



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Graduação em Odontologia

Filipe de Souza Landa José

**OSTEORRADIONECROSE E MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS DO TECIDO
ÓSSEO EXPOSTO À RADIOTERAPIA**

Florianópolis – Santa Catarina

2023

Filipe de Souza Landa José

**OSTEORRADIONECROSE E MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS DO TECIDO
ÓSSEO EXPOSTO À RADIOTERAPIA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Federal de Santa Catarina para
Obtenção do título de Cirurgião Dentista
Orientador: Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel**

Florianópolis – Santa Catarina

2023

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

José, Filipe de Souza Landa
OSTEORRADIONECROSE E MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS DO TECIDO
ÓSSEO EXPOSTO À RADIOTERAPIA / Filipe de Souza Landa José ;
orientador, Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel, 2023.
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Radiologia. 3. Osteorradionecrose. 4.
Radioterapia. 5. Patologia. I. Daniel, Prof. Dr. Filipe Ivan.
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. III. Título.

Filipe de Souza Landa José

Título: Osteorradionecrose e Manifestações Imaginológicas do Tecido Ósseo Exposto à Radioterapia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Cirurgião Dentista e aprovado em sua forma final pela Banca Examinadora.

Florianópolis, 07 de novembro de 2023.

Insira neste espaço

a assinatura

Profa. Gláucia dos Santos Zimmermann, Dr.^a
Coordenação do Curso

Banca examinadora

Insira neste espaço

a assinatura

Prof. Filipe Ivan Daniel, Dr.
Professor Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Insira neste espaço

a assinatura

Prof. Rogério de Oliveira Gondak, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Insira neste espaço

a assinatura

Scheila Aust, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho a meus pais e à Deus, por toda força, compreensão e carinho ao longo desta longa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a

Meus pais, Adilson Landa Corrêa José e Marisol Savi de Souza José, meus exemplos, por toda instrução, condições, amor, carinho e compreensão por todos estes anos e lutas que passamos juntos.

Meus irmãos, Israel de Souza Landa José e Bruna de Souza Landa Pinheiro por todas as conversas, cafés, risadas, broncas e brigas para chegarmos até aqui, sem vocês, jamais chegaria aonde cheguei.

A meu professor, orientador e amigo, Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel, por todo auxílio, paciência, orientação, puxões de orelha durante o processo e amizade até o final da realização deste trabalho.

A Deus, pois sem sua misericórdia, sabedoria e amor por minha vida, não chegaria jamais ao fim desta etapa.

*“Não desampares a sabedoria, e ela te guardará; ame-
a, e ela te protegerá.”*

Salomão

RESUMO

Introdução: A radioterapia é um tratamento eficaz para diversos tipos de câncer, mas pode resultar em efeitos adversos no tecido ósseo do paciente irradiado.

Objetivo: Nesta revisão de literatura, pretendeu-se examinar os efeitos adversos da radioterapia no tecido ósseo, com destaque para a osteorradionecrose e suas manifestações imaginológicas. O principal propósito do trabalho é apresentar as principais alterações imaginológicas no tecido ósseo decorrentes da radioterapia, em fases posteriores ao tratamento, que podem levar ao desenvolvimento da osteorradionecrose, além de seu tratamento e forma de prevenção.

Materiais e Métodos: O estudo foi conduzido por meio da busca em diversos portais acadêmicos, como Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, Periódico Capes e ScienceDirect, utilizando critérios de pesquisa para encontrar artigos relevantes sobre o tema.

Conclusão: A radioterapia pode causar efeitos adversos no tecido ósseo, como diminuição da formação óssea, aumento da reabsorção óssea e o surgimento da osteorradionecrose. Porém, é importante pontuar que pouco se conhece na literatura sobre possíveis alterações imaginológicas precoces da ORN, ou até mesmo antes da instalação da mesma. É de suma importância que os profissionais de saúde estejam cientes desses efeitos e adotem estratégias preventivas e de manejo adequadas para minimizar o impacto nos pacientes submetidos à radioterapia.

Palavras-chave: Radioterapia, radiografia, osteorradionecrose, tecido ósseo, efeitos colaterais, osteoclastos, osteoblastos.

ABSTRACT

Introduction: Radiation therapy is an effective treatment for various types of cancer, but it can lead to adverse effects on the bone tissue of the irradiated patient.

Objective: In this literature review, the aim was to examine the adverse effects of radiation therapy on bone tissue, with a focus on osteoradionecrosis and its imaging manifestations. The main purpose of the study is to present the primary imaging changes in bone tissue resulting from radiation therapy in later stages of treatment, which may lead to the development of osteoradionecrosis, as well as its treatment and prevention methods.

Materials and Methods: This study was conducted through a search across various academic databases, including PubMed, Google Scholar, Scielo, Capes Periodicals, and ScienceDirect, using both advanced and regular search criteria to identify relevant articles on the subject.

Conclusion: Radiation therapy can induce adverse effects on bone tissue, such as decreased bone formation, increased bone resorption, and the development of osteoradionecrosis. However, it is important to note that there is limited literature available regarding potential early imaging alterations of ORN or even before its onset. It is of utmost importance for healthcare professionals to be aware of these effects and implement appropriate preventive and management strategies to minimize the impact on patients undergoing radiation therapy.

Keywords: Radiotherapy, radiography, osteoradionecrosis, bone tissue, side effects, osteoclasts, osteoblasts.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabelas

Tabela 1 – Discordância entre autores sobre células ósseas	21
---	----

Figuras

Figura 1 – Osteonecrose em pacientes de amostra	24
Figura 2 – Sequestro ósseo mandibular, radiolúcido e “roído de traça”	26
Figura 3 – Lesão lítica em panorâmica, homem 25 anos	26
Figura 4 – Fratura patológica e lesão osteolítica panorâmica	27
Figura 5 – Lesão lítica envolvendo hemimandíbula esquerda	27
Figura 6 – Imagem coronal TCCB, erosão cortical vestibular	29
Figura 7 – Imagem axial TCCB, ORN avançada	29
Figura 8 – TCCB, sequestro ósseo	30
Figura 9 – RM apresentando mudanças por ORN	31
Figura 10 – Osteorradionecrose mandibular em paciente, cintilografia	32
Figura 11 – Recidiva tumoral mandibular observada por cintilografia	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RT: Radioterapia

ORN: Osteorradionecrose

eV: Elétron-volt

keV: Quilo elétron-volt

MeV: Mega elétron-volt

Co-60: Cobalto 60

GHz: Giga-hertz

cGy: Centigray

Gy: Gray

OMS: Organização Mundial da Saúde

ERO: Espécies Reativas de Oxigênio

RM: Ressonância Magnética

TCCB: Tomografia Computadorizada Cone Beam

OM: Osteonecrose Medicamentosa

HBO: Oxigenação Hiperbárica

CD: Cirurgião Dentista

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo Geral	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1 Radioterapia.....	14
4.2 Efeitos adversos da radioterapia.....	18
4.3 Efeitos da radiação sobre tecido ósseo	20
4.4. Osteorradionecrose.....	23
4.5. Manifestações imaginológicas da ORN	25
4.6. Formas de tratamento da ORN.....	35
4.7. Formas de prevenção da ORN	36
5. DISCUSSÃO.....	38
5.1. Escassez Imaginológica.....	38
5.2. Diagnóstico Diferencial	38
5.3. Evolução de Protocolos	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
7. REFERÊNCIAS	42
ANEXO A – Ata de apresentação	50

1. INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é um método de tratamento amplamente utilizado para tratar tumores em todo o corpo. É comumente empregada em casos de tumores na cabeça e no pescoço, utilizando principalmente a técnica de teleterapia fracionada. Nessa técnica, o paciente é submetido a um número definido de sessões de RT, determinado pelo profissional responsável, levando em consideração o tipo e a localização do tumor a ser irradiado. Cada sessão dura em média de 5 a 20 minutos, sendo o paciente irradiado, normalmente, com um total de 70 Gy divididos em uma média de 30-35 sessões (MINNITI; GOLDSMITH; BRADA, 2012; ALLEN; HER; JAFFRAY, 2017; GHADERI et al., 2022).

Embora a RT seja uma forma comum de tratamento contra o câncer, ela possui diversos efeitos colaterais que afetam o paciente, tanto fisicamente, emocionalmente quanto psicologicamente. Esses efeitos podem ser agudos, ocorrendo durante o tratamento, ou tardios, manifestando-se após um período de tempo. Portanto, é considerado um tratamento bastante agressivo para o paciente que está sendo irradiado. (SILVA; GALANTE; MANZI, 2011)

A RT também afeta o tecido ósseo do paciente irradiado, interferindo em suas células, como os osteoblastos e os osteoclastos, e alterando seu metabolismo, podendo levar ao desenvolvimento de uma condição chamada osteorradionecrose (ORN), que ocorre tardiamente em indivíduos irradiados na região óssea. (CUNHA et al., 2007)

Este trabalho tem como objetivo apresentar, por meio de revisão de literatura, as principais alterações no tecido ósseo de pacientes irradiados encontradas na literatura mundial. O trabalho foca principalmente na osteorradionecrose, além de comentar sobre outras alterações observadas imagiologicamente causadas pelo tratamento. Essa abordagem visa promover uma discussão sobre as principais alterações imaginológicas observadas em pacientes acometidos por ORN.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Pesquisar e identificar através de revisão de literatura as principais modificações e efeitos colaterais da RT no tecido ósseo de maxila e mandíbula.

2.2. Objetivos Específicos

- Detalhar os efeitos da RT nas células do tecido ósseo e os efeitos no processo de remodelamento/reparo ósseo;
- Descrever as principais manifestações imaginológicas precoces e avançadas da ORN;
- Descrever as manifestações bucais, critérios de diagnóstico e tratamentos disponíveis para a ORN.

3. METODOLOGIA

Como critérios de busca na literatura para a escrita desta revisão narrativa, foram utilizadas as palavras-chave “Radioterapia; Cabeça e Pescoço; Efeitos colaterais e Osteorradição; Tratamento e Osteorradição; Exames Imaginológicos Osteorradição; Exames Imaginológicos Radioterapia; Prevenção Osteorradição”, inseridas nas bases de dados nacionais e internacionais, Periódicos CAPES, coleção Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE) e Pubmed. Foram selecionados artigos relacionados à radioterapia e seus efeitos colaterais, juntamente com artigos relacionados à osteorradição no período de 1990 a 2023 e em seguida, analisados criticamente, através de leitura exploratória e seletiva. Desta forma foi possível obter uma visão global do material, considerando-o de interesse e inclusão, ou não, à pesquisa em questão.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Radioterapia

A RT é uma modalidade de tratamento baseada no uso de raios de alta energia, ou, no uso de substâncias radioativas, para danificar células tumorais e evitar seu crescimento e divisão. Hoje, a RT é uma importante ferramenta terapêutica para o tratamento de diferentes tipos de câncer. A RT, sozinha ou em associação com outros diferentes tratamentos, é uma ferramenta muito efetiva na luta contra as neoplasias, sendo utilizada há mais de 100 anos. É estimado que ao menos dois terços de todos os pacientes portadores de câncer irão receber tratamento com RT, seja como terapia única ou parte de um protocolo mais complexo. Antes do advento dos feixes ionizantes, a medicina possuía poucas opções de tratamento para neoplasias malignas. Este cenário rapidamente se transformou com a descoberta dos raios X em 1895, por Wilhelm Conrad Röntgen. (GIANFALDONI et al., 2017)

Os tipos de radiação utilizados atualmente na RT são as eletromagnéticas, como o raio X, os quais são caracterizados como fótons entre 100 elétron-Volt (eV) e 100 keV (hoje em desuso) e os raios gama, além do Cobalto-60 e de aceleradores lineares. Raios X são utilizados na RT no combate de tumores mais superficiais, como tumores de pele. Temos também a RT com raios gama, fótons acima de 100 keV (hoje mais utilizados por seu maior controle e previsibilidade), utilizados principalmente para tumores mais complexos e em locais de difícil acesso, como tumores intracranianos ou metástases cerebrais. Utiliza-se também a RT que se utiliza de partículas como elétrons, prótons e nêutrons. (MARTA, 2016; GIANFALDONI et al., 2017; RODRÍGUEZ, 2011).

A tecnologia aplicada à RT que utiliza de Co-60 (Cobalto-60) é chamada, popularmente, como “Bomba de Cobalto”, consistindo numa fonte de Co-60, em um aparelho fechado e blindado, feito de chumbo e aço inoxidável, com certa proteção e uma plataforma móvel/maca, aonde o paciente ficará deitado. Na parte de cima da máquina existe uma abertura, do tamanho da área a ser tratada, permitindo a passagem segura de radiação. (CARDOSO, 2003; MONTEIRO, 2016).

Já os aceleradores lineares são equipamentos que utilizam micro-ondas com frequências de até aproximadamente 3 Gigahertz (GHz) para acelerar elétrons até atingirem energias cinéticas entre 4 MeV e 25 MeV em um tubo linear. Os elétrons acelerados podem formar feixes de elétrons de alta energia para tratar tumores superficiais,

ou podem atingir um alvo, ser por ele freados e gerar feixes de fótons para tratar tumores profundos. (ALMEIDA GUIMARÃES, 2011)

Apresenta-se também a tecnologia de tratamento por radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a qual é, atualmente, um dos maiores avanços vistos na área radioterápica desde a introdução do acelerador linear de partículas, sendo que o IMRT melhora a entrega de altas doses de radiação na região do tratamento, enquanto reduz a toxicidade nos tecidos saudáveis adjacentes. Por outro lado, esta técnica requer um maior tempo e dedicação do time de médicos, dosimetristas e tecnólogos radioterápicos durante o planejamento, controle de qualidade e otimização dos princípios tridimensionais da radioterapia moderna. (OLIVEIRA et al., 2014)

A dose da RT é medida em centigrays (cGy), unidade utilizada para expressar a quantidade de radiação absorvida pelo tecido biológico. É a centésima parte de um Gray (Gy). A dose é calculada para cada tipo de tumor e para cada paciente, tendo assim, um tratamento único para cada caso. (CUNHA et al., 2007)

A RT é apresentada principalmente em duas formas, externa, como teleterapia, e interna, como a braquiterapia. (GIANFALDONI et al., 2017) Na teleterapia, forma externa de RT, um feixe de radiação é dirigido para o tumor, com a finalidade de destruir o mesmo, por meio de danos ao DNA e a divisão celular. (BUSSE; DAL SIN, 2013) A fonte radioativa fica cerca de 20cm de distância do local a ser irradiado, sendo que cada sessão dura em torno de 5 a 20 minutos, com a radiação sendo aplicada de 1 a 5 minutos. (BUSSE; DAL SIN, 2013) Esta técnica utiliza fontes radioativas de origem nuclear (Co-60), e de aceleradores lineares, que por meio de mecanismos de aceleração e colimação, produz radiação por meio da aceleração de elétrons, na qual a fonte de energia fornece pulsos de alta tensão à fonte de elétrons e à fonte de micro-ondas (MUNIZ; ZAGO, 2008; PACÍFICO et al., 2018; BUSSE; DAL SIN, 2013; MORAIS; MARANGONI, 2015;).

A RT interna, chamada braquiterapia, é um tipo de RT de curta distância, onde uma fonte encapsulada, ou um grupo destas fontes são utilizados para liberar radiação a poucos centímetros do tumor, por meio de um implante localizado. O rádio, descoberto em 1898 foi o primeiro isótopo utilizado em braquiterapia, hoje o Iodine-125 é a fonte mais utilizada. (MUNIZ; ZAGO, 2008; MARWAHA et al., 2013; PACÍFICO et al., 2018).

Ambas as terapias podem ser administradas de maneira fracionada. O fracionamento radioterápico foi instituído por volta de 1920, por Henri Coutard, enquanto

Hayes Martin resumiu tal tratamento em seu artigo, em 1935, “The Fractional or Divided Dose Method of External Irradiation in the Treatment of Cancer of the Pharynx, Tonsil, Larynx and Paranasal Sinuses”, no qual, o mesmo traz que as doses de radiação devem ser administradas ao paciente diariamente, ou ao menos em intervalos curtos, e que devem ser doses iguais, a não ser que o médico indique um aumento ou diminuição das doses diárias. O período de tratamento deve ser decidido tendo como base a quantidade total de radiação que o paciente necessita receber para tal tumor. A RT fracionada moderna ainda utiliza destes princípios, sendo regra 1 (tamanho das frações) e regra 2 (tempo total de tratamento). O objetivo do fracionamento é o de criar uma janela terapêutica ao paciente, aproveitando as diferenças nos princípios radiobiológicos entre o tumor e o tecido saudável. Estes princípios podem ser resumidos nos “5 Rs da Radiobiologia”, sendo eles, Radiossensibilidade, Reparo, Reoxigenação, Redistribuição e Repopulação. O fracionamento diminui tanto a toxicidade aguda quanto tardia nos tecidos normais, aproveitando a maior capacidade de reparo das células normais em comparação com as células tumorais. (MARTIN, 1935).

A RT é indicada e utilizada principalmente em casos de tumores de cabeça e pescoço, pele, próstata, certos linfomas, alguns tumores de laringe, etc. A RT possui diversas formas de utilização como neoadjuvante, adjuvante, curativa e paliativa. A radioterapia neoadjuvante objetiva diminuir o volume do tumor, facilitando assim uma cirurgia para retirada do mesmo. É utilizada principalmente em tumores em reto, sarcomas de partes moles e estômago. A RT adjuvante é aquela associada com quimioterapia ou cirurgia, muito aplicada em regiões de cabeça e pescoço, útero, pulmão, sistema nervoso central, mama, linfomas, etc. A RT curativa ocorre quando esta modalidade é considerada a principal forma de combate ao câncer, associada à quimioterapia ou em casos em que a cirurgia é considerada muito arriscada ao paciente. É utilizada em regiões de cabeça e pescoço, útero, canal anal, pulmão, esôfago, sistema nervoso central, etc. Por último, a RT paliativa é utilizada para melhorar a qualidade de vida do paciente quando o tumor já está em último estágio, após metástases, sendo considerado não tratável, visando então, diminuição da dor, redução de sangramento e outros sintomas. (MARTA, 2016; GIANFALDONI et al., 2017).

A ação da RT em células tumorais tem o efeito de avariar a sua capacidade de reprodução, fazendo assim com que percam a sua capacidade reprodutiva, levando-as

então, a morte clonogênica, sendo fagocitadas ou induzindo a apoptose. (MINNITI; GOLDSMITH; BRADA, 2012; MARTA, 2016).

Por outro lado, a ação da RT nas células não tumorais é o que limita a quantidade de uso da radiação na destruição de células neoplásicas. É importante pontuar que a radioterapia afeta também células não tumorais, normalmente causando efeitos indesejáveis como debilitação do sistema imune com maior chance de infecções, além de anemia e extremo cansaço. Cada tecido apresenta uma capacidade máxima de radiação que pode receber até que ocorram efeitos colaterais e morte celular, sendo que este grau varia de tecido para tecido, além de ser limitado por traços genéticos do paciente. (BARNETT et al., 2009; MARTA, 2016).

A radiação ionizante é absorvida pelos tecidos e sua energia interage com as células provocando a ejeção de elétrons e interação destes com o DNA, proteínas e lipídios, levando a alterações estruturais e funcionais, sendo chamado de efeito direto (30% do efeito da radioterapia nos tecidos ocorre por este tipo de ação). Enquanto outro mecanismo de ação é o que se deve a interação da radiação com a molécula da água, um dos componentes principais de nossas células, levando a produção de radicais livres, sendo denominado efeito indireto (70% do efeito da radioterapia). A dupla hélice do DNA pode ser danificada pela ação dos radicais livres que quebram as ligações químicas em busca de um elétron que lhes traga equilíbrio, levando assim à lise das células acometidas, seja por meio da morte clonogênica ou morte programada (apoptose). A morte clonogênica ocorre quando a célula atingida se torna estéril sendo incapaz de se reproduzir, isso ocorre, pois, uma célula, ao sofrer mitose, passa para a célula filha uma mutação, induzida pela radioterapia, que a torna incapaz de reprodução, além de liberar sinais químicos que indicam danos ou morte celular, tais sinais podem ser reconhecidos pelos macrófagos, que fagocitam a célula estéril. Enquanto a morte programada é realizada por meio da sinalização da proteína p53, que é ativada após a detecção das quebras duplas do DNA, atuando como fator de transcrição e ativação de proteínas, iniciando assim a apoptose. Hoje sabe-se que baixas doses de radiação induzem à apoptose, enquanto altas doses, além de induzirem a apoptose de um número maior de células, também induzem a morte clonogênica, gerando também um ambiente inflamatório no qual células dendríticas podem eliminar células tumorais que estão em processo de morte. (MARTA, 2016; GIANFALDONI et al., 2017; MURARO et al., 2017).

Pode-se notar, a partir da “Lei de Bergonié e Tribondeau” que cada tecido celular possui seu grau de radiosensibilidade. A mesma estabelece que, quanto mais diferenciada for a célula, maior é sua resistência à radiação; quanto mais jovem for o tecido ou órgão, mais radiosensível ele será; quanto maior a atividade metabólica, maior a radiosensibilidade; quando a taxa de proliferação celular e a taxa de crescimento tecidual aumentam, a radiosensibilidade também aumenta. Ou seja, tecidos como os da medula óssea, da mucosa gastrointestinal, da pele, o epitélio dos pulmões e o sistema reprodutivo possuem uma radiosensibilidade maior por estarem em constante proliferação e diferenciação, enquanto tecidos como os tecidos ósseos, cartilagem, tendões, ligamentos e músculos esqueléticos possuem menor radiosensibilidade, por estarem em menor grau de proliferação celular, sendo assim, menos afetados pela radioterapia. Por este motivo os tumores são efetivamente afetados pela radiação ionizante, pois, como são células com alta taxa de crescimento, são extremamente radiosensíveis, sendo assim destruídos pela RT. (SILVA; CAVALCANTI; CARNEIRO, 2014).

4.2 Efeitos adversos da radioterapia

Os efeitos da radioterapia no paciente oncológico são, indo desde efeitos psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse, até problemas físicos, como fadiga prolongada, a qual pode durar meses ou anos após o fim do tratamento radioterápico. Podemos separar os efeitos em agudos/imediatos e crônicos/tardios. Como efeitos agudos da radioterapia em região de cabeça e pescoço, tem-se a disfagia, odinofagia, mucosite, sangramento, presença de infecções oportunistas como candidíase, xerostomia, disgeusia, emagrecimento, rouquidão e alterações de pele. Já como efeitos crônicos, citam-se cáries de radiação, fibrose de tecido subcutâneo, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infecções, necrose de cartilagens, fístulas, alterações auditivas e oftalmológicas, alterações hormonais (hipotireoidismo), edema da face e do pescoço, dor, queda de cabelo, dormência e/ou formigamento dos membros superiores e ORN. (SILVERMAN, 1999; NIEHOFF et al., 2008; ROLIM; COSTA; RAMALHO, 2011; ALINE MARTUCCI GERALDES, 2010).

Principalmente pacientes oncológicos de cabeça e pescoço tendem a ter pelo menos um efeito colateral ao longo do tratamento (80% destes pacientes), sendo que os efeitos colaterais mais comuns são a mucosite, alterações no paladar, disfagia, disgeusia, fibrose induzida por RT, mucosite, xerostomia e hipossalivação. A disgeusia, é um distúrbio

no paladar, na condução nervosa e/ou na interpretação do sentido gustativo. No paciente irradiado ocorre em cerca de 70% dos pacientes, sendo parcial ou completa, ocorrendo normalmente entre 4-5 semanas após o início do tratamento. O paladar tende a voltar ao normal um mês após o término da radioterapia. (MACHADO; MACHADO, 2020)

A disfagia é a dificuldade em deglutir alimentos sólidos e líquidos, podendo ocorrer na fase oral, faríngea ou esofágica da deglutição. Pode estar acompanhada por sintomas como dor, sensação de alimentos presos, dor no peito e engasgos. É definida como um atraso anormal no trânsito de líquido ou bolo alimentar durante as fases orofaríngeas ou esofágicas da deglutição. O risco de disfagia em pacientes irradiados em cabeça e pescoço é alto. (ABDEL JALIL; KATZKA; CASTELL, 2015)

A fibrose induzida por radioterapia pode afetar a musculatura mastigatória, sendo um efeito tardio da radioterapia, o que pode levar o paciente a um déficit nutricional, induzindo-o, em últimos casos, a alimentação por sonda. (ROLIM; COSTA; RAMALHO, 2011)

A mucosite é caracterizada pela descamação da mucosa, eritema, pseudomembrana e ulceração. Surge, normalmente, após sete dias do início da radioterapia, a partir de uma dose entre 10 e 30 Gy, podendo desaparecer em duas a quatro semanas após o término do tratamento, sendo assim, um efeito colateral agudo da terapia radioterápica. Os sintomas de dor e queimação ocorrem, principalmente, na ingestão de alimentos condimentados e de texturas ásperas, o que dificulta a higiene oral e a deglutição do alimento. O aumento da incidência de mucosite tem sido relacionado ao crescente consumo de álcool e tabaco, sendo agravado por fatores traumáticos locais como, por exemplo, próteses mal adaptadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS), definiu escores para graduação da mucosite, sendo o grau 0 a ausência de mucosite, grau I representa eritema, grau II apresenta eritema, edema e úlcera dolorosa, grau III apresenta um quadro grave com ulcerações orais e o paciente se alimenta apenas de líquidos e grau IV representa o paciente que já não consegue se alimentar pela boca, necessitando de alimentação enteral ou parenteral. (ROLIM; COSTA; RAMALHO, 2011).

A xerostomia é conhecida como “Boca Seca”, com sintomas relacionados à falta de saliva, causada pela diminuição, interrupção e qualidade da função das glândulas salivares. É um desconforto oral com sensação de secura da boca. (LÓPEZ & BERMEJO, 1996; RYDHOLM & STRANG, 2002; GOULARTJ. D. et al., 2016).

Por fim, a hipossalivação, condição em que a quantidade de saliva produzida pelas glândulas salivares é insuficiente, causando desconforto, cárie dentária e halitose. Atinge cerca de 40% dos pacientes radioterápicos em cabeça e pescoço, sendo que a substituição por saliva artificial ou maiores estímulos para salivação podem diminuir estes efeitos e melhorar a vida do paciente. (DILALLA et al., 2020; MUNIZ; ZAGO, 2008; FÁVARO; FERREIRA; MARTINS, 2006; SILVA et al., 2011; Talha e Swarnkar, 2022).

4.3 Efeitos da radiação sobre tecido ósseo

A RT traz efeitos preocupantes para com o tecido ósseo, sendo uma das mais relatadas a grande dificuldade na capacidade de reparação após ser lesionado. Pode-se notar uma alteração importante nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos, seja numa diminuição destas células, seja numa redução de seu metabolismo após a irradiação do tecido ósseo, sendo que tais alterações ocorrem lentamente, com as primeiras modificações sendo resultado de uma injúria ao sistema de remodelação óssea. (ZHANG et al., 2017).

Diversos artigos trazem discordâncias por parte de seus autores quanto à sensibilidade dos osteoblastos e osteoclastos admitidos à radioterapia (Tabela 1). Zhang et al. (2017) apresenta em seu estudo que os osteoclastos tendem a não sofrer tanta ação da radioterapia. Cunha et al. (2007) traz em seu trabalho que os osteoblastos são mais sensíveis que osteoclastos, levando assim a uma diminuição do número de osteoblastos no tecido ósseo irradiado, tendo-se então, um aumento na lise de tecido ósseo. É importante notar que a mudança na atividade dos osteoclastos depende da quantidade de irradiação sobre o tecido, pois, em baixas doses de radiação os osteoclastos aceleram sua diferenciação, gerando novos osteoclastos, aumentando assim sua atividade, gerando uma maior quebra óssea, enquanto em altas doses de radiação, os osteoclastos tem sua atividade diminuída, por meio de uma menor diferenciação, pela indução de apoptose e desorganização celular. (ZHANG et al., 2017; CUNHA et al., 2007).

Entretanto encontra-se também a informação que em centenas de estudos realizados, não se tem absoluta certeza sobre as diferenças na radiosensibilidade de osteoblastos e osteoclastos, sendo que a literatura traz artigos que em determinados testes os osteoblastos apresentam maior radiosensibilidade, enquanto em outros testes,

osteoclastos apresentam maior radiosensibilidade. (WRIGHT et al., 2015; DONAUBAUER et al., 2020)

Wright et al. (2015), apresenta em seu estudo que, apesar dos efeitos deletérios da radioterapia em osteoblastos, células osteoblásticas derivadas da região craniana, assim como osteoblastos tipo células MC3T3 provaram-se relativamente resistentes a apoptose radioinduzida de uma maneira tempo e dose dependente (WRIGHT et al., 2015).

Estudos *in vitro* mostraram que, quando irradiados com baixas doses de radiação, os osteoblastos apresentam proliferação e diferenciação. Isso representa um impacto direto na ação e diferenciação dos osteoclastos, uma vez que os osteoblastos promovem a formação de progenitores de osteoclastos por meio da ativação de fatores e citocinas (XU et al., 2012; CHEN et al., 2014).

Tabela 1: Discordância entre estudos sobre o efeito da radioterapia em células ósseas.

Autor	Tipo de estudo	Radiossensibilidade dos osteoblastos	Radiossensibilidade dos osteoclastos	Dosagem	Metodologia
Zhang et al. (2017)	Cultura celular	Mais radiosensível	Menos radiosensível	1Gy – 8Gy	Acelerador linear
Cunha et al. (2007)	<i>In vivo</i>	Mais radiosensível	Menos radiosensível	3Gy	Cobalto-60
Wright et al. (2015)	<i>In vivo, in vitro</i> e cultura celular.	Menos radiosensível	Mais radiosensível	2Gy	Radiação X
Xu et al. (2012)	Cultura celular	Menos radiosensível	Induz Proliferação Celular	0,1, 0,5 E 1Gy	Acelerador linear
Chen et al. (2014)	<i>In vivo</i> e cultura celular	Menos radiosensível	Induz Proliferação Celular	0,5 ou 5Gy	Acelerador linear

Fonte: Zhang et al. (2017), Cunha et al. (2007), Wright et al. (2015), Xu et al. (2012) e Chen et al. (2014).

Esse processo afeta ambas as células e pode levar a fraturas ósseas espontâneas e ORN. Como há uma maior atividade dos osteoclastos e menor formação de matriz óssea, ocorre uma maior quebra dessa matriz óssea, o que influencia diretamente no desenvolvimento da ORN. Importante pontuar que as células endoteliais também são fortemente afetadas, e a fibrose vascular leva a uma diminuição na vascularização,

afetando a vitalidade do tecido ósseo e das células medulares, tornando a região mais suscetível a infecções e necroses mesmo após traumas pequenos (CUNHA et al., 2007; DONAUBAUER et al., 2020; ZHANG et al., 2017).

A radiação também traz efeitos adversos à medula óssea, pois, pode trazer infiltração de tecido adiposo para a mesma, resultando em alterações composicionais no micro ambiente. As células hematopoiéticas, quando expostas à radiação, tornam-se apoptóticas, e, ao sofrerem apoptose, a medula acaba por ter um maior número de células adiposas que, por possuírem uma habilidade em suprimir células hematopoiéticas, acabam por ocupar um maior espaço na medula óssea. Tal processo causa muitos efeitos ao tecido ósseo, como osteopenia, osteoporose, fraturas ósseas severas e até ORN (COSTA; REAGAN, 2019; NAVEIRAS et al., 2009; GREEN; RUBIN, 2014).

Interessante notar que a mandíbula sofre muito mais com a irradiação do que a maxila, pois, a mandíbula é nutrida apenas por uma artéria principal, sendo que esta se divide em diversos vasos periosteais, enquanto a maxila é favoravelmente vascularizada pelo motivo de possuir uma trabécula óssea mais esponjosa, sendo assim mais fina e menos densa, enquanto a mandíbula apresenta um tecido ósseo mais denso. O fato de a mandíbula não receber um suprimento sanguíneo abundante como a maxila faz com que a mesma sofra mais diretamente os efeitos da irradiação, levando a um maior comprometimento vascular (FÁVARO; FERREIRA; MARTINS, 2006)

Estas alterações irão depender da dose radioterápica, do tamanho do campo irradiado, do número e intervalo de sessões, do fracionamento da dose e da agressão cirúrgica ou traumática ao tecido irradiado. (CUNHA et al., 2007)

Os casos mais severos de destruição tecidual normalmente estão associados a doses maiores que 7.000 cGy, embora doses de 6.000 cGy já possam causar ORN mandibular (CUNHA et al., 2007).

Na mandíbula, a ORN ocorre quando se tem um reparo ósseo inadequado. Estudos realizados por Gal et al. (2000) demonstraram que houve uma diminuição na proliferação celular dependente da dose de radiação e uma redução na formação de colágeno em células osteoblásticas de ratos. Isso apoia a teoria de que a falha nos fatores de remodelação óssea normal é resultado de danos celulares induzidos pela radiação. O estresse nos músculos mastigatórios, juntamente com a necessidade de extrações devido

a cáries radiculares, aumenta o risco de um reparo ósseo deficiente e fraturas patológicas (GAL et al., 2000; HUNTER; SCHER, 2003).

4.4. Osteorradioneecrose

A ORN é uma condição em que o osso irradiado se torna exposto por meio de uma úlcera na pele ou mucosa que persiste sem cicatrizar por meses. O osso exposto deve ocorrer na ausência do tumor. É interessante notar que em alguns casos iniciais, o osso necrótico não se torna exposto, mesmo com a doença ativa (CONDUTA et al., 2009; RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017).

Têm-se diversas teorias sobre a patogênese da ORN, sendo que a mais atual (Teoria Fibroatrófica Induzida por Radiação) sugere que o evento chave da ORN é a ativação e desregulação da atividade fibroblástica que leva a formação de um tecido atrófico em uma área previamente irradiada. A teoria foca no osso defeituoso e no desequilíbrio entre a síntese e degradação do tecido em 3 fases distintas: (1) Fase Pré-Fibrótica, (2) Fase Organizada Contínua e (3) Fase Fibroatrófica Tardia. Na fase 1, a lesão das células endoteliais induzida pela radiação ocorre juntamente com a resposta inflamatória aguda. A lesão da célula endotelial ocorre a partir do dano direto pela radiação e do dano indireto pela produção de radicais livres gerada pela radiação. A lesão da célula endotelial resulta na liberação de citocinas que desencadeiam uma resposta inflamatória aguda e resultam em uma liberação adicional de espécies reativas de oxigênio (ERO). Na fase 2, as ERO liberam citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de fibroblastos β , interleucina (IL)-1, IL-4 e IL-6 e fator de crescimento β 1, resultando em atividade fibroblástica anormal diminuída, causando desorganização da matriz extracelular. Durante a fase 3, ocorre uma tentativa de remodelação tecidual com a formação de tecidos cicatrizados frágeis e vulneráveis à inflamação reativada em caso de lesão local. O resultado final é um osso hipocelularizado, hipovascularizado e friável, em conjunto com formação de matriz óssea reduzida compensada por fibrose. Os sinais e sintomas incluem dor, halitose, dificuldade de mastigação, deglutição, formação de fístula, fratura patológica e infecções, locais ou sistêmicas. A recorrência de ORN em mandíbula após RT é de cerca de 2,6% - 15%, enquanto o tempo de desenvolvimento da ORN é em média de 22 – 47 meses após a

radioterapia (DELANIAN; LEFAIX, 2004; CONDUTA et al., 2009; RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017).

A ORN pode evoluir desde pequenas exposições de osso assintomáticas que se mantêm estáveis por muito tempo e que podem ser tratadas com manejo conservador, até necrose severa com fraturas patológicas que necessitam de intervenção e reconstrução cirúrgica (Figura 1) (DELANIAN; LEFAIX, 2004; CONDUTA et al., 2009; RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017).

A ORN possui vários critérios de classificação, sendo utilizados para determinar o tratamento de cada caso. Schwartz e Kagan (2002) propuseram um sistema de estadiamento baseado na avaliação clínica e achados físicos, sendo que o Estágio 1 é o envolvimento superficial do osso, no qual somente o osso cortical exposto é necrótico e a ulceração dos tecidos moles é mínima. A maioria dos casos de ORN em estágio 1 é tratada com técnicas conservadoras. O Estágio 2 é o envolvimento localizado do osso cortical exposto, com as porções subjacentes do osso medular também sendo necróticas. Divide-se em Estágio 2 α (mínima ulceração de partes moles) e Estágio 2 β (com necrose de partes moles, incluindo fístula orocutânea). A maioria das ORNs em estágio 2 são tratadas com tratamento conservador ou pequenos procedimentos cirúrgicos. Já o Estágio 3 é o envolvimento difuso do osso com envolvimento de toda a espessura, incluindo a borda inferior da mandíbula. Todos os pacientes com ORN em Estágio 3 requerem intervenção cirúrgica. O estágio 3 também é dividido em Estágio 3 α (ulceração mínima dos tecidos moles) e Estágio 3 β (necrose nas partes moles, incluindo fístula orocutânea) (SCHWARTZ; KAGAN, 2002; CONDUTA et al., 2009; RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017).

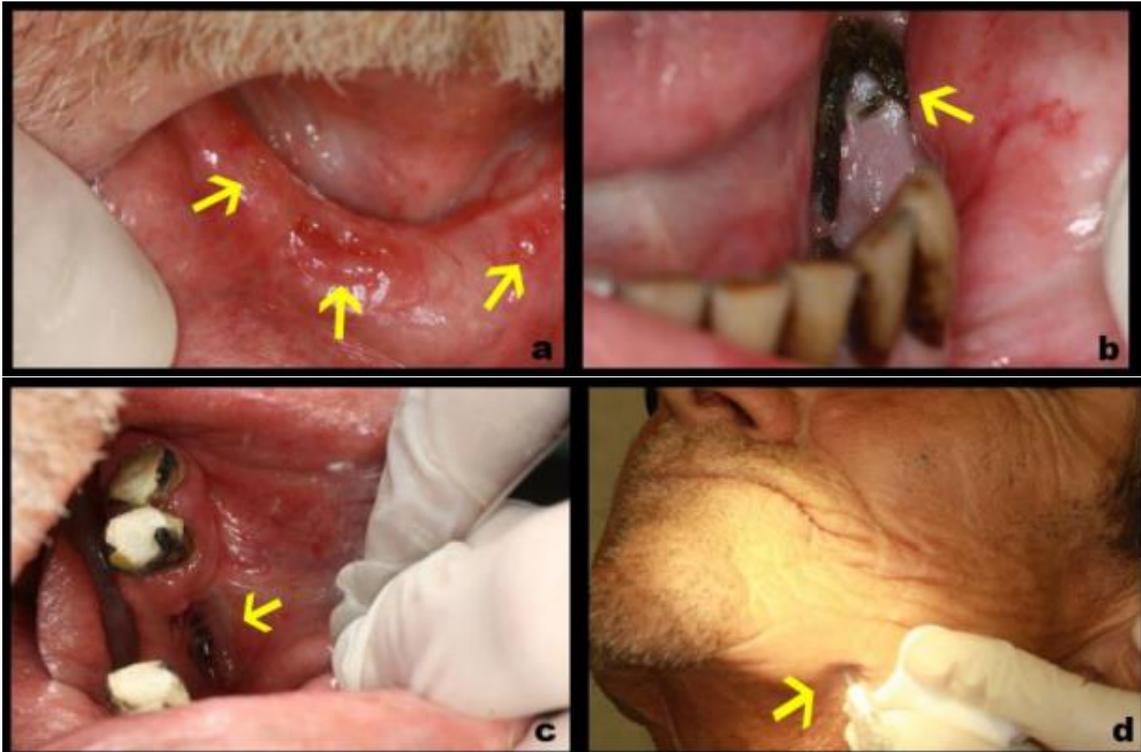


Figura 1. Osteorradionecrose em pacientes da amostra. Estágio I: exposições ósseas < 2cm, assintomáticas, sem evidências de infecção (a). Estágio II: exposição óssea ≥ 2cm, sintomática, com infecção, eritema e dor (b). Estágio III: fístula orocutânea com drenagem purulenta na visão intraoral (c) e extraoral (d) (HENRIQUE, 2016).

4.5. Manifestações imaginológicas da ORN

As características radiográficas da ORN são inespecíficas e variam de aparência normal à diminuição da densidade óssea, áreas osteolíticas localizadas, sequestros ósseos (Figura 2), lesões líticas (Figuras 3 e 5) e fratura patológica (Figura 4). Quando a suspeita de ORN é alta e a imagem radiográfica é inconclusiva, a tomografia computadorizada é o exame de escolha. (RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017; MALLYA; TETRADIS, 2018; MILANI et al., 2019)

Quando presente, o aspecto da lesão encontrado em exames de imagem nos traz uma imagem de aspecto radiolúcido com rarefações ósseas na área afetada, como se fossem “roídos de traça”, com limites mal definidos (Figura 2 e 3), podendo chegar a se tornar uma grande área radiolúcida osteolítica (Figura 4). A radiografia convencional é grandemente utilizada para a avaliação da suspeita de ORN. A radiografia panorâmica

retrata as mudanças ósseas da ORN, entretanto, com menor sensibilidade do que técnicas tomográficas. Mudanças ósseas precoces não são facilmente identificadas, e requer-se ao menos 30-50% de redução da densidade mineral óssea para ser localizada por meio de radiografias convencionais. A radiografia panorâmica também não é hábil para retratar com precisão as mudanças no tecido mole acometidas pela ORN. Como uma projeção bidimensional, a radiografia panorâmica apresenta diversas limitações, como o aumento da imagem, sobreposição e distorção das estruturas observadas. Porém, a radiografia panorâmica é um exame amplamente disponível, rápido e conveniente, que envolve baixa exposição à radiação, sendo assim indicada para o monitoramento de pacientes que estão em risco de ORN, embora não seja muito precisa para a avaliação da extensão da doença. (DESHPANDE et al., 2015).

Além disso, temos como um dos maiores aspectos para diagnóstico da ORN os sequestros ósseos, que são caracterizados por áreas necróticas do tecido ósseo que se separam do tecido saudável adjacente (Figura 2). (NETO, 2022).

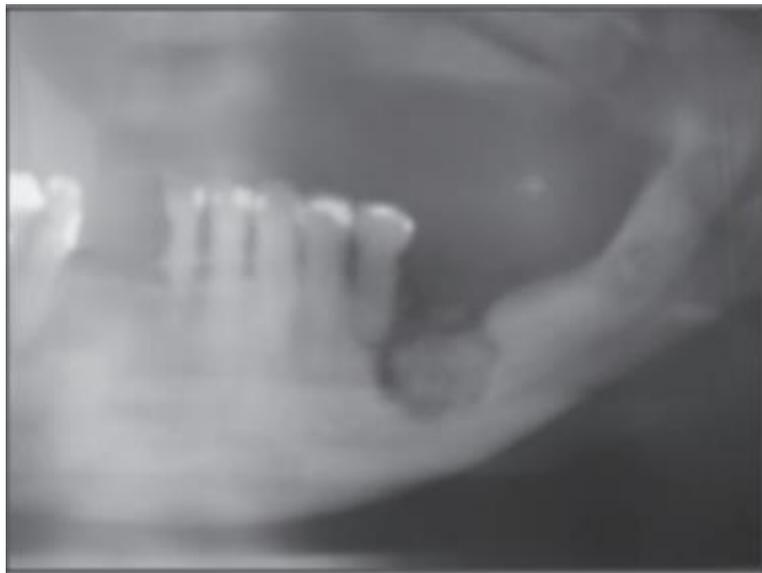


Figura 2. Imagem de sequestro ósseo em mandíbula, de aspecto radiolúcido e “roído de traça”. (HANAI-YOSHIDA; CHAUD, 2014)

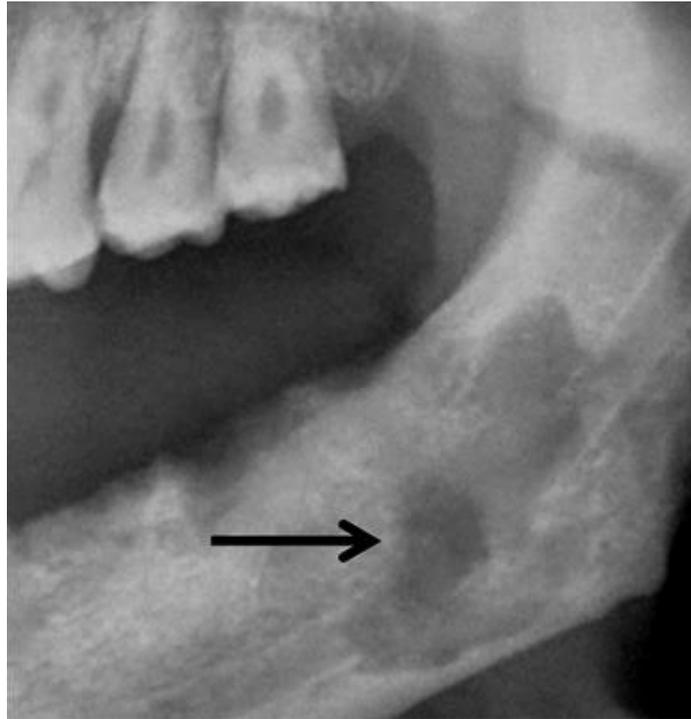


Figura 3. Imagem recortada de uma radiografia panorâmica, paciente homem, 25 anos, tratado por teleterapia para um teratoma nasossinusal esquerdo. A flecha representa uma lesão lítica mal definida no corpo mandibular esquerdo, representando mudanças por ORN (DESHPANDE et al., 2015).

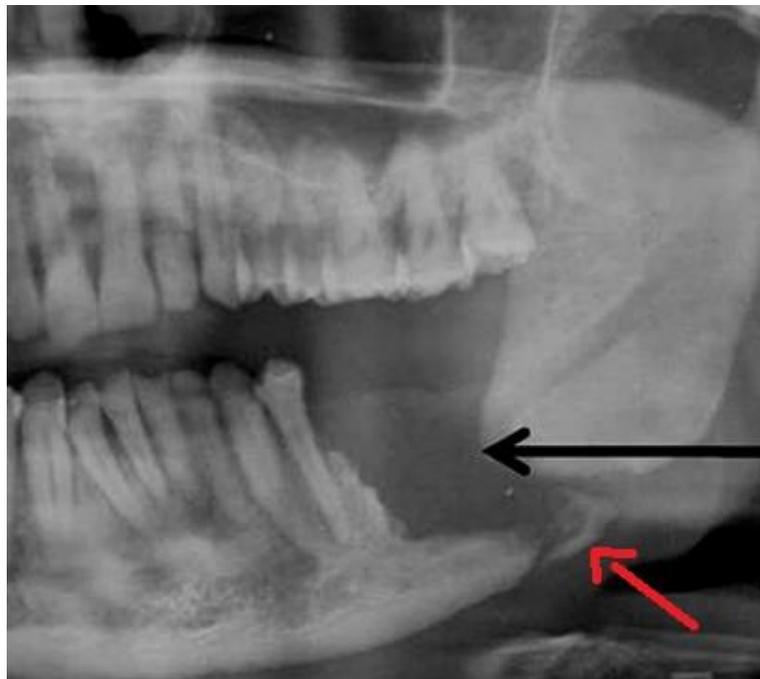


Figura 4. Imagem recortada de uma radiografia panorâmica apresentando fratura patológica (seta vermelha) no corpo mandibular com lesões causadas por radiação, além de apresentar grande lesão osteolítica (seta preta) sugestivo de ORN avançada. (DESHPANDE et al., 2015)



Figura 5. Lesão lítica destrutiva envolvendo a hemimandíbula esquerda. Sem fratura patológica (KNIPE, 2016).

Quanto às imagens obtidas por meio da técnica de tomografia computadorizada (TC), esta forma de exame consegue transmitir uma melhor definição dos limites, da extensão da ORN, assim como alterações ósseas com maior riqueza de detalhes se comparados a exames como radiografias convencionais. Temos as técnicas por meio de Tomografia Computadorizada Cone Beam (TCCB) e a Tomografia Computadorizada Fan Beam (TCFB). A técnica de tomografia computadorizada cone beam (TCCB) utiliza de um raio em formato de cone divergente, obtendo múltiplas projeções em uma única rotação, a TCCB apresenta imagens precisas em formatos que permitem uma visualização tridimensional da região maxilo-facial, além de conquistar a transição da radiologia dental 2D para 3D. Entretanto, a mesma possui uma limitada resolução de contraste, logo, em uma doença que é necessária a avaliação de tecidos moles, como a ORN mandibular, é mais indicada a utilização da técnica de ressonância magnética ou TCFB para melhor análise. Nos exames por meio da TCCB, podemos encontrar erosões corticais (Figura 6), áreas hipodensas com perda do trabeculado ósseo, podendo estar associadas a áreas escleróticas e fraturas patológicas (Figuras 7, 8 e 9). Já a TCFB é um tipo de tomografia computadorizada que utiliza de um feixe de raios-x em formato de leque para obter imagens detalhadas do corpo em diferentes planos. Tem como seus pontos fortes a alta resolução

espacial, maior capacidade de diagnóstico de tecidos moles, maior versatilidade e possibilidade de reconstrução tridimensional. (DESHPANDE et al., 2015).

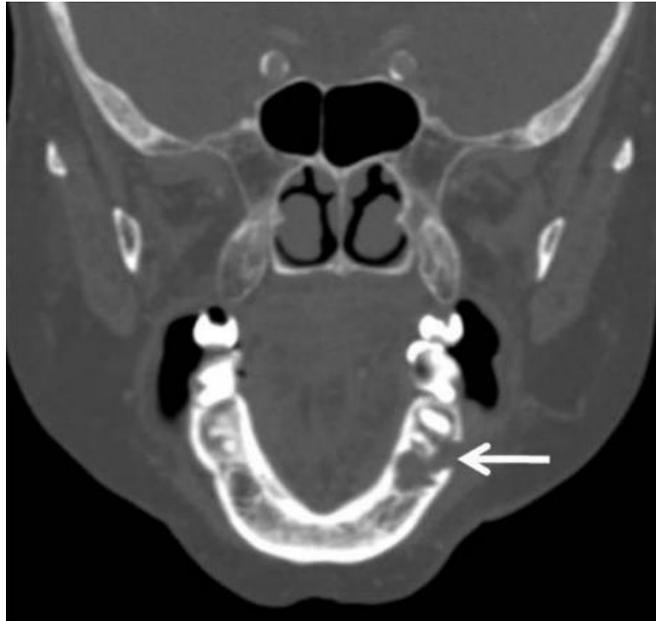


Figura 6. Imagem coronal por meio de TCCB de paciente tratado com radioterapia para tumor lingual maligno. Revela fratura (seta) envolvendo a cortical vestibular. (DESHPANDE et al., 2015)

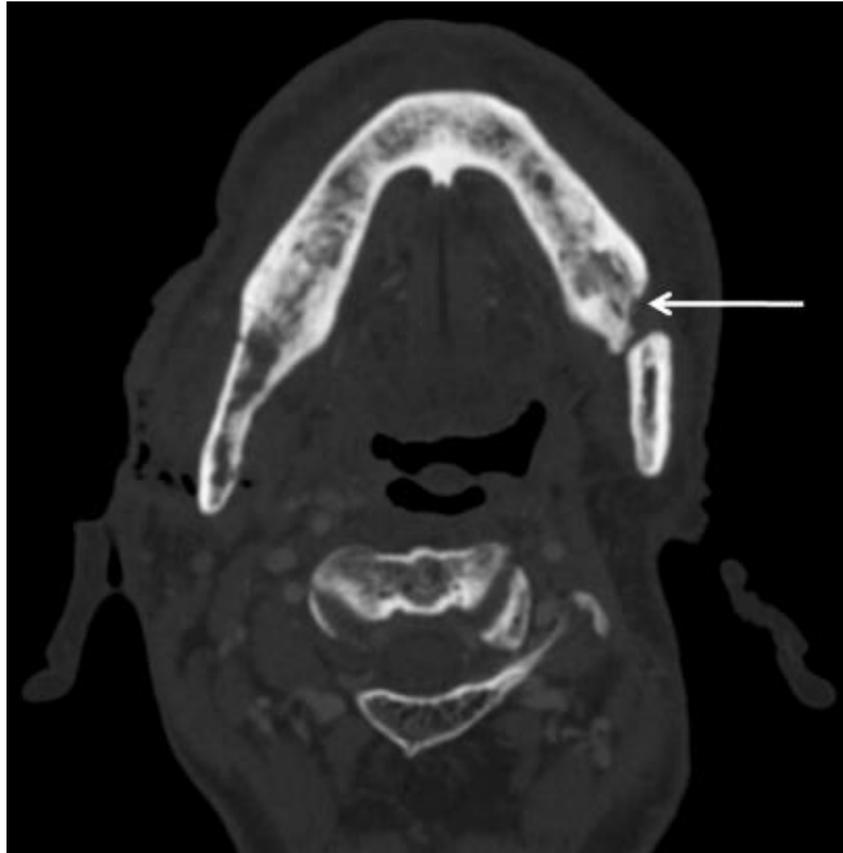


Figura 7. Imagem axial de TCCB de um paciente (60 anos), o qual recebeu radioterapia para tumor maligno tonsilar. Apresenta avançadas mudanças por ORN na mandíbula, na forma de perda do trabeculado ósseo em região de osso esponjoso com um misto de áreas escleróticas. É possível localizar uma fratura patológica no hemi arco esquerdo da mandíbula (seta). (DESHPANDE et al., 2015)

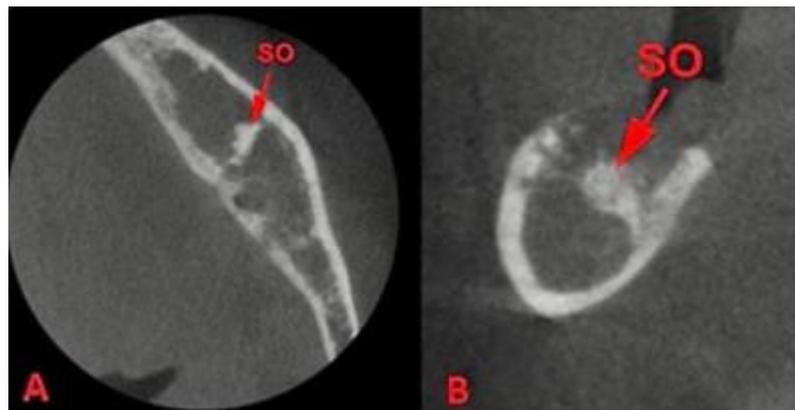


Figura 8. Tomografia Cone-Beam evidenciando nos cortes axial (A) e sagital (B) da região correspondente ao 36 e 37, áreas com ausência de trabéculas ósseas e presença de sequestro ósseo. (MILANI et al., 2019)

Ao falarmos de Ressonância Magnética (RM), a mesma é capaz de evidenciar alterações ósseas medulares, erosões corticais, alterações em tecido mole e complicações

da ORN. As ressonâncias de pacientes com ORN revelam alterada intensidade de sinal medular na parte envolvida da mandíbula, usualmente aparecendo como hipointensa em imagens em T1 e hiperintensa em imagens em T2 (DESHPANDE et al., 2015). Chong et al. (2000) e Bachmann et al. (1996) encontraram mudanças de intensidade similar na medula. Entretanto, Fujita et al. (1991) estudou 13 pacientes acometidos por ORN mandibular e classificou seus achados por meio de RM em três grupos. Eles trazem que o mais comum em imagens por RM é a apresentação de um homogêneo sinal de baixa intensidade, em ambas imagens em T1 e T2 na porção envolvida da mandíbula (Figura 9a). Os pesquisadores postularam que isso seja sugestivo de fibrose na medula óssea causada por uma cronicidade da ORN. Mudanças inflamatórias haviam se estabelecido no período da investigação por RM. O segundo grupo exibiu um sinal de baixa intensidade em imagens ponderadas em T1 e uma área de sinal de alta intensidade não uniforme em imagens ponderadas em T2, que se encontrava difusamente numa área de baixa intensidade de sinal. Isso sugere ser decorrente de reações inflamatórias agudas na medula óssea irradiada. O terceiro padrão consistiu em um sinal uniformemente baixo tanto em imagens em T1 quanto em T2, o que foi discutido como sendo devido a inflamação ou fibrose solta associada a uma marcada celularidade (Figura 9b). Embora a RM permita também visualizar erosões corticais, apresentadas como a perda de definição cortical, o sequestro ósseo, a fragmentação e as fraturas patológicas são mais bem avaliados através da TC. (DESHPANDE et al., 2015).

É importante ressaltar que a RM não é tão eficaz quanto à TC para evidenciar a destruição do osso cortical, mas é útil na detecção do envolvimento de tecidos moles. O uso de contraste na ressonância permite a diferenciação entre o sequestro ósseo e as áreas de hiperemia, onde o contraste apresenta-se em alta concentração. (CHIANDUSSI et al., 2006).

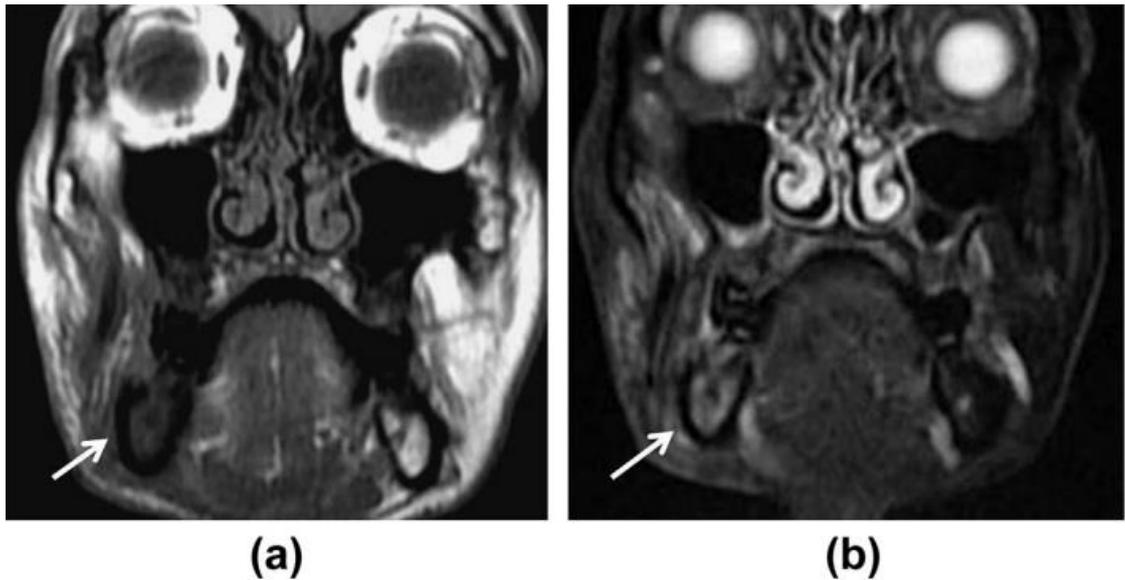


Figura 9. Imagem de RM apresentando mudanças de sinal de intensidade na medula óssea causadas pela ORN. **(a).** Imagem de RM peso T1 que apresenta intensidade de sinal medular diminuída no lado direito da mandíbula (seta) ao comparar com o lado esquerdo. **(b).** Imagem de RM STIR (short time inversion recovery) coronal apresenta um aumento na intensidade do sinal medular no lado direito da mandíbula (seta) ao ser comparado com o lado esquerdo. (DESHPANDE et al., 2015)

A cintilografia óssea é um exame de imagem que tem como principal aplicação a investigação de doença óssea metastática, devido a sua alta sensibilidade em detectar alterações ósseas, porém, não é específica para determinar qual tipo de doença, sendo necessária a utilização de exames adicionais para determinar com precisão. O exame é realizado com o radiofármaco metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99 metaestável (SOUZA *et al.*, 2020). A cintilografia possui, normalmente uma especificidade menor em seu resultado imaginológico em região de cabeça e pescoço, pois, outros distúrbios mandibulares podem causar cintilografias positivas, não sendo necessariamente, tumorais.

Quanto à ORN, é relevante observar que na cintilografia tumoral positiva, uma área de hiperintensidade é identificada na região da mandíbula ou maxila, caracterizada por margens pouco definidas e baixa resolução. (Figura 10). (BACHMANN *et al.*, 1996). A cintilografia óssea permite a avaliação da extensão e a localização da lesão de ORN. Ela mostra alta sensibilidade (até 100%), mas baixa especificidade (cerca de 60%) para o diagnóstico da ORN (PEREIRA; KREISNER; DEWIETTE, 2007). É interessante notar que por apresentar baixa especificidade, o resultado nos exames entre ORN e uma recidiva tumoral, é muito semelhante (Figuras 10 e 11).



Figura 10. Osteorradiocrecência mandibular em paciente (seta), observado por cintilografia (LAPA; LINZ; BLUEMEL; MOTTOK; MUELLER-RICHTER; KUEBLER; SCHNEIDER; CZERNIN; BUCK; HERRMANN, 2014).

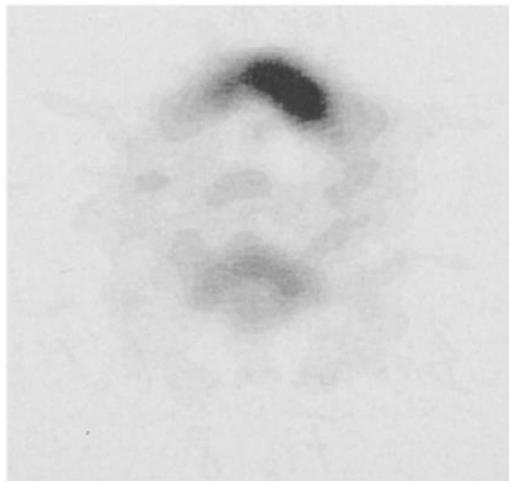


Figura 11. Recidiva tumoral em região de mandíbula, observado por cintilografia (CHIANDUSSI et al., 2006).

Temos como principais diagnósticos diferenciais da ORN a osteomielite, osteonecrose associada ao uso de medicamentos (OM) e tumor recorrente, sendo necessário realizar um exame histopatológico para exclusão de possível neoplasia metastática. (DA SILVA RIBEIRO; et al., 2021; QUEIROZ et al., 2023).

A osteomielite é uma infecção óssea, causada por bactérias, caracterizada pela destruição progressiva do osso cortical e medula óssea, tendo como principal etiologia as fraturas expostas ou grandes procedimentos de reconstrução ortopédica. Diferentemente da ORN, a osteomielite não tem como etiologia a irradiação do paciente. Interessante notar que há pouca diferenciação imaginológica entre a Osteomielite e a ORN, levando em

consideração que a osteomielite, em exames imaginológicos, assim como a ORN, apresenta reabsorção óssea, tecidos ósseos desvitalizados e sequestro ósseo (LIMA et al., 2013). Isso torna muito difícil diferenciá-las por meio de exames de imagem ou microscópicos, sendo necessário uma melhor análise clínica. Para termos um diagnóstico mais preciso, é necessário analisar a história clínica do paciente e da doença, sendo que a osteomielite é comumente uma patologia óssea inflamatória não tratada adequadamente. (SANTOS et al., 2021; MUNER; BROLEZZE DE MORAIS; DAMASCENO DE OLIVEIRA, 2022).

Já a OM é definida como uma doença causada por medicamentos, tendo como principal exemplo os bisfosfonatos, uma classe de medicamentos que atuam inibindo a reabsorção óssea no paciente, além do medicamento denosumabe, agentes antiangiogênicos e novos medicamentos anticancerígenos. Os bisfosfonatos agem especificamente nos osteoclastos, interferindo em suas vias de sinalização, ou induzindo a sua apoptose. Tais células são então desativadas, causando um descontrole na reabsorção óssea do afetado. (VILELA-CARVALHO et al., 2018). Na OM, o paciente apresenta na história médica pregressa um relato de ter feito uso de bisfosfonatos ou outros medicamentos antirreabsortivos. E quando se trata da ORN, o paciente apresenta necessariamente uma história de radioterapia prévia em região de cabeça e pescoço. (ANTONI, 2018; LEW; WALDVOGEL, 2004; RUGGIERO et al., 2014; GUIMARÃES et al., 2013).

Ao analisar as três doenças (ORN, osteomielite e OM), o aspecto clínico comum é de uma necrose óssea exposta, ou não, ao meio bucal, mais frequente na mandíbula, podendo estar relacionada a sinais e sintomas flogísticos como eritema, supuração, dor, edema, podendo apresentar-se cronicamente. Além disso, podem gerar complicações e sequelas como parestesias e fraturas mandibulares. Os aspectos imaginológicos comuns revelam áreas de osteólise difusa, podendo apresentar também áreas de sequestros ósseos. Um aspecto radiográfico da OM é uma alteração mais generalizada de esclerose óssea e espessamento da lâmina dura envolvendo vários dentes. (ANTONI, 2018; CARDOSO et al., 2017; ROCHA et al., 2012; TREISTER et al., 2009). Interessante pontuar as diferenças entre os aspectos vistos entre a ORN, osteomielite e OM por meio da técnica radiográfica panorâmica, sendo algo de importância para o diagnóstico diferencial das mesmas (GAËTA-ARAUJO *et al.*, 2020).

Antoni et al. (2018) realizaram um estudo no intuito de avaliar se existe diferença microscópica entre a osteomielite, OM e ORN. O estudo foi retrospectivo, com espécimes previamente submetidos à biópsia dos ossos maxilares, afetados pelas 3 doenças. Foram obtidos 6 espécimes de osteomielite, 16 de OM e 22 de ORN, totalizando 44 amostras. Dois patologistas analisaram os espécimes, sem o conhecimento do diagnóstico. Os aspectos microscópicos avaliados foram: tecido ósseo, infiltrado inflamatório, vasos sanguíneos e a presença de micro organismos. Além disso, os examinadores emitiram uma hipótese de diagnóstico para cada espécime. Considerando as estruturas avaliadas, houve total concordância entre os examinadores. Apresentou diferença estatística significativa apenas a presença de vasos sanguíneos, a qual foi menos frequente na ORN e a presença de neutrófilos, a qual foi bem inferior no grupo OM. A partir do estudo, foi possível concluir que as doenças comparadas apresentaram muita semelhança microscópica, principalmente, com relação à presença de osso necrótico, inflamação e micro organismos. Além disso, não foi possível obter o diagnóstico das doenças avaliadas somente com a análise microscópica. Desta forma, as informações clínicas são fundamentais para o estabelecimento do seu diagnóstico final.

Por fim, a anamnese é soberana no processo de diagnóstico. Tão soberana, que muitas vezes os exames anatomopatológico, microscópico e imaginológico são apenas complementares do processo de diagnóstico e não decisivos. (ANTONI, 2018; SHUSTER et al., 2019).

4.6. Formas de tratamento da ORN

A ORN possui certos protocolos de tratamento desde os anos 1980, sendo que na década de 80, tal tratamento era constituído na tentativa de identificar e eliminar os agentes infecciosos presentes nas feridas que surgiam da infecção do tecido irradiado. O tratamento era caracterizado por limpeza e debridamento da ferida, com o uso de antibióticos por longos períodos e em altas dosagens. Além disso, os procedimentos cirúrgicos utilizados eram de pequeno porte, e somente utilizados em casos de sequestros ósseos. (SANTOS et al., 2015)

Uma opção mais recente para tratamento da ORN consiste na associação de dois medicamentos, pentoxifilina e tocoferol (Pento), entretanto, eles não são capazes de reverter a fibrose induzida pela radiação quando usados separadamente. Essa associação

se torna ainda mais potente quando associada ao clodronato (Pentoclo). (DELANIAN; DEPONDT; LEFAIX, 2005; RIBEIRO, 2017)

Irrigação salina e medicação antibiótica durante o período infeccioso são as terapias mais conservadoras e comumente utilizadas, especialmente em casos de início de doença. Identificação bacteriológica e testes de sensibilidade podem ser usados antes da administração de antibióticos para saber qual o medicamento correto a se utilizar no tratamento. (RIVERO; SHAMJI; KOLOKYTHAS, 2017)

Hoje, a partir do melhor conhecimento da ORN, com o advento da oxigenação hiperbárica (HBO), mesmo não apresentando tantas evidências científicas, o tratamento busca melhorar as condições de hipóxia local por meio de revascularização dos tecidos irradiados e sua associação com técnicas cirúrgicas. Hoje tem-se como consenso que a ORN deve primeiro ser tratada de maneira conservadora, com debridamento e limpeza do local com soluções antimicrobianas e cirurgias pequenas. Caso o tratamento conservador não apresente resultado, é recomendado o tratamento com HBO associada com cirurgia. (SANTOS et al., 2015; CONDUTA et al., 2009).

Além destes tipos de tratamento, podemos também citar a Terapia Fotodinâmica (aPDT), técnica que associa o uso de um corante fotossensibilizador a uma fonte de luz como um comprimento de onda específico do LASER, pode ser usada objetivando-se a desinfecção da ORN. Esta reação criada, produz espécies reativas de oxigênio, ocasionando assim a diminuição e morte microbiana, sendo indicada quando há infecção ou supuração (MINAMISAKO et al., 2016; RIBEIRO et al., 2018; MENEZES et al., 2021; TENÓRIO et al., 2016)

4.7. Formas de prevenção da ORN

A prevenção da ORN é há muito tempo discutida, e tem como seu principal objeto de estudo a diminuição dos fatores iniciais (tipo e tempo de tratamento oncológico, dose de radiação utilizada, extrações dentárias durante e logo após o tratamento radioterápico, má higiene bucal, doenças periodontais, etc), diminuindo cirurgias ou extrações em locais previamente irradiados. É interessante notar que as taxas de casos de ORN diminuíram drasticamente nas últimas décadas, segundo o artigo escrito por Rivero et al. (2017), levando em conta que são utilizados dados de Nova Iorque, EUA, sendo resultado de razões preventivas, que incluem evitar extrações dentárias, quando possível, e esperar o

tempo correto após a irradiação para que tais extrações sejam feitas em pacientes irradiados, além da utilização da técnica radioterápica de IMRT. (MADRID; ABARCA; BOUFERRACHE, 2010; NABIL; SAMMAN, 2011; “NABIL; SAMMAN, 2012; OLIVEIRA et al., 2014;)

Quanto ao tratamento odontológico, deve-se realizar extrações indicadas antes de irradiar o paciente. Dentes com prognóstico incerto, especialmente os localizados na mandíbula em áreas que serão irradiadas, devem ser extraídos. Isso se aplica a dentes com envolvimento da furca, alta mobilidade, doença periodontal e problemas pulpares, para prevenir infecções após a irradiação. As exodontias devem ser feitas com técnicas cirúrgicas criteriosas em conjunto com alveolectomia e rápido fechamento, para assim, acelerar a regeneração do local, eliminando espículas ósseas afiadas. O tempo médio de reparo antes da radioterapia se iniciar é essencial, sendo sugerido um intervalo de 10 a 25 dias. (FRIEDMAN, 1990). Além disso, para evitar cáries, o paciente deve realizar aplicações tópicas de flúor em gel a 1% em moldeiras próprias, além de bochechos diários com flúor por toda a vida. Se forem necessárias exodontias durante o tratamento radioterápico, é recomendável utilizar HBO, com o objetivo de melhorar a vascularização do tecido e sua capacidade de regeneração. (GRIMALDI et al., 2005; MIURA; CARDOSO; GUEDES, 2021).

5. DISCUSSÃO

5.1. Escassez Imaginológica

A busca e análise dos artigos para esta revisão foram principalmente focadas nas alterações imagiológicas do tecido ósseo decorrentes da radioterapia, incluindo a osteorradionecrose, publicados no período de 1990 a 2023. No entanto, é importante destacar que a literatura disponível aborda principalmente os efeitos gerais da radioterapia no corpo humano, mas há uma escassez de material imagiológico específico sobre a radiação no tecido ósseo, além de certas discordâncias e falta de conclusões satisfatórias em outros estudos.

Uma das dificuldades encontradas na obtenção de dados para este trabalho foi a pesquisa por registros imagiológicos de pacientes com alterações no tecido ósseo após o tratamento radioterápico e anteriores ao desenvolvimento da osteorradionecrose. A literatura infelizmente não traz informações concretas quanto a alterações imagiológicas em tecido ósseo em comparação ao que é apresentado sobre a osteorradionecrose já estabelecida, sendo considerada o efeito colateral mais grave da RT neste tipo tecidual. Podemos encontrar registros imagiológicos no trabalho de Mitchell et al. (1998), que apresenta registros de osteorradionecrose, bem como outras alterações, como hipoplasia de esmalte, osteopenia e osteossarcoma, todas resultantes da radioterapia no tecido ósseo, mas menos discutidas em comparação à ORN.

5.2. Diagnóstico Diferencial

Um dos principais pontos de destaque na prática clínica odontológica reside na precisa avaliação diagnóstica da ORN. Esta condição apresenta diagnósticos diferenciais relevantes, notadamente a Osteomielite e a OM, ambas caracterizadas por manifestações imagiológicas e sintomáticas semelhantes. No âmbito imagiológico, a ORN, a Osteomielite e a OM frequentemente compartilham semelhanças, manifestando áreas de sequestro ósseo, osteólise difusa e áreas de esclerose óssea.

É imperativo enfatizar que a abordagem mais precisa para realizar o diagnóstico diferencial entre as três doenças em questão é a condução de um exame físico minucioso e uma anamnese detalhada do paciente. Isso se deve ao fato de que a ORN é uma condição exclusiva de pacientes submetidos a tratamento radioterápico, um elemento distinto que não está presente em casos de OM e osteomielite. É relevante observar que todas essas doenças podem manifestar-se com ou sem necrose óssea exposta na cavidade bucal, acompanhadas de sintomas como eritema, dor ou edema. Além disso, é possível observar complicações adicionais, como fraturas mandibulares e parestesias em todos esses cenários clínicos.

Uma característica distinta da OM reside na sua apresentação imagiológica, a qual se traduz por uma alteração mais generalizada de esclerose óssea, além de um espessamento da lâmina dura envolvendo múltiplos elementos dentários. Outra abordagem eficaz para distinguir a ORN da OM é considerar que a OM surge como uma consequência direta do uso de medicamentos antirreabsortivos, notadamente os bisfosfonatos, embora outros agentes, como o denosumabe, antiangiogênicos e novos agentes anticancerígenos que afetam os osteoclastos, interfiram em suas vias de sinalização ou induzam sua apoptose, também possam estar associados. Em contraste, a ORN está invariavelmente ligada à história de exposição prévia à irradiação. Essa diferenciação é fundamental, pois a etiologia subjacente dessas condições é distinta, com implicações significativas para o diagnóstico e o planejamento do tratamento.

Quanto à osteomielite, uma diferenciação crítica em relação à ORN reside na natureza infecciosa da osteomielite, ao contrário da ORN, que embora possa ter origem bacteriana, não é a principal causa da doença, se levarmos em consideração que a contaminação bacteriana se encontra em todos os casos com exposição óssea ao meio bucal, sendo esta principalmente resultado de exposição prévia à irradiação. Embora ambas as condições compartilhem características radiográficas como fraturas e sequestro ósseo, a osteomielite é notoriamente caracterizada por fraturas expostas ou intervenções cirúrgicas ortopédicas mais extensas, uma distinção importante que influencia a abordagem diagnóstica e terapêutica.

5.3. Evolução de Protocolos

Devemos observar que nos estudos mais antigos, entre 1990 e 2000, havia um foco significativo em tratamentos que priorizavam intervenções odontológicas prévias à radioterapia, além de cirurgias para remoção da área afetada e debridamento do tecido comprometido para limpeza do local. No entanto, esses tratamentos apresentavam alta morbidade para o paciente, principalmente cirurgias invasivas que poderiam acabar retirando partes da mandíbula do paciente.

É digno de nota que, embora estudos, como o de Rivero et al. (2017), conduzido com dados dos Estados Unidos, tenham demonstrado uma diminuição nos casos de Osteorradionecrose (ORN) na região em análise, tal cenário não se reflete na realidade observada no Brasil. Neste país, enfrentamos ainda significativas dificuldades no combate a essa enfermidade. É de extrema importância ressaltar a necessidade do diagnóstico precoce da ORN em pacientes afetados, a fim de viabilizar a implementação do tratamento de forma adequada.

Estudos mais recentes, principalmente a partir de 2010, mostram novos protocolos de tratamento mais atualizados e menos invasivos, com o uso de medicamentos como a associação de pentoxifilina e tocoferol (Pento), que se mostrou terapia eficaz quando combinada com clodronato (Pentoclo). Além da terapia medicamentosa, também foi apresentado o uso da oxigenoterapia hiperbárica (HBO), que visa melhorar a hipóxia local por meio da revascularização dos tecidos irradiados, além de trabalhar em conjunto com técnicas cirúrgicas. No entanto, mesmo com esses novos protocolos, há um consenso de que a osteorradionecrose deve ser inicialmente tratada de maneira conservadora, com desbridamento, limpeza do local e associação de antibióticos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após uma análise criteriosa de diversos artigos e revisões, podemos concluir que a RT é um método terapêutico amplamente utilizado, que continuará desempenhando um papel fundamental no tratamento de doenças oncológicas por um longo período.

No entanto, é importante ressaltar que a RT pode causar uma série de efeitos colaterais no paciente irradiado, sendo o foco deste trabalho as alterações no tecido ósseo e ORN. A RT tem um impacto significativo no tecido ósseo do paciente, podendo resultar em modificações irreversíveis como hipoplasias de esmalte, osteopenias, osteossarcomas e ORNs. Essas alterações ósseas podem afetar negativamente o bem-estar do paciente.

Apesar dos efeitos colaterais e das alterações fisiológicas decorrentes do tratamento radioterápico, é importante enfatizar que esse tipo de terapia continua sendo essencial no combate a doenças neoplásicas. A sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos muitas vezes dependem da eficácia comprovada da RT.

A identificação e diferenciação das manifestações clínicas e radiológicas da ORN são imperativas para o cirurgião dentista (CD). Isso permite o diagnóstico diferencial eficaz, excluindo potenciais recidivas ou metástases, e proporcionando o discernimento adequado, por meio da correta anamnese e por meio de exames imaginológicos como a tomografia computadorizada e a radiografia panorâmica para controle, para a aplicação de intervenções terapêuticas específicas em cada estágio da doença, visando à melhor gestão da saúde bucal do paciente.

Quanto à ORN, é necessário que o CD tenha conhecimento exemplar quanto às formas de prevenção da ORN, seja por meio de extrações prévias à irradiação, a não realização de extrações após a irradiação ou na prevenção por meio de conscientização quanto à higiene bucal ao paciente. Para que assim possa-se auxiliar o paciente na melhor maneira possível quanto à esta doença, trazendo assim maior longevidade e qualidade de vida ao mesmo, previamente irradiado.

7. REFERÊNCIAS

- ABDEL JALIL, A. A.; KATZKA, D. A.; CASTELL, D. O. Approach to the Patient with Dysphagia. **The American Journal of Medicine**, v. 128, n. 10, p. 1138.e17-1138.e23, out. 2015.
- ALINE MARTUCCI GERALDES. Ocorrência de Porphyromonas gingivalis na microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço. 2010.
- ALLEN, C.; HER, S.; JAFFRAY, D. A. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 109, p. 1–2, jan. 2017.
- ALMEIDA GUIMARÃES, N. **AVALIAÇÃO METROLÓGICA DO TAMANHO DE CAMPO IRRADIADO POR ACELERADORES LINEARES**. MESTRE EM METROLOGIA—Rio de Janeiro, Brazil: PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO, 1 abr. 2011.
- AMORIM, A. C. et al. OSTEORRADIONECROSE RESULTANDO EM FRATURA PATOLÓGICA DE MANDÍBULA: RELATO DE CASO CLÍNICO. 2007.
- ANTONI, C. C. D. UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO. 2018.
- BUSSE, B. O.; DAL SIN, E. Universidade do Rio Grande do Sul Biofísica Biomédica III Professor Eduardo Edulfo Diaz. 2013.
- CARDOSO, C. L. et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **International Journal of Dentistry**, v. 2017, p. 3190301, 2017.
- CHEN, M. et al. Low-Dose X-Ray Irradiation Promotes Osteoblast Proliferation, Differentiation and Fracture Healing. **PLOS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.
- CHIANDUSSI, S. et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 35, n. 4, p. 236–243, jul. 2006.
- CONDUTA, J. L. et al. Osteorradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. 2009.
- COSTA, S.; REAGAN, M. R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 587, 29 ago. 2019.
- CUNHA, S. S. D. et al. Efeitos da radioterapia no tecido ósseo. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 3, p. 189–192, jun. 2007.

- DELANIAN, S.; DEPONDT, J.; LEFAIX, J.-L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. **Head & Neck**, v. 27, n. 2, p. 114–123, fev. 2005.
- DELANIAN, S.; LEFAIX, J.-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119–131, nov. 2004.
- DESHPANDE, S. S. et al. Osteoradionecrosis of the mandible: through a radiologist's eyes. **Clinical Radiology**, v. 70, n. 2, p. 197–205, fev. 2015.
- DONAUBAUER, A.-J. et al. The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells—Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6377, 2 set. 2020.
- FÁVARO, R. A. A.; FERREIRA, T. N. R.; MARTINS, W. D. XEROSTOMIA: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. 2006.
- GAL, T. J. et al. Radiation Effects on Osteoblasts In Vitro: A Potential Role in Osteoradionecrosis. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 126, n. 9, p. 1124, 1 set. 2000.
- GHADERI, N. et al. A Century of Fractionated Radiotherapy: How Mathematical Oncology Can Break the Rules. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1316, 24 jan. 2022.
- GIANFALDONI, S. et al. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 521–525, 18 jul. 2017.
- GREEN, D. E.; RUBIN, C. T. Consequences of irradiation on bone and marrow phenotypes, and its relation to disruption of hematopoietic precursors. **Bone**, v. 63, p. 87–94, jun. 2014.
- GRIMALDI, N. et al. Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 4, p. 319–324, 30 dez. 2005.
- GUIMARÃES, E. P. et al. Clinical Management of Suppurative Osteomyelitis, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis, and Osteoradionecrosis: Report of Three Cases and Review of the Literature. **Case Reports in Dentistry**, v. 2013, p. 402096, 2013.
- HENRIQUE, G. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. 2016.
- HUNTER, S. E.; SCHER, R. L. Clinical implications of radionecrosis to the head and neck surgeon: **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 11, n. 2, p. 103–106, abr. 2003.

KNIPE, H. **Mandibular osteoradionecrosis | Radiology Case | Radiopaedia.org**. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/cases/mandibular-osteoradionecrosis-1?lang=us>>. Acesso em: 24 set. 2023.

LEW, D. P.; WALDVOGEL, F. A. Osteomyelitis. **The Lancet**, v. 364, n. 9431, p. 369–379, jul. 2004.

lew2004.pdf. , [s.d.].

MACHADO, A. L. M.; MACHADO, M. C. M. DISGEUSIA: REVISÃO DE LITERATURA. 2020.

MADRID, C.; ABARCA, M.; BOUFERRACHE, K. Osteoradionecrosis: An update. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 471–474, jun. 2010.

MALLYA, S. M.; TETRADIS, S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. **Radiologic Clinics of North America**, v. 56, n. 1, p. 77–89, jan. 2018.

MARTA, G. N. **Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral: revisão sistemática e metanálise**. Doutorado Direto em Oncologia—São Paulo: Universidade de São Paulo, 11 jan. 2016.

MARTIN, H. E. THE FRACTIONAL OR DIVIDED DOSE METHOD OF EXTERNAL IRRADIATION IN THE TREATMENT OF CANCER OF THE PHARYNX, TONSIL, LARYNX AND PARANASAL SINUSES. 1935.

MARWAHA, G. et al. Brachytherapy. Em: SINGH, A. D. et al. (Eds.). **Developments in Ophthalmology**. [s.l.] S. Karger AG, 2013. v. 52p. 29–35.

MENEZES, I. L. et al. Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão/ Photodynamic therapy in the treatment of mandibular osteonecrosis by bisphosphonates: a review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 2652–2665, 2021.

MILANI, C. et al. Osteorradionecrose em mandíbula tratada com fibrina rica em plaquetas e bola de Bichat: relato de caso clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 60, n. 2, 27 ago. 2019.

MINNITI, G.; GOLDSMITH, C.; BRADA, M. Radiotherapy. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2012. v. 104p. 215–228.

MIURA, F. L.; CARDOSO, E. M. F. S.; GUEDES, C. D. C. F. V. Cuidados durante o tratamento endodôntico no paciente oncológico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e446101119789, 6 set. 2021.

MONTEIRO, S. O uso do Cobalto na Radioterapia. 2016.

MORAIS, B. H.; MARANGONI, D. A. C. CARACTERÍSTICAS E FUNCIONAMENTO DOS ACELERADORES LINEARES EM RADIOTERAPIA E ASPECTOS DA EVOLUÇÃO DO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO. dez. 2015.

MUNER, M.; BROLEZZE DE MORAIS, M.; DAMASCENO DE OLIVEIRA, L. L. OSTEOMIELITE : REVISÃO DE LITERATURA. **Ensaio USF**, v. 6, n. 1, 16 nov. 2022.

MUNIZ, R. M.; ZAGO, M. M. F. The oncologic radiotherapy experience for patients: a poison-drug. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 6, p. 998–1004, dez. 2008.

Nabil e Samman - 2012 - Risk factors for osteoradionecrosis after head and.pdf. , [s.d.].

NABIL, S.; SAMMAN, N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 3, p. 229–243, mar. 2011.

NABIL, S.; SAMMAN, N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 113, n. 1, p. 54–69, jan. 2012.

NAVEIRAS, O. et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. **Nature**, v. 460, n. 7252, p. 259–263, jul. 2009.

NETO, B. R. D. S. **Medicina: Atenção às rupturas e permanências de um discurso científico 2**. 1. ed. [s.l.] Atena Editora, 2022.

NIEHOFF, P. et al. HDR brachytherapy irradiation of the jaw – as a new experimental model of radiogenic bone damage. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 36, n. 4, p. 203–209, jun. 2008.

OLIVEIRA, H. F. D. et al. Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para pacientes do SUS: análise de 508 tratamentos em dois anos de instalação da técnica. **Radiologia Brasileira**, v. 47, n. 6, p. 355–360, dez. 2014.

PACÍFICO, D. et al. A IMPORTÂNCIA DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA. 2018.

PEREIRA, A. C. L.; KREISNER, P. E.; DEWIETTE, F. G. Osteorradionecrose em mandíbula. 2007.

QUEIROZ, J. T. A. D. et al. Panorâma atual sobre a osteorradionecrose de maxilares: Uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, p. e13412139727, 5 jan. 2023.

RIBEIRO, G. H. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. out. 2017.

RIVERO, J. A.; 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**, v. 124, n. 5, p. 464–471, nov. 2017.

ROCHA, G. C. M. A. et al. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 114, n. 5, p. S19–S25, nov. 2012.

RODRÍGUEZ, M. A. B. Aplicações médicas dos Raios-X. ago. 2021.

ROLIM, A. E. H.; COSTA, L. J. D.; RAMALHO, L. M. P. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 6, p. 388–395, dez. 2011.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, out. 2014.

Santos et al. - 2021 - Osteomielite análise epidemiológica da doença no .pdf., [s.d.].

SANTOS, J. D. C. et al. Osteomielite: análise epidemiológica da doença no Brasil entre 2009 a 2019. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 54, n. 3, 20 dez. 2021.

SANTOS, R. D. et al. Osteoradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 20, n. 2, 9 dez. 2015.

SCHWARTZ, H. C.; KAGAN, A. R. Osteoradionecrosis of the Mandible. **Am J Clin Oncol**, v. 25, n. 2, 2002.

SHUSTER, A. et al. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 1, p. 17–22, jan. 2019.

SILVA, A. I. V.; GALANTE, C.; MANZI, F. R. Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 5, p. 297–300, out. 2011.

SILVA, E. C. DE S.; CAVALCANTI, M. B.; CARNEIRO, P. F. P. Radioterapia versus Radiossensibilidade Individual. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO**, v. 1, n. 3, p. 111–117, 18 jul. 2014.

SILVERMAN, S. Oral cancer: Complications of therapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 88, n. 2, p. 122–126, ago. 1999.

TENÓRIO, J. D. R. et al. DIAGNÓSTICO E MANEJO ODONTOLÓGICO DA SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL.. 2016.

TREISTER, N. et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Diseases**, v. 15, n. 1, p. 88–92, jan. 2009.

VILELA-CARVALHO, L. N. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontologia**, v. 31, n. 2, p. 48–63, dez. 2018.

WRIGHT, L. E. et al. Single-Limb Irradiation Induces Local and Systemic Bone Loss in a Murine Model: SINGLE-LIMB IRRADIATION INDUCES LOCAL/SYSTEMIC BONE LOSS IN MURINE MODEL. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 7, p. 1268–1279, jul. 2015.

XU, W. et al. The effects of low dose X-irradiation on osteoblastic MC3T3-E1 cells in vitro. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 13, n. 1, p. 94, dez. 2012.

ZHANG, J. et al. Differences in responses to X-ray exposure between osteoclast and osteoblast cells. **Journal of Radiation Research**, v. 58, n. 6, p. 791–802, 1 nov. 2017.

LÓPEZ JORNET P; BERMEJO FENOLL A: Desórdenes del flujo salival: hiposecreción e hipersecreción salival. *Med Oral*, 1996;

PINTO COELHO CM; SOUSA TCS; DARE AMZ, et al: Implicações Clínicas da Xerostomia. *Rev APCD* 2002; 56(4): 84-86

GOULARTJ D.; ALMEIDAJ. C. de; LEARDINIJ. M. da S.; SILVAJ. F. da; ABRAHÃOJ. M. B.; SILVAJ. B.; SILVAT. E.; TEIXEIRAM. A. Xerostomia e suas causas na Odontologia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 3, p. 99-103, 1 jun. 2016.

MENDONÇA, José Carlos Garcia de *et al.* OSTEORRADIONECROSE DOS MAXILARES. **Salusvita**. Bauru, p. 59-69. 07 out. 2011.

BACHMANN, G. *et al.* The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. **International Journal Of Ord & Maxillofacjal Surgery**. Gieben, p. 189-195. 5 out. 1996.

HANAI-YOSHIDA, Valquíria Miwa; CHAUD, Marco Vinícius. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes para liberação controlada de zidovudina**. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/280294014_Desenvolvimento_e_avaliacao_de_sistemas_gastrorretensivos_flutuantes_para_liberacao_controlada_de_zidovudina. Acesso em: 09 set. 2023.

GAËTA-ARAÚJO, Hugo *et al.* Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? **Oral Diseases**, Piracicaba, v. 27, n. 2, p. 312-319, ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13534>.

SOUZA, Juliana Aparecida Ribeiro de *et al.* IMPORTÂNCIA DA CINTILOGRAFIA ÓSSEA NA PESQUISA DE METÁSTASES. **Tekhne e Logos**, Botucatu, v. 11, n. 3, p. 105-114, dez. 2020. Disponível em: <http://revista.fatecbt.edu.br/index.php/tl/article/view/696/430>. Acesso em: 06 out. 2023.

LIMA, Tiago Barbalho *et al.* Osteomielite fúngica em fratura de tíbia de cão: relato de caso. **Bras. Ci. Vet**, Jaboticabal, v. 20, n. 3, p. 132-136, set. 2013. Disponível em: <https://doi.editoracubo.com.br/10.4322/rbcv.2014.069>. Acesso em: 07 out. 2023.

LAPA, Constantin; LINZ, Christian; BLUEMEL, Christina; MOTTOK, Anja; MUELLER-RICHTER, Urs; KUEBLER, Alexander; SCHNEIDER, Peter; CZERNIN, Johannes; BUCK, Andreas K.; HERRMANN, Ken. Three-Phase Bone Scintigraphy for Imaging Osteoradionecrosis of the Jaw. **Clinical Nuclear Medicine**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 21-25, jan. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/rlu.0000000000000296>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300350/>. Acesso em: 09 out. 2023.

CARDOSO, E. (2003). Aplicações da energia nuclear. Apostila educativa da CNEN. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/tex/fis01001/aplica.pdf>.

MINNITI, G.; GOLDSMITH, C.; BRADA, M. Radiotherapy. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2012. v. 104p. 215–228.

BARNETT, G. C. *et al.* Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 2, p. 134–142, fev. 2009.

MURARO, E. *et al.* Local High-Dose Radiotherapy Induces Systemic Immunomodulating Effects of Potential Therapeutic Relevance in Oligometastatic Breast Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1476, 6 nov. 2017.

DILALLA, V. *et al.* Radiotherapy Side Effects: Integrating a Survivorship Clinical Lens to Better Serve Patients. **Current Oncology**, v. 27, n. 2, p. 107–112, 1 maio 2020.

FÁVARO, R. A. A.; FERREIRA, T. N. R.; MARTINS, W. D. XEROSTOMIA: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. 2006.

SILVA, A. I. V.; GALANTE, C.; MANZI, F. R. Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 5, p. 297–300, out. 2011.

TALHA, B.; SWARNKAR, S. A. Xerostomia. Em: **StatPearls [Internet]**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023.

RIBEIRO, H. G. DA S.; PEREIRA, M. C.; FRANÇA, M. M. C. DE. OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: revisão de literatura. **Scientia Generalis**, v. 2, n. 2, p. 95–106, 15 out. 2021.

ANEXO A – Ata de apresentação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINACENTRO
DE CIENCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 07 dias do mês de Novembro de 2023, às 10:00 horas, em sessão pública online no endereço de conferência online <https://conferenciaweb.rnp.br/sala/filipe-ivan-daniel> desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Dr. Filipe Ivan Daniel e pelos examinadores: Prof. Dr. Rogério de Oliveira Gondak, Dra. Scheila Aust e Doutoranda Nicole Lonni Nascimento (suplente), o aluno Filipe de Souza Landa José apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: **OSTEORRADIONECROSE E MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS DO TECIDO ÓSSEO EXPOSTO À RADIOTERAPIA** como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
FILIFE IVAN DANIEL
Data: 07/11/2023 11:14:50-0300
CPF: ***.517.459-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora – Filipe Ivan Daniel



Documento assinado digitalmente
SCHEILA AUST
Data: 07/11/2023 11:53:47-0300
CPF: ***.537.229-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1 – Scheila Aust



Documento assinado digitalmente
Rogério de Oliveira Gondak
Data: 07/11/2023 11:35:19-0300
CPF: ***.521.929-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2 – Rogério de Oliveira Gondak



Documento assinado digitalmente
FILIFE DE SOUZA LANDA JOSE
Data: 07/11/2023 11:18:23-0300
CPF: ***.019.659-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno – Filipe de Souza Landa José