importante junto às demais condutas já existentes e contribui para a melhora na qualidade de vida do paciente (MINAMISAKO *et al.*, 2014).

3.7.3. *Terapia Fotodinâmica (PDT)*

A terapia fotodinâmica (Photodynamic Therapy – PDT) envolve o uso de substâncias com propriedades fotossensibilizadoras nos tecidos biológicos, ativadas pela presença de luz com comprimentos de onda de luz específicos, na presença de oxigênio. Tem como objetivo de

promover desinfecção nas regiões contaminadas por patógenos oportunistas, podendo alterar a microbiota da cavidade oral (MESQUITA et al., 2013).

A transferência de energia do fotossensibilizador ativado resulta na formação endógena de oxigênio (singlete) e outros radicais livres, com propriedades antimicrobianas capazes de reagir com a membrana celular, enzimas do citoplasma e outros componentes celulares das bactérias e fungos causando sua destruição. Quando utilizada, esta terapia auxilia na redução da microbiota da cavidade oral, substituindo o uso de agentes antimicrobianos que permitem o estabelecimento de patógenos oportunistas (MESQUITA et al., 2013).

Os fármacos fotossensibilizadores são classificados em Porfirinas, Clorinas e as Ftalocianinas que por sua vez possuem cada uma o seu precursor químico (LONGO et al., 2011).

3.7.4. *Oxigenação hiperbárica (OHB)*

Apesar do papel da OHB na prevenção de ORN após procedimentos odontológicos permanecer controverso (SHAW *et al.*, 2019; BULSARA *et al.*, 2019), esta modalidade tem sido usada como terapia adjuvante e o seu princípio baseia-se no aumento do aporte de oxigênio nos tecidos e conseqüente melhoria na síntese de colágeno, angiogênese, epitelização e regeneração óssea, além de inibir o crescimento de bactérias aeróbias e anaeróbias. Também foi observado sua eficácia como possível melhora de vida do paciente contra os efeitos da radiação, melhorando a capacidade de deglutição, ajudando no paladar e no aumento do fluxo salivar (SHAW, *et al.*, 2019).

Na OHB o paciente inala oxigênio a 100% em um ambiente cuja pressão atmosférica é maior que a do nível do mar (1 atmosfera absoluta) (SHOKRI *et al.*, 2020). Geralmente, não atinge feridas osteonecróticas de forma isolada, uma vez que o tecido-alvo na terapia de OHB é um tecido vivo comprometido, logo, o osso necrótico deve ser previamente removido cirurgicamente (RICE *et al.*, 2015).

3.7.5. Ozonioterapia

Surgiu como uma das diversas modalidades terapêuticas propostas para a ORN. O gás ozônio (O₃) é uma molécula triatômica obtida a partir do oxigênio (O₂) (DUTRA *et al.*, 2017) que possui diversas propriedades, tais como: antimicrobiana, estimulação da resposta biológica e indução do reparo tecidual e ósseo. O O₃ atua realizando um pré-condicionamento oxidativo, estimulando e/ou preservando o sistema antioxidante endógeno e também pode exercer um efeito benéfico na circulação sanguínea, aumentando a concentração de células vermelhas, do índice de hemoglobina, da diapedese e dos fagócitos. Atua no estresse oxidativo biológico, influenciando o metabolismo celular (AGRILLO *et al.*, 2007). Por essas razões, o uso da ozonioterapia tem sido sugerido no tratamento de pacientes com lesões de necrose óssea. Ainda não existe na literatura um protocolo de aplicação bem estabelecido, podendo ser utilizado por meio de irrigação tópica com água ozonizada, gel ozonizado (óleo), ou através da injeção de gás de ozônio nos bordos da lesão. A ozonioterapia parece ser eficaz no tratamento das necroses ósseas dos maxilares pela estimulação da resposta cicatricial, e como tratamento conservador tem resultado satisfatório para a ORN, porém fazem-se necessários estudos precisos relacionados a esse tratamento. (DUTRA *et al.*, 2017).

3.7.6. Fibrina rica em plaquetas (PRF)

Descrita em 2006 por Choukroun, a fibrina rica em plaquetas (PRF) é a segunda geração de concentrado de plaquetas, consiste em uma membrana de fibrina com alto potencial de reparação de lesões. Essa terapia é utilizada principalmente em procedimentos cirúrgicos para auxiliar na regeneração por meio de vários fatores de cicatrização. O mecanismo de ação do PRF em acelerar a regeneração tecidual ocorre devido a estímulos na angiogênese e presença de fatores de crescimento que estimulam processos de proliferação, diferenciação e atividade celular nos tecidos conjuntivos (LAW *et al.*, 2020; THANASRISUEBWONG *et al.*, 2019;). Por ser um material obtido pela coleta de sangue do próprio paciente, outras vantagens relevantes estão relacionadas à utilização como a biocompatibilidade absoluta, baixa morbidade e o custo reduzido em relação aos outros tipos de tratamento (MIRON *et al.*, 2017).

Vários tipos de PRF podem ser obtidos a depender do protocolo de centrifugação aplicado e isso pode variar a quantidade de células e fatores de crescimento, bem como a apresentação física e manipulação do infiltrado sanguíneo (MIRON *et al*, 2017). Dentre as possíveis formas de apresentação do PRF, destaca-se o uso do i-PRF que pelo estado líquido pode ser modulado e utilizado em defeitos ósseos irregulares (THANASRISUEBWONG *et al*, 2019; MIRON *et al*, 2017) que são característicos de sítios pós-remoção de osso necrótico decorrentes da ORN. O potencial do uso do i-PRF nesse tipo de lesão carece de maiores evidências científicas.

3.7.7. Tratamento cirúrgico

Antes do desenvolvimento dos protocolos medicamentosos, a cirurgia era a única opção de tratamento disponível para casos de insucesso pela terapia de OHB. Portanto, ela é indicada para casos avançados ou refratários de ORN, como por exemplo, quando há presença radiográfica de osteólise da borda inferior, fratura patológica, fístula orocutânea ou insucesso dos tratamentos conservadores (RIVERO *et al.*, 2017; RICE *et al.*, 2015). Apesar de apresentar maior morbidade, a cirurgia tem apresentado melhores resultados na resolução dos casos de ORN (RICE *et al.*, 2015).

A terapia cirúrgica inclui a sequestrectomia, alveolectomia com fechamento primário, fechamento de fístula orocutânea e, em alguns casos, grandes ressecções. A perda óssea segmentar significativa e defeitos de partes moles requerem reconstrução por razões funcionais e estéticas. As técnicas de reconstrução incluem o uso de placas de reconstrução, enxertos ósseos autógenos, retalhos regionais e transferência de tecido livre (RICE *et al.*, 2015).

Os casos mais complexos que exigem abordagem cirúrgica, com desbridamento radical dos tecidos ósseos e tecidos moles desvitalizados, necessitam da reconstrução com retalhos livres microvascularizados. Dentre as opções existentes para reconstrução as mais utilizadas são os retalhos osteomiocutâneos de fíbula, escápula, radial do antebraço e crista ilíaca. Esses tecidos são bem vascularizados, fornecem preenchimento e cobertura adequada do defeito ósseo (HIRSCH *et al.*, 2008).

3.8. Prevenção

A principal forma de prevenção da ORN é a avaliação odontológica meticulosa, detecção de cáries e doença periodontal antes do início da RT, para que as extrações dentárias sejam realizadas antes da RT, embora esta seja uma medida questionada por alguns autores (BATSTONE *et al.*, 2011; RIVERO *et al.*, 2017). Algumas medidas não padronizadas de prevenção da ORN após extrações dentárias em pacientes previamente irradiados na região da cabeça e pescoço têm sido implementadas por vários autores com taxas variáveis de sucesso. Essas medidas incluem uma variedade de modalidades de tratamento, tais como o uso de antibióticos perioperatórios, oxigênio hiperbárico (OHB) e realização criteriosa dos procedimentos cirúrgicos, como fechamento primário da ferida e alveoloplastia (RIVERO *et al.*, 2017).

IV. DISCUSSÃO

A ORN têm impacto significativo na qualidade de vida decorrente da sintomatologia clínica que em alguns casos pode levar a deformação facial (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; SROUSSI *et al.*, 2017; CHRCANOVIC *et al.*, 2010) e isso assume uma importância ainda maior por acometer pacientes já debilitados pelo tratamento oncológico. Devido à agressividade da condição, a prevenção da ORN, reduzindo os fatores de risco inerentes aos fatores externos e aos cuidados bucais é imprescindível.

Apesar dos avanços recentes nas técnicas de radioterapia visando minimizar os danos aos tecidos circundantes, os efeitos colaterais permanecem significativos (BATSTONE *et al.*, 2011; PALMA *et al.*, 2020). Nos últimos anos, a prevalência da ORN diminuiu, porém, ela continua sendo um grande desafio clínico devido ao seu alto grau de complexidade e dificuldade de diagnóstico e manejo, o que em parte, deve-se à falta de unanimidade em relação aos protocolos (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018). Além disso, mais estudos são necessários para determinar a incidência de ORN nos últimos anos.

Ainda não existe consenso em relação ao período de duração da exposição óssea para ser atribuído o diagnóstico de ORN. Um período muito curto pode levar a um diagnóstico

incorreto, pois pode ocorrer apenas a perda da integridade da mucosa sem, no entanto, ter atingido o tecido ósseo, aliado ao fato de qualquer ferida cirúrgica pode levar até um mês para cicatrizar (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018). Por outro lado, não se pode esperar os seis meses para cumprir alguns dos critérios de diagnóstico da ORN, pois a doença poderá evoluir para estágios mais complexos, perdendo-se a oportunidade de intervir precocemente (DHANDA *et al.*, 2016). O período mínimo de três meses de exposição óssea proposto por Harris (1992) tem sido mais usado. Esta falta de unanimidade em relação ao período mínimo de exposição é uma das razões que justifica a grande variabilidade da prevalência da ORN nos diferentes estudos (LYONS *et al.*, 2008).

Existem vários sistemas de estadiamento, entre eles, o sistema de Marx (1983) que, embora tenda a entrar em desuso, tem a vantagem de incluir a indicação do tratamento pelo qual o paciente deve passar (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018). Porém, de acordo com (DHANDA *et al.*, 2016), uma das desvantagens dos sistemas de estadiamento usados atualmente é o fato destes não incluírem a quantidade de osso exposto nem ao tamanho da lesão em mucosa.

Outro fator em que ainda muito tem se discutido é em relação à etiopatogenia da ORN. Porém, apesar das divergências encontradas na literatura, têm em comum alguns requisitos indispensáveis para o surgimento da doença que incluem a irradiação prévia na região do osso acometido, exposição do osso necrótico, confirmação da ausência de recidiva ou persistência do tumor e existência de perfuração do tecido mole adjacente (CHRONOPOULOS *et al.*, 2018; Lyons *et al.*, 2008).

Autores como Brás e colaboradores (1990) defendem que a radiação induz a endarterite e conseqüentemente uma predisposição à necrose. Atualmente, acredita-se que a RT possa causar danos às células ósseas as quais perdem suas funções, suprimindo a renovação óssea e afetando a vascularização. É certo que a vascularização do tecido ósseo exerce influência na remodelação pelo fato da circulação ser indispensável na chegada das células precursoras no local danificado. Tendo um papel extremamente importante na iniciação da remodelação óssea que coincide com a indução da proximidade do sistema vascular com as superfícies do endósteo, promovendo assim interações e recrutamento de células progenitoras de osteoblastos. Além de seu papel de nutrição

e eliminação dos produtos potencialmente tóxicos, o papel da circulação óssea é determinante na reabsorção e na formação do osso (KRISTENSEN *et al.*, 2013).

O tratamento de ressecção cirúrgica das lesões proposto para ORN em alguns estudos têm demonstrado altas taxas de insucesso deste procedimento. Dai e colaboradores (2015) demonstraram em estudo clínico, que o tratamento de 120 pacientes com lesões crônicas por ORN promoveu sucesso no fechamento da lesão em apenas 55 pacientes. Por esse motivo, diversas modalidades terapêuticas têm sido propostas para o tratamento das ORN como adjunto ao debridamento cirúrgico dessas lesões, sendo que merece destaque as ressecções cirúrgicas associadas à utilização de agentes adjuvantes como antibióticos sistêmicos (COSTA *et al.*, 2016; RICE *et al.*, 2015; McCAUL 2014), OHB (SULTAN *et al.*, 2017) e ozonioterapia (RICE *et al.*, 2015; McCAUL 2014). Entretanto, todos os tratamentos propostos apresentam limitações desde a possibilidade do paciente em suportar o consumo de medicações sistêmicas além das já utilizadas para o tratamento do câncer, até questões de acessibilidade a tratamentos que requerem infraestrutura de centros de referência (ex.: Câmaras hiperbáricas). Dessa forma, a busca por protocolos terapêuticos para tratamento da ORN ainda se fazem necessárias (RAGGIO *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2016).

O tratamento conservador tem sido eficaz para a ORN em fase inicial (RIVERO *et al.*, 2017). Recentemente foi introduzido um protocolo medicamentoso com Tocoferol, Pentoxifilina e Clodronato (SHOKRI, *et al.*, 2020), porém, existe uma escassez de ensaios clínicos randomizados que poderiam ajudar a indicação do melhor protocolo de terapia para a ORN devido às limitações na realização de estudos em seres humanos ligadas às questões éticas (RICE *et al.*, 2015). Por outro lado, o uso de OHB é limitado por ser de custo elevado e não ser adequado para pacientes claustrofóbicos (RICE *et al.*, 2015). Paradoxalmente, num estudo clínico realizado por Shaw e colaboradores (2019) com objetivo de avaliar os benefícios da OHB no tratamento da ORN, concluíram que, após seis meses de tratamento, a incidência de ORN no grupo com OHB foi maior do que no grupo não submetido à OHB, tendo concluído que a OHB é desnecessária para extrações dentárias ou colocação de implantes em pacientes irradiados. Estes resultados não corroboram com a maior parte dos estudos, como o de Vudiniabola *et al.* (1999), fazendo necessária a realização de mais estudos sobre o assunto.

Um estudo clínico de Ribeiro *et al.* (2016) constatou que o tratamento das lesões de ORN através da laserterapia e da PDT como adjuvantes foi eficiente em todos os 20 casos de lesões de ORN, sendo que na grande maioria deles (75%) ocorreu revestimento total da mucosa oral. Desse modo a laserterapia e PDT pode trazer benefícios aos tratamentos já existentes da ORN.

O primeiro cuidado após o diagnóstico da ORN deve ser o controle de alguns fatores agravantes como hábito de tabagismo e etilismo, controle da situação sistêmica e adaptação de próteses para que não provoquem traumatismos. Deve-se iniciar também o uso do colutórios bucais antissépticos como o uso da clorexidina 0,12% (DRILL *et al.*, 2016). A prescrição de antibióticos como amoxicilina em combinação ao ácido clavulânico ou clindamicina em casos alérgicos tem sido uma das escolhas na terapia como controle da infecção (DRILL *et al.* 2016).

Uma das medidas apontadas com frequência para a prevenção da ORN é a avaliação odontológica e tratamentos dentários prévios (SHOKRI *et al.*, 2020). No entanto, os dentes ainda podem se deteriorar e extrações dentárias podem ser necessárias em meses ou anos após a realização da RT, sendo que a extração é o fator de risco mais comumente associado à ORN (RIVERO *et al.*, 2017). Os estudos (NABIL & SAMMAN, 2011) relataram que a introdução de medidas como a higiene bucal preventiva, tratamento dentário, diagnóstico precoce de tumores e avaliação odontológica meticulosa antes, durante e depois da irradiação, resultaram numa incidência diminuída da ORN. Neste contexto, o cirurgião dentista desempenha um papel importante na equipe multidisciplinar que atua no atendimento dos pacientes oncológicos, participando das diferentes fases de tratamento, além orientar e realizar a preservação odontológica ao paciente no que diz respeito às sequelas da radiação (CURI & KOWASLKL, 2000).

A ORN requer um tratamento multidisciplinar feito por uma equipe composta por cirurgiões bucomaxilofaciais, dentistas, oncologistas além dos fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos e psicólogos que vão atuar nos cuidados pré e pós-RT possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente. O grande desafio do manejo dos pacientes acometidos pela ORN continua sendo a falta de protocolos padronizados, onde recomenda-se a realização de mais estudos sobre este tema.

V. CONCLUSÃO

Até o momento, ainda não foram desenvolvidas teorias sobre a fisiopatologia da ORN que sejam embasadas em evidências científicas aceitas na sua totalidade, o que acarreta a falta de estratégias terapêuticas comuns para o manejo conservador dos pacientes com ORN, sobretudo no que diz respeito às medidas farmacológicas. Nesse contexto, surge a necessidade da realização de mais ensaios clínicos e laboratoriais em torno desta doença.

A grande complexidade da ORN leva às dificuldades no diagnóstico e manejo, fazendo-se necessária a atenção dos profissionais de saúde, com vista a dedicarem mais esforços na prevenção, sobretudo no que diz respeito ao tratamento dentário do paciente prévio à realização da RT, eliminando focos de infecção e é preciso focar-se na anamnese de todos os pacientes, para evitar a realização de tratamentos cirúrgicos desnecessários no paciente irradiado.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRILLO A, UNGARI C, FILIACI F, PRIORE P, IANNET G. **Ozone therapy in treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis**. The Journal of Craniofacial Surgery. 2007 Sep; 18(5): 1071-1075.

BATSTONE MD.; COSSON J.; MARQUART L.; ACTON C. **Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial**. 2011. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; 41: 2–4. 2011 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

BERGER A, BENSADOUN RJ. **Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the mandible**. Cancer Radiotherapie : Journal de la Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique. 2010 Jul;14(4-5):295-300. DOI: 10.1016/j.canrad.2010.03.011.

BRÁS, J., DE JONGE, H. K. T., & VAN MERKESTEYN, J. P. R. **Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis**. American Journal of Otolaryngology--Head and Neck

Medicine and Surgery, 11(4), 244–250, (1990). [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90084-9)

BRENNAN MT, ELTING LS, SPIJKERVET FK. **Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature.** Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):979-8.

BULSARA VM, BULSARA MK, LEWIS E. **Protocol for prospective randomised assessor-blinded pilot study comparing hyperbaric oxygen therapy with PENtoxifylline+TOcopherol±CLOdronate for the management of early osteoradionecrosis of the mandible.** BMJ Open 2019;9:e026662. doi:10.1136/bmjopen-2018-026662

CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, *et al.* **Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod;101:e56–60, 2006.

CHRCANOVIC BR; REHER P.; SOUSA AA; HARRIS M. **Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors.** 14(1), 3–16. 2010.

CHRONOPOULOS A., ZARRA T., EHRENFELD M., & OTTO S. (2018). **Osteoradionecrosis of the jaws: Definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review.** International Dental Journal, 68, 22– 30.

COSTA DA, COSTA TP, NETTO EC, JOAQUIM N, VENTURA I, PRATAS AC, *et al.* **New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review.** Head Neck;38:1708-16, 2016.

CURI MM, KOWASLKI LP . **Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy.** Int J Oral Maxillofac Surg. 2000 Dec;29(6):430-4.

DAI T, TIAN Z, WANG Z, QIU W, ZHANG Z, & HE Y. **Surgical Management of Osteoradionecrosis of the Jaws.** The Journal of Craniofacial Surgery, 26(2), e175–e179, 2015.

DHANDA J.; PASQUIER, D.; NEWMAN, L.; SHAW, R.. **Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy**. Science Direct: Clinical Oncology 28 (2016) 459 - 466. 10 march 2016.

DELANIAN S. *et al.* **Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial Combining Pentoxifylline-Tocopherol and Clodronate in the Treatment of Radiation-Induced Plexopathy**. Received Oct 14, 2019. Accepted for publication Jan 3, 2020.

DELANIAN S, LEFAIX JL. **The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway**. Science Direct: Radiotherapy and Oncology. Paris- France, p. 119-131. 18 out. 2004.

DJILLALI A; DEPONDT J; AUBERT P; VILLART M; GÉHANNO P; GAJDOS P; CHEVRET S. **Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the Jaw: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN96 Study Group**. 2004.

DRILL E, OWOSHO AA, TSAI CJ, LEE RS, FREYMILLER H, KADEMPOUR A, VARTHIS S *et al.* **The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience**. Science Direct: Oral Oncology. New York -United States, p. 44-51. 3 dez. 2016.

DUTRA FL, CANDIDO M DOS S, SOUSA AAC DE, JING JZ, CORTELETTI CM, MOREIRA LC, *et al.* **Ozonioterapia como tratamento para osteonecrose dos maxilares**. Faculdade de Ciências da Saúde da UNB, 2017.

DZIEGIELEWSKI PT, BERNARD S, MENDENHALL WM, HITCHOCK KE, PARKER GIBBS C, WANG J, ... SAWHNEY R. **Osteoradionecrosis in osseous free flap reconstruction: Risk factors and treatment**. Head & Neck, 2020. doi:10.1002/hed.26118

EPSTEIN JB, WONG FL, STEVENSON-MOORE P. **Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification**. J Oral Maxillofac Surg 1987;45:104–10

FOSSA B, GARIBALDI C, CATALANO G, ONOFRIO A, DE PAS T, BOCCI C, CIOCCA M, DE PAOLI F, ORECCHIA R. **Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients**. Radiother Oncol. 2003;66(1):49-56.

GRIMALDI N, SARMENTO V, PROVEDEL L, DE ALMEIDA D, DA CUNHA S. **Dental care in prevention and treatment of osteoradionecrosis: literature review.** Revista Brasileira de Cancerologia :51(14):319 -324, 2005.

HARRIS M. **The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy.** Br J Oral Maxillofac Surg 1992;30:313e318.

HIRSCH DL, BELL RB, DIERKS EJ, POTTER JK, POTTER BE. **Analisis of microvascular free flaps for reconstruction of advanced mandibular osteoradionecrosis: a retrospective cohort study.** J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(12):2545-56.

JAWAD, H., HODSON, N. & NIXON, P. **A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1.** *Br Dent J* 218, 65–68 (2015). <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>

KRISTENSEN HB, ANDERSEN TL, MARCUSSEN N, ROLIGHED L, DELAISSE JM. (2013). **Increased presence of capillaries next to remodeling sites in adult human cancellous bone.** Journal of Bone and Mineral Research, 28(3), 574–585.

LAW B; YUNUS SS M; RAMLI R. **Autogenous free fat graft combined with platelet-rich fibrin heals a refractory mandibular osteoradionecrosis** V.171, N.2, *e110-e113*; 2020.

LONGO JP., LOZZI SP., AZEVEDO RB. **Câncer bucal e a terapia fotodinâmica como modalidade terapêutica.** Rev Gaúcha Odontol., v.59, n. 0, p. 51-57, 2011.

LYONS A, & GHAZALI N. (2008). **Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment.** British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 46(8), 653–660.

MARX R., JOHNSON RP, & KLINE SN. (1985). **Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin.** The Journal of the American Dental Association, 111(1), 49–54.

MARX R. **Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology.** J Oral Maxillofac Surg 1983;41:283–8

MARÍN, A. et al. **Bystander effects and radiotherapy. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 20, n. 1, p. 12–21, 2015.

McCAUL JA. **Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2014;26:247–52.

MESQUITA, KS., QUEIROZ, AM., FILHO, PN., BORSATTO, MC. **Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia?** Rev. Fac. Odontol. Lins. v. 23, n 2, p. 45-52, 2013.

MINAMISAKO MC.; GRANDO LJ; MEURER MI.; GUTERRES Y.; GIRARD C. **Abordagem de osteoradionecrose mandibular com laserterapia de baixa potência.** Rev Gaúcha Odontol. v. 62, n. 4, p. 113, 2014.

MIRON RJ, FUJIOKA-KOBAYASHI M, HERNANDEZ M, KANDALAM U, ZHANG Y, GHANAATI S, & CHOUKROUN J. **Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?** Clinical Oral Investigations, 21(8), 2619–2627, 2017.

MOON DH, MOON SH, WANG K, WEISSLER MC, HACKMAN TG, ZANATION AM, et al. **Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers.** Oral Oncol;72:98-103, 2017.

MURTHY V, GUPTA T, KADAM A, GHOSH-LASKAR S, BUDRUKKAR A, PHURAILATPAM R, et al. **Time trial: a prospective comparative study of the time-resource burden for three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancers.** J Cancer Res Ther 2009;5:107-12.

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

NOTANI K, YAMAZAKI Y, KITADA H et al. **Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy.** Head Neck 2003 25: 181–186.

PALMA LF, MARCUCCI M, REMONDES CM, CHAMBRONE L. **Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth ex-traction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: a randomized clinical trial.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Nov 1;25 (6):e799-804.

PROCKT, A. P.; TAKAHASHI, A.; PAGNONCELLI R. M.; **Uso de Terapia com Laser de Baixa Intensidade na Cirurgia Bucomaxilofacial. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.** v. 49, n 4, p. 247-255, 2008.

RADVANSKY LJ, PACE MB, SIDDIQUI A. **Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia.** American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 70, Issue 12, 15 June 2013, Pages 1025–1032.

RAGGIO BS, & WINTERS R. **Modern management of osteoradionecrosis. Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery,** 26(4), 254–259, 2018.

RIBEIRO GH et al. **Osteorrodionecrose: relato de série de casos tratados com laserterapia adjuvante.** Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC. Florianópolis, SC, 111 p, 2016.

REGAUD C. **Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-a-vis des rayons X et gamma et sur la mecanisme de l'osteoradionecrose.** CR Soc Boil 1922 87: 629–932.

REUTHER T, SCHUSTER T, MENDE U, KÜBLER A. **Osteoradio-necrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty-year retrospective review.** Int J Oral Maxillofac Surg 32:289–295, 2003.

RICE N; POLYZOIS I; EKANAYAKE K; OMER O; STASSEN LFA. **The management of osteoradionecrosis of the jaws e A review.** The Surgeon, 13(2), 101–109, 2015.

RIVERO JA, SHAMJI O, & KOLOKYTHAS A. **Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 124(5), 464–471, 2017.

RODRIGUEZ-CABALLERO A, TORRES-LAGARES D, ROBLES-GARCIA M, PACHON-IBANEZ J, GONZALEZ-PADILLA D, GUTIERREZ-PEREZ JL. **Cancer**

treatment-induced oral mucositis: a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg 41:225–238, 2012.

SANTOS, R. C. S. et al. **Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia.** Rev Esc Enferm USP, v. 45, n. 6, p. 1338–344, 2011.

SCHWARTZ HC, KAGAN AR. **Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging.** Am J Clin Oncol, 25 , pp. 168-171, 2002.

SHAW RJ *et al.* **HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen to Prevent Osteoradionecrosis of the Irradiated Mandible After Dentoalveolar Surgery.** Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 104, No. 3, pp. 530e539, 2019.

SHOKRI T, WANG W, VINCENT A, COHN JE, KADAKIA, S, & DUCIC Y. . **Osteoradionecrosis of the Maxilla: Conservative Management and Reconstructive Considerations.** Seminars in Plastic Surgery, 34(02), 106–113, 2020.

SROUSSI HY, EPSTEIN JB, BENSADOUN RJ, SAUNDERS DP, LALLA RV, MIGLIORATI CA, ...ZUMSTEG ZS. **Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis.** Cancer Medicine, 6(12), 2918–2931, 2017.

SULTAN A, HANNA GJ, MARGALIT DN, *et al.* **The use of hyperbaric oxygen for the prevention and management of osteoradionecrosis of the jaw: a Dana-Farber/Brigham and Women’s Cancer Center Multidisciplinary guideline.** Oncologist ;22(03):343–350, 2017.

THANASRISUEBWONG P, SURARIT R, BENCHARIT S, & RUANGSAWASDI N. **Influence of Fractionation Methods on Physical and Biological Properties of Injectable Platelet-Rich Fibrin: An Exploratory Study.** International Journal of Molecular Sciences, 20(7), 1657, 2019.

THORN JJ, HANSEN HS, SPECHT L, BASTHOLT L. **Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation.** J Oral Maxillofac Surg;58:1088-93, 2000.

VUDINIABOLA S, PIRONE C, WILLIAMSON J, GOSS AN. **Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws.** Aust Dent J; 44:243-247, 1999.

WANG, L. E. et al. **Reduced DNA Repair Capacity for Removing Tobacco Carcinogen-Induced DNA Adducts Contributes to Risk of Head and Neck Cancer but not Tumor Characteristics.** Clinical Cancer Research, v. 16, n. 2, p. 764–774, 15 jan. 2010.