

PREVENÇÃO E MANEJO TERAPÊUTICO DA OSTEORADIONECCROSE DOS MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA

PREVENTION AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF OSTEORADIONECCROSE OF MAXILARS: LITERATURE REVIEW

Denildo de Araújo **CARVALHO**¹
Raquel Vieira **BEZERRA**²
Maria Vitória Calado Ramalho dos **SANTOS**²
Eduardo Sanches **GONÇALES**³
José Cadmo Wanderley Peregrino **DE ARAÚJO FILHO**⁴
Julierme Ferreira **ROCHA**⁴

RESUMO

O objetivo desse estudo foi revisar a literatura e enfatizar os aspectos relacionados ao manejo preventivo e terapêutico da osteorradionecrose dos maxilares. Realizou-se revisão bibliográfica não sistemática, descritiva e qualitativa nas plataformas de pesquisa Scielo, Pubmed e Medline, utilizando os descritores, osteoradionecrosis/osteoradionecrose e/ou radiotherapy/radioterapia e/ou jaw/arcada maxilares. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, espanhol ou português, pesquisas clínicas ou relatos de casos abordando tratamento com radioterapia de cabeça e pescoço e artigos publicados entre 1980-2018, excluindo da pesquisa trabalhos experimentais em animais, artigos publicados na forma de nota técnica ou carta ao editor e artigos baseados em opinião de especialistas. Baseando-se nos critérios de pesquisa, foram selecionados 56 artigos. A radioterapia é eficaz e amplamente utilizada como terapia nas neoplasias malignas de cabeça e pescoço, entretanto produz efeitos colaterais, sendo a osteorradionecrose uma das mais graves. Na maioria dos casos, progride lentamente, tornando-se extensa e dolorosa, suas manifestações tardias compreendem infecção e fratura óssea patológica. Nas últimas décadas, várias opções profiláticas ou terapêuticas foram consideradas no manejo da osteorradionecrose, sendo as mais relatadas: medidas de suporte, antibioticoterapia/antibioticoprofilaxia, pentoxifilina e tocoferol, oxigênio hiperbárico e ressecção cirúrgica com enxerto ósseo. A adequação do meio bucal e cirurgias orais antes de iniciar a radioterapia ainda é o tratamento ideal para prevenir a osteorradionecrose. A antibioticoterapia e/ou antibioticoprofilaxia sistêmica, anti-sépticos locais, pentoxifilina e tocoferol e oxigênio hiperbárico são os tratamentos mais relatados na literatura e que buscam minimizar a incidência da osteorradionecrose após procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes submetidos a tratamentos de radioterapia.

UNITERMOS: Osteorradionecrose; Radioterapia; Maxilares.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço representa 6% de todos os cânceres diagnosticados mundialmente, sendo, a nível global, o sexto mais comum, com cerca de 600 000 novos casos e 350 000 mortes por ano^{1,2}. Estima-se que em 2020 a incidência dessa neoplasia aumentará 30%, devido ao envelhecimento da população mundial^{3,4,5,6}. Além

disso, o aumento no consumo do álcool e/ou tabaco, fatores genéticos e infecções virais poderão contribuir para o aumento dessas estatísticas⁷.

No tratamento do câncer da região de cabeça e pescoço, o procedimento cirúrgico é o mais utilizado, no entanto, na maioria das vezes, é essencial associar a cirurgia tratamentos coadjuvantes, sendo os mais comuns a quimioterapia

1 Cirurgião-dentista pela Universidade Federal de Campina Grande, Jatobá, Patos, Paraíba.

2 Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, Jatobá, Patos, Paraíba.

3 Professor de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, Bauru, São Paulo

4 Professor de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba

e/ou radioterapia (RT). A quimioterapia atua como uma terapia sistêmica que utiliza fármacos anticancerígenos para atacar as células neoplásicas em divisão, objetivando assim, inibir o crescimento do tumor e prevenir que este desenvolva metástases. O efeito terapêutico da RT é obtido quer por radiação eletromagnética (radiação X ou gama), quer por radiação particulada (elétrons, prótons, nêutrons, partículas alfa) eliminando as células cancerosas ou diminuindo os tumores malignos^{2,3,8,9,10}.

Sabe-se que a RT é um tratamento eficaz e amplamente utilizado para as neoplasias malignas de cabeça e pescoço. Porém, essa irradiação local trás consigo algumas complicações imediatas ou tardias. As complicações imediatas costumam ser mucosite, disgeusia, xerostomia e descamação da pele, enquanto que a ulceração da mucosa, lesões vasculares, atrofia dos tecidos, perda ou mudança do paladar, fibrose, edema, necrose dos tecidos moles, perda de dentes, diminuição do fluxo salivar, osteorradionecrose (ORN) e cárie de radiação são as complicações tardias¹¹.

O osso irradiado responde de forma peculiar à infecção, em virtude da sua condição de hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade. Com isso, ocasiões que levem a exposição de um alvéolo, como por exemplo, uma exodontia em pacientes irradiados possui uma potencial chance de desencadear uma ORN. A ORN é definida como uma exposição óssea através de uma abertura na pele ou mucosa bucal, persistindo como uma ferida que não cicatriza por três meses ou mais¹². Sua frequência varia de 1% a 40% dos casos, acometendo mais a mandíbula que a maxila em decorrência da sua alta densidade óssea e menor vascularização¹³.

O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de descrever sobre as condutas existentes frente às exodontias em pacientes que irão receber ou receberam tratamento radioterápico com vistas à prevenção da ocorrência da ORN.

METODOLOGIA E RESULTADOS

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica não sistemática, descritiva e qualitativa. A busca foi realizada nas plataformas de pesquisa Scielo, Pubmed e Medline, utilizando os descritores, osteoradionecrosis/osteoradionecrose e/ou radiotherapy/radioterapia e/ou jaw/arcada osseodentária. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, espanhol ou português, pesquisas clínicas ou relatos de casos abordando o tratamento com RT na região de cabeça e pescoço e artigos publicados entre os anos 1980-2018, sendo excluídos da pesquisa trabalhos experimentais em animais, artigos publicados na forma de nota técnica ou carta ao editor e artigos baseados em opinião de especialistas. Os resultados estão na Figura 1.

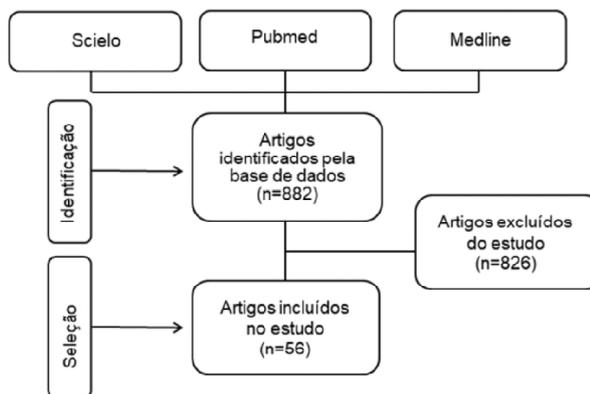


Figura 1- Fluxograma do processo de pesquisa e seleção dos artigos.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Radioterapia e efeitos colaterais

A RT é uma modalidade de tratamento que consiste na utilização de energia ionizante eletromagnética ou corpuscular, capaz de interagir com os tecidos no tratamento de neoplasias malignas. Os elétrons ionizam o meio e provocam efeitos químicos e biológicos, como danos ao DNA, que impedem a replicação de células neoplásicas. No entanto, essa terapia radiosensibiliza as células adjacentes ao tumor, danificando-as e, conseqüentemente, traz ao indivíduo sequelas mórbidas importantes¹³.

As sequelas bucais da irradiação se equiparam a prevalência e a intensidade de radiação ionizante ao qual o paciente é exposto¹⁴. Normalmente o protocolo de radioterapia que se segue é de 50 (5000cGy) a 70 (7000cGy) Gray (Gy) sendo fracionada em um período de 5- 7 semanas, 5 dias por semana, uma vez ao dia, sendo 2Gy por sessão. Pode-se encontrar também a unidade de medida em centigray (1Gy=100cGy)^{15,16}. Existem casos em que a radioterapia pode ser aplicada em doses de 240cGy a 320cGy dividido em duas frações diárias¹⁵. Quanto maior a dose de radiação (acima de 60Gy) aplicada na região de cabeça e pescoço, maior será a chance de desenvolver a ORN¹⁷.

Os efeitos deletérios da RT de cabeça e pescoço podem ser imediatos e/ou tardios. No primeiro, os mais comuns são: disfagia, mucosite, sangramento, candidíase, xerostomia e periodontopatias¹⁸. As cáries de radiação, fibrose tecidual, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infecções, fístulas, edema da face e do pescoço, dor ORN são os achados tardios^{19,20}.

Osteorradionecrose

Dentre as complicações associadas a radioterapia de cabeça e pescoço, a ORN aparece como uma das mais agressivas. Marx (1983)²¹ definiu a fisiopatologia da ORN, sendo essa uma

condição que ocorre devido ao espessamento fibroso dos vasos sanguíneos, substituição da medula por tecido conjuntivo, com ausência subsequente de neoformação óssea e, conseqüentemente, necrose do tecido ósseo. A patogênese da ORN pode ocorrer de forma espontânea, ou, mais comumente, após trauma como exodontias, trauma ósseo, próteses mal adaptadas, doença periodontal ou endodôntica e quimioterapia associada. Em 95% dos casos a ORN está associada à necrose de tecido mole e posterior exposição óssea²². A ORN ocorre com maior frequência em idosos (10% a 37%) e acomete sete vezes mais a região óssea da mandíbula que a maxila^{17,23,24}.

A ORN pode ser identificada através da associação entre anamnese, exames físicos e radiográficos. Na anamnese, será avaliada a história médica do paciente e é comum o mesmo relatar que “está com uma ferida após extração que não cicatriza a mais de três meses”. Clinicamente, se caracteriza por apresentar fistula, dor intensa, sequestros ósseos, ulceração da pele com exposição da cortical e fraturas patológicas. O exame radiográfico evidencia áreas mal definidas de radiolucidez e regiões de certa radiopacidade em áreas que se afastam do osso vital^{25,26}.

Tratamento

A prevenção é o tratamento de escolha diante de várias patologias e com a ORN não é diferente, assim realizar uma avaliação da saúde bucal do paciente e tratar dos problemas periodontais, endodônticos, restaurações e exodontias antes do mesmo ser submetido a RT é essencial. Alguns autores, defendem a realização de exodontias antes do início da RT com o objetivo de reduzir a ocorrência de ORN^{27,28}. De acordo com alguns autores, a exodontia deve ser realizada no mínimo 10 dias antes do início da RT, sendo 21 dias o intervalo de tempo ideal^{28,29,30,31,32}.

Durante a RT as exodontias não são indicadas e o cirurgião dentista nessa fase trata os sintomas que possam manifestar-se, tais como mucosites, xerostomia, trismos, além de reforçar a importância da higiene oral e conscientizar o paciente das complicações que possam ocorrer durante e após o tratamento^{30,31}.

A realização de exodontias após o tratamento radioterápico potencializa o risco de desenvolvimento de ORN e o tratamento desta condição ainda é um desafio. No estudo de Aggarwal et al. (2017)³³, observou-se que 6% dos pacientes desenvolveram ORN no 1º ano e 16% em mais de 5 anos após a RT. Há aumento das chances de ORN com o passar do tempo após a RT³⁴.

É de grande importância a prática de medidas preventivas para evitar a necessidade de intervenções odontológicas invasivas e essa prática pode ter levado a um declínio significativo nas taxas

de ORN nas últimas décadas³⁴. No entanto, mesmo com cuidado adequado, a exodontia pode se tornar inevitável em alguns casos e nessas condições o uso de técnicas cirúrgicas minimamente traumáticas é indicado. Além disso, o uso de algumas terapias como antibioticoterapia, pentoxifilina e tocoferol, oxigênio hiperbárico (HBO) e ressecções cirúrgicas com reconstrução óssea têm sido utilizadas em pacientes que necessitam de exodontias pós-radioterapia, objetivando reduzir a ocorrência da ORN.

Nas osteorradionecroses assintomáticas e estáveis, o uso de irrigação local com um anti-séptico e uma curetagem cuidadosa ou debridamento da área exposta são indicados. A sintomatologia dolorosa é tratada com analgésicos e na presença de infecção importante, cultura e antibiograma são indicados, embora o tratamento empírico com antibióticos de amplo espectro (amoxicilina/ácido clavulânico e fluoroquinolona) tenha produzido resultados satisfatórios³⁵.

A literatura refere à necessidade de bochechos com digluconato de clorexidina (0,12%) antes do procedimento cirúrgico e depois (durante 2 semanas) para diminuir a probabilidade de infecções^{36,37}. Os procedimentos dentários não invasivos devem ser realizados 3 meses após a RT, enquanto os procedimentos invasivos devem ser executados seis meses sob profilaxia antibiótica (clindamicina 300mg 2h antes do tratamento e mantido de 6 em 6 horas durante 7 dias)³⁸.

Aggarwal et al. (2017)³³ realizou um estudo utilizando a combinação de duas drogas, pentoxifilina e vitamina E (PVe), para uso profilático em pacientes que necessitam de exodontias após tratamento radioterápico de cabeça e pescoço, com o objetivo de diminuir o risco de desenvolvimento de ORN. A amostra foi de 110 pacientes que foram submetidos a RT para câncer de cabeça e pescoço. Após a radioterapia, 450 exodontias foram feitas nesses pacientes, sendo 290 dentes mandibulares e 160 dentes maxilares. A terapia de feixe externo foi aplicada em 92,72% dos pacientes, 7,27% e 40% dos pacientes receberam radioterapia com modulação de intensidade combinada de quimioterapia e radioterapia com modulação de intensidade, respectivamente. Os pacientes foram colocados em um regime padrão de 400 mg de pentoxifilina duas vezes ao dia e tocoferol (vitamina E) 1000 UI por dia, idealmente um mês antes da exodontia, e no pós-operatório, até o a completa cicatrização alveolar. O tratamento se mostrou eficaz e, apenas, dois pacientes evoluíram com quadro de ORN. Essa combinação tem se mostrado eficaz tanto na prevenção quanto no tratamento da ORN, devido a potente ação anti-fibrótica³⁹, e aumentando a cicatrização das feridas pelo estímulo dos osteoblastos defeituosos⁴⁰.

A pentoxifilina atua como um fator necrótico tumoral e o tocoferol elimina os radicais livres

gerados durante o estresse oxidativo protegendo as membranas celulares contra a peroxidação lipídica. Acredita-se que as duas substâncias têm efeitos antifibróticos sinérgicos⁴¹. Além disso, a combinação dessas drogas pode ser usada com segurança, pois são medicamentos bem tolerados e diminuem o quadro de dor.

O tratamento farmacológico com pentoxifilina e tocoferol usado com ou sem clodronato é um novo manejo para a ORN³². O clodronato é o único bifosfonato não angiogênico e possui propriedades de estimulação de osteoblastos, além do mais, seus efeitos inibitórios sobre os osteoclastos são 1000 vezes menor que os de outros bisfosfonatos e é utilizada uma concentração menor no tratamento da osteorradionecrose³⁵.

Dois estudos^{12,39} avaliaram a eficácia do PENTOCLO (associação da pentoxifilina, tocoferol e clodronato), sendo que no estudo de Mcleod et al. (2012)⁴² não houve a inclusão do bifosfonato, em virtude da ORN induzida por bifosfonato. Os autores observaram que o PENTOCLO foi mais eficaz que a associação sem o clodronato. O protocolo utilizado para o PENTOCLO foi, na primeira fase do tratamento, com uma duração de 4 a 6 semanas: 2 g de amoxicilina- ácido clavulânico, 1 g de ciprofloxacina, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona e 20 mg de omeprazol, diariamente. A segunda fase: dose diária de 800 mg de pentoxifilina, 1 g de tocoferol, 1600 mg de clodronato 5 dias por semana, de segunda a sexta-feira e 20 mg de prednisona 2 dias por semana, no sábado e domingo. Com isso os autores sugerem que a adição do clodronato pode ser necessária nos casos de osteorradionecrose progressiva e afirmam a necessidade de estudos prospectivos com uma amostra maior.

Segundo Antônio et al. (2001)⁴³ e De Castro et al. (2002)⁴⁴, a HBO promove neoformação vascular, aumento do número e da atividade celular e aumenta a colagenase proporcionando um meio adequado para que ocorra a cicatrização dos tecidos lesados pela RT. Em casos de ORN persistente, Schwartz e Kagan (2002)⁴⁵ sugerem a ressecção da lesão com reconstrução.

O tratamento da ORN com HBO é considerado eficaz, mas ainda existe controvérsia. De acordo com Jacobson et al. (2010)⁴⁶ a HBO utilizada de maneira isolada no tratamento da ORN avançada tem mínimo ou nenhum benefício. Annane (2004)⁴⁷ realizou um estudo duplo-cego, onde não houve nenhum benefício da HBO sobre o grupo placebo. A HBO atua no fechamento da ferida na mucosa e na prevenção de deiscência de feridas, mas são necessários estudos de melhores níveis de evidência^{30,48}.

Os estudos Gupta et al. (2013)⁴⁹ e Hampson et al. (2012)⁵⁰ mostraram resultados positivos quanto a HBO, sendo que no primeiro, 16 dos 33 pacientes tiveram cura completa da ORN e 70% dos casos

tiveram uma redução significativa da dor e no segundo obteve resolução completa de 73% dos casos.

Quando as lesões são extensas e importantes (estágio III da doença), com dor persistente, trismo, envolvimento da camada cortical interna, fístulas cutâneas ou fraturas patológicas, a cirurgia é necessária para remover todo o tecido afetado, seguida pela cirurgia reconstrutiva em um estágio posterior.³⁵ Os maiores avanços no tratamento cirúrgico da ORN foram feitos em cirurgia reconstrutiva. Para a reconstrução existem opções que incluem transferência microvascular livre de tecido ósseo ou osteocutâneo de uma variedade de locais, incluindo a fíbula, escápula e crista ilíaca^{38,39,51,52}.

Outras técnicas alternativas, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e a luz de *laser* estão sendo amplamente estudadas. As BMPs são proteínas morfogênicas que induzem a diferenciação óssea. A luz *laser* tem sido utilizada e testada no tratamento de diversas lesões e os resultados obtidos em relação à reparação de fraturas ósseas, neoformação, efeito bioestimuladores de osteoblastos têm sido favoráveis^{53,54,55}. Foi avaliado o potencial das BMPs na capacidade de formação óssea em animais previamente irradiados. Os autores concluíram que o BMP-2 induz a regeneração óssea e tem excelentes aplicações em cirurgias reconstrutivas maxilo-faciais após a RT⁵⁶.

A luz *laser* tem sido utilizada e testada no tratamento de diversas lesões. Resultados favoráveis têm sido encontrados no tecido ósseo, seja na reparação de fraturas ósseas, na neoformação óssea^{53,55}, ou com comprovado efeito bioestimulador nos osteoblastos⁴⁹ e de biomodulação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e osteócitos⁴⁹. Sua aplicação no tratamento da ORN, ainda, carece de estudos.

CONCLUSÃO

A adequação do meio bucal e cirurgias orais antes de iniciar a RT ainda é o tratamento ideal para prevenir a ORN. A antibioticoterapia e/ou antibioticoprofilaxia sistêmica, anti-sépticos locais, pentoxifilina e tocoferol e oxigênio hiperbárico são os tratamentos mais relatados na literatura e que buscam minimizar a incidência da ORN após procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes submetidos a tratamentos de RT.

ABSTRACT

The purpose of this paper was to review the literature and to emphasize the aspects related to the preventive and therapeutic management of osteoradionecrosis of the jaws. **Methods:** A non-systematic, descriptive and qualitative bibliographic review was performed on the Scielo, Pubmed and Medline research platforms, using the descriptors,

osteoradionecrosis/osteoradionecrose and/or radiotherapy/radioterapia and/or jaw/maxilares. The inclusion criteria were: articles published in English, Spanish or Portuguese, clinical research or reports of cases approaching of treatment with head and neck radiotherapy and articles published between 1980-2018, excluding from the research experimental study on animals, articles published in the form of technical note or letter to the editor and articles based on expert opinion. **Results:** Based on the search criteria, 56 articles were selected. Radiotherapy is effective and widely used as a therapy for malignant head and neck neoplasias, however it produces side effects, being osteoradionecrosis the most severe one. In most cases, it progresses slowly, becoming extensive and painful; its late manifestations comprise infection and pathological bone fracture. In the last decades, several prophylactic or therapeutic options have been considered in the management of osteoradionecrosis, being reported: supportive measures, antibiotic therapy/prophylaxis, pentoxifylline, tocopherol, hyperbaric oxygen and surgical resection with bone graft. **Conclusion:** The suitability of the oral cavity and oral surgery before starting the radiation therapy is still an ideal treatment to prevent osteoradionecrosis. Antibiotic therapy/prophylaxis, local antiseptics, pentoxifylline, tocopherol and hyperbaric oxygen are the most commonly reported treatments in the literature and seek to minimize the incidence of osteoradionecrosis after dental surgical procedures in patients undergoing radiation therapy.

UNITERMS: Osteoradionecrosis; Radiotherapy; Jaw.

REFERÊNCIAS

- Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Oral Health Group* 2010; (12): 1-98.
- Ray-chaudhuri A, Shak K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *British Dental Journal* 2013; 214(8): 387-393.
- Campana IG, Goiato MC. Tumores de cabeça e pescoço/ : epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Rev Odontol Araçatuba* 2013; 34(1): 20-31.
- Monteiro LS, Amaral JB, Vizcaino JR, Lopes CA, Torres FO. A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19(2): 120-126.
- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009; 45(4-5): 309-316.
- Wolff KD, Follmann M, Nast U. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *DeutschesArzteblatt Int* 2012; 109(48): 829-835.
- Mehanna H, Paleri V, West C, Nutting C. Head and neck cancer - Part1: epidemiology, presentation, and prevention. *Bmj (ClinicalResearch Ed.)*. 2010; 341: 65-68.
- Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal* 2014; 8.
- Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Oral secondary effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer of the cervicofacial region. *MedClin* 2013; 141(2): 77-81.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch U, Murphy BA, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(6): 400-422.
- Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by pentoclo: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131(6): 333-338.
- Rothwell BR. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *J Am Dent Assoc* 1987; 114(3): 316-322.
- Salazar M, Victorino FR, Paranhos LR, Ricci ID, Gaeti WP, Caçador NP. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: Revisão de literatura. *Rev Odontol São Bernardo do Campo* 2008; 16(31): 62-68.
- Lobo ALG, Martins GB. Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2009; 50(4): 251-255.
- Guebur MI, Rapoport A, Sassi LM, Oliveira BV, Pereira JCG, Ramos HA. Alterações do fluxo salivar total não estimulado em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe submetidos à radioterapia por hiperfracionamento. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50(2): 103-108.
- Freitas DF, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Silva GP, Hernandez CIV. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev Cefac São Paulo* 2011; 13(6): 1103-1108.
- Kumar S, Chandran C, Chacko R, Jesija JS, Paul A. Osteoradionecrosis of jaw: na institutional experience. *Contemp Clin Dent* 2018; 9(2).
- Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2000; 54(8): 391-396.
- Silverman S. Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 122-126.
- Niehoff P, Springer IN, Acil Y, Lange A, Marget M, et al. HDR brachytherapy irradiation of the

- jaw – as a new experimental model of radiogenic bone damage. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 203-209.
21. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41(5): 283-288.
 22. Jham BC, Freire AR. Complicações bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(5): 705-708.
 23. Rolim AEH, Costa LI, Ramalho LMP. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. *Radiol Bras São Paulo* 2011; 44(6): 388-395.
 24. Delanian S, Lefaix JL. The radiation induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004; 73: 119-131.
 25. Lima ADS. Radioterapia de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço – o que o cirurgião-dentista precisa saber. *Rev Odonto Ciênc* 2003; 16(33): 131-135.
 26. Vieira FV, Cherubini K, Figueiredo MAZ. Manejo da Osteoradionecrose em Pacientes Submetidos à Radioterapia de Cabeça. *Rev Odonto Ciênc* 2005; 20(47).
 27. Bonan PR, Lopes MA, Pires FR, Almeida OP. 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* 2006; 17: 336-342.
 28. Eliyas S, Al-khayatt A, Porter RWJ, Briggs P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane database Syst Rev* 2013; 28(2).
 29. Mccaull LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update* 2012; 39(2): 135-138.
 30. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J* 2014; 59(1): 20-28.
 31. Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncol Elsevier Ltd* 2010; 46(6): 475-479.
 32. Bem-David M, Maximiliano D, Jeffrey R. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after IMRT for head and neck cancer; likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 396-402.
 33. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, et al. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Niger J Surg* 2017; 23: 130-133.
 34. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 229-243.
 35. Pitak-arnnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1123-1134.
 36. Demian NM, Eid A. Oral surgery in patients undergoing chemoradiation therapy. *Oral Maxillofac Surg Clin NA Elsevier Inc* 2014; 26(2): 193-207.
 37. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: A review. *Oral Maxillofac Surg* 2013; 17(4): 243-249.
 38. Tolentino EDS, Centurion BS, Ferreira LHC, Souza AP De, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci* 2011; 19(5): 448-454.
 39. Delanian S, Lefaix JL. The radiation induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004; 73: 119-131.
 40. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res* 2014; 18: 13.
 41. Aygenç E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F, Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: A clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 351-356.
 42. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(1): 41-44.
 43. Antônio AM, Maia F, Dias R. Reações adversas da radioterapia: cuidados pré, trans e pós-operatório. *Rev Odontol* 2001; 9(19): 12-19.
 44. De Castro RFM. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev Odontol UNICID* 2002; 14(1): 63-74.
 45. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(2): 168-171.
 46. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol* 2010; 46: 795-801.
 47. Annane D. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN 96 study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4893-4900.
 48. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncol* 2010; 46: 471-474.

49. Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, Manocha S, Aggarwal S, Verma S. A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 65(Suppl 1): 140-143.
50. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012; 118(15): 3860-3868.
51. David EF, Ribeiro CV, Macedo DR, Florentino DR, Guedes CCFV. Manejo terapêutico e preventivo da osteoradionecrose: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Odontol* 2016; 73(2): 150-156.
52. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011; 23: 455-464.
53. Trelles MA, Mayoyo E. Bone fracture consolidations faster with low-power laser. *Lasers Surg Med* 1987; 7: 36-45.
54. Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics.* 1998; 18: 11-25.
55. 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* 2000; 58(10): 1088-1093.
56. Wurzler KK, De Weese TL, Sebald W, Reddj AH. Radiation induced impairment of bone healing can be overcome by recombinant human. *J Craniomaxillofac Surg* 1998; 9(2): 131-137.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

DENILDO DE ARAÚJO CARVALHO

Universidade Federal de Campina Grande
Jatobá, Patos - PB
CEP: 58700-970.
E-mail: denildocarvalho@hotmail.com

