



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**FISIOPATOLOGIA DA OSTEORRADIONECROSE DA
MANDIBULA E AS CONSEQUENCIAS NA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por
Maud Brigitte Christiane Hourtoulle
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Setembro 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**FISIOPATOLOGIA DA OSTEORRADIONECCROSE DA
MANDIBULA E AS CONSEQUENCIAS NA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por
Maud Brigitte Christiane Hourtoulle
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Claire Marie Ferret Nunes Harrington Sena

Setembro 2019

Agradecimento

À minha orientadora, Prof. Doutora Véronique Claire Marie Ferret Nunes Harrington Sena, pela disponibilidade, por toda a dedicação e atenção proporcionados para a finalização da minha tese.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos docentes, toda a equipa pedagógica, aos funcionários, por terem contribuído juntos para a minha formação Profissional.

Aos membros do júri, pela sua disponibilidade para ler a minha tese, pelo interesse que terão nela.

Por seu apoio, encorajamento e assistência, tanto material como moral, que me permitiram realizar meus estudos e teses em boas condições, agradeço a minha mãe, meu pai e meus avós.

À minha irmã, Nadège pelo seu apoio infalível, pela sua bondade, pelo seu humor, pela sua presença que embelezaram e iluminaram os seus anos. Aos meus irmãos, Damien, Valentin que ainda está à espera do meu regresso com entusiasmo, apesar da distância e do tempo perdido, agradeço o vosso encorajamento e devoção.

Meu padrinho, Karine, Maxime, meu afilhado, ser os primeiros a acreditar nos meus projectos, a apoiá-los até ao fim. Agradeço-vos sinceramente o apoio incondicional que me deram.

À Sarah e à Juliette, minhas colegas de quarto, minhas amigas de hoje e de sempre. Agradeço-vos e terei em mente os nossos dias de compras, os nossos passeios, os nossos momentos de sesta, as vossas piadas, as nossas risadas, as nossas sessões de revisão a noite, as nossas discussões profundas, a vossa presença, o vosso apoio, a nossa amizade.

A François, por me apoiar, por me ajudar e pelo seu humor por vezes surpreendente. Aos rapazes, Nico, Romain, Camille, Thomas, Patrice por todos os bons momentos passados contigo.

Resumo

O tratamento com radioterapia do cancro da cabeça e pescoço pode causar, a longo prazo, reações adversas. A osteorradionecrose mandibular é uma complicação grave da radioterapia, sendo descrita como necrose isquémica do osso previamente irradiado. O objetivo desta revisão bibliográfica é abordar a histofisiologia do osso e, em particular, as características particulares do osso mandibular porque mais sensível à radioterapia devido à sua baixa vascularização. Os diferentes mecanismos fisiopatológicos serão descritos de forma a melhor os compreender, bem como os métodos de diagnóstico atuais da osteorradionecrose, as diferentes fases da doença, os fatores de risco e o seu tratamento. Por outro lado, é realçado as possíveis predisposições preventivas a ter pelos doentes, mas também pelos médico-dentistas.

Palavras chave: *Bone formation; Bone remodeling; Bone disease; Osteoradionecrosis jaw; mandibula.*

Abstract

Treatment with radiation therapy for head and neck cancer can cause long-term adverse reactions. Mandibular osteoradionecrosis is a serious complication of radiotherapy and is described as ischemic necrosis of previously irradiated bone. The aim of this literature review is to address the histophysiology of the bone and, in particular, the particular characteristics of the mandibular bone because it is more sensitive to radiotherapy due to its low vascularization. The different pathophysiological mechanisms will be described in order to better understand them, as well as the current diagnostic methods of osteoradionecrosis, the different phases of the disease, the risk factors and their treatment. On the other hand, the possible preventive predispositions for patients, but also for dentists, are highlighted.

Key words: *Bone formation; Bone remodeling; Bone disease; Osteoradionecrosis jaw; mandibula.*

Résumé

Le traitement par radiothérapie pour le cancer de la tête et du cou peut entraîner des effets indésirables à long terme. L'ostéoradionécrose mandibulaire est une complication grave de la radiothérapie et est décrite comme une nécrose ischémique de l'os précédemment irradié. L'objectif de cette révision bibliographique est d'aborder l'histophysiologie de l'os et, en particulier, les caractéristiques particulières de l'os mandibulaire étant donné qu'il est plus sensible à la radiothérapie en raison de sa faible vascularisation. Les différents mécanismes physiopathologiques seront décrits afin de mieux les comprendre, ainsi que les méthodes de diagnostic actuelles de l'ostéoradionécrose, les différentes phases de la maladie, les facteurs de risque et leurs traitements. D'autre part, les prédispositions préventives possibles pour les patients, mais aussi pour les dentistes, sont mises en évidence.

Mots clés : *Formation osseuse ; Remodelage osseux ; Maladie osseuse ; Ostéoradionécrose de la mâchoire ; mandibule.*

Índice geral

Resumo.....	1
Abstract.....	3
Résumé.....	5
Índice Geral.....	7
Índice de figuras.....	9
Índice de tabela	11
Introdução	15
I. O osso: um tecido dinâmico.....	17
1. Definição.....	17
2. Células do osso.....	19
2.1.Osteoblastos.....	19
2.2.Osteócitos.....	21
2.3.Osteoclastos.....	22
3. Remodelação do osso.....	24
3.1.Definição.....	24
3.2.Regulação.....	25
3.2.1. Fatores locais.....	25
3.2.2. Fatores sistêmicos.....	26
3.2.3. Sistema nervoso autónomo.....	27
3.3.O ciclo de remodelação.....	28
4. Vascularização e remodelação.....	30
II. Particularidades da mandíbula.....	33
1. Embriologia.....	33
2. Anatomia descritiva.....	35
3. Vascularização da mandíbula.....	38
4. Inervação da mandíbula.....	40

III. Osteorradionecrose.....	43
1. Definição.....	43
2. Base da radioterapia	44
2.1.A radioterapia.....	44
2.2.A toxicidade da mandíbula e radiações.....	45
3. Fisiopatologia.....	46
3.1.Teoria de Meyer.....	46
3.2.Teoria de Marx/Bras.....	47
3.3.Teoria de Delanian.....	49
4. Fatores de riscos.....	51
4.1.Próprio ao tumor.....	51
4.2.Próprio ao tratamento.....	52
4.3.Próprio ao paciente.....	54
IV. Diagnostico da osteorradionecrose na cavidade oral.....	57
1. Diagnostico.....	57
1.1.Diagnostico clínico.....	57
1.1.1. Caso clínico	58
1.2.Diagnostico radiográfico.....	58
1.3.Diagnostico anatomopatológico.....	59
2. Classificação dos estádios da osteorradionecrose.....	60
3. Os tratamentos da osteorradionecros.....	61
3.1.Os tratamentos conservadores.....	62
3.1.1. PENTOCLO.....	62
3.1.2. Oxigénioterapia hyperbarica.....	63
3.2.Os tratamentos não conservadores.....	63
4. Prevenção e cuidados.....	65
Conclusão	67
Bibliografia.....	69

Índice de figuras

Figura 1: Geração de osteoblastos. Adaptação (Bellido, Plotkin, & Bruzzaniti, 2019).....	19
Figura 2: Diferenciação das BMCs (<i>Bone marrow mesenchymal stem cells</i>) nas linhagens osteogénica e adipogénica com a representação dos fatores de transcrição RUNX2 (<i>Runt-related transcription factor2</i>) e <i>Osx1</i> (<i>osterix 1</i>). (Pierce, Begun, Westendorf, & McGee-Lawrence, 2019).....	20
Figura 3: Lâmina histológica representando uma linha de osteoblastos e osteócitos capturado no tecido ósseo (Clarke, 2008).....	20
Figura 4: Morfologia dos osteócitos. (Bellido <i>e al.</i> , 2019).....	21
Figura 5: "Morfologia dos osteoclastos e funções" (Bellido <i>e al.</i> , 2019).....	23
Figura 6: Regulação da osteoclastogénese por osteoblasto através de RANKL e OPG (Clarke, 2008).....	26
Figura 7: As 5 etapas do ciclo de remodelação (Allen & Burr,2019).....	28
Figura 8: Circulação e os sítios de remodelação ósseo (Lafage-Proust <i>e al.</i> , 2015).....	30
Figura 9: : Ilustração esquemática da região faríngea de um embrião humano (Frisdal & A Trainor, 2014).....	34
Figura 10: O cartilagem de Meckel e a esboço mandibular (Roberts & Hartsfield, 2004).....	35
Figura 11: Vista superior antero-lateral da mandíbula, (N. Norton, (2016).....	36
Figura 12: Vista posterior esquerda, (N. Norton, 2016).....	37
Figura 13: Vascularização da cabeça, (N. Norton, 2016).....	38
Figura 14: Artéria carotídea e artéria maxilar, (N. Norton, 2016).....	39
Figura 15: Inervação sensorial da face, (N. Norton, 2016).....	40
Figura 16: Inervação sensitivo-motricia da face: a divisão mandibular, (N. Norton, 2016).....	41
Figura 17: Teoria de Meyer (Suryawanshi <i>e al.</i> , 2014).....	46
Figura 18: Fisiopatologia da osteoradionecrose de acordo com Marx. (Lyons & Ghazali, 2008).....	48
Figura 19: Teoria Fibroatrofórica induzida por radiação. (Lyons & Ghazali, 2008).....	51
Figura 20 : Caso de ORN, exame clínico e radiográfico (Chronopoulos <i>e al.</i> , 2018).....	58

Figura 21: ORN da mandíbula esquerda. A: ortopantomografia, B: Tomografia computadorizada em corte transversal axial (Pointreau *e al.*, 2016).....**59**

Figura 22 : Classificação clínica de Notani e al: (Rice e al., 2015).....**60**

Figura 23 : Algoritmo para paciente em radioterapia (Rice *e al.*, 2015).....**65**

Índice de tabelas

Tabela 1: Distribuição das variáveis nos pacientes com ou sem osteorradionecrose relacionados aos fatores de riscos de localização e do estágio do tumor primário. Adaptação, (Sathasivam, Davies, & Boyd, 2018).....	50
Tabela 2: Efeitos dos fatores de riscos relacionados ao tratamento geral na aparição da ORN .Adaptação (Sathasivam <i>e al.</i> , 2018).....	51
Tabela 3: Importância dos Fatores de risco relacionados aos hábitos, comorbidades médicas e tratamento na aparição da ORN. Adaptação, (Sathasivam <i>e al.</i> , 2018).....	53
Tabela 4: Sistemas de classificação de osteorradionecrose,(adaptação de Chronopoulos <i>e al.</i> , 2018; Rice <i>e al.</i> , 2015).....	57

Abreviações

(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂): Cristais de hidroxiapatita

3D: Tridimensional

ADN (DNA): Acido desoxirribonucleico

ATM: Articulação temporo-mandibular (ATM).

BMSC: *Bone marrow stem cells*

BMUs: *Bone modelling units*

Cl⁻: ion cloreto

CSF-1: *Colony- stimulating factor 1*

e⁻: Electro

GH: Hormona de crescimento

Gy: Gray

H⁺: Ion hydrogenio

H₂O: Eau

IGF: *Insulin-like growth factors*

INCa: *Institut Nacional du Cancer*

MMP: Metaloproteases

OH: Ion hydroxido

OPG: Osteoprotegerina

ORN: Osteorradionecrose

Osxr1: *Osterix 1*

Proteínas BMP: *Bone morphogenetic proteins*

PTH: A hormona paratiroide

RANK: *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL: *O receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RB: Borda rugosa (RB),

RMN: Ressonância magnética

RNA: Acido ribonucleico

RT: Radioterapia

RUNX2: *Runt-related transcription factor 2*

SIBLING: *Small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins*

sRANKL: *Soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

Sv: Sievert

SZ: Zona de selagem

TAC: Tomografia computadorizada

TGF- β : *Transforming growth factor bêta*

TZ: Zona de transição

Introdução

O cancro, é uma doença causada por uma multiplicação desordenada de células que sofreram danos no seu ADN. As traduções destes danos podem causar nenhuma alteração ao nível celular ou uma modificação do código genético. Uma mutação pode conduzir á uma modificação das propriedades específicas da célula-mãe. Estas novas células, chamadas células imortais, podem invadir os tecidos saudáveis circundantes, ou colonizar a totalidade do corpo através dos sistemas circulatório e linfático do seu hospedeiro e produzir metástases (CUF Instituto de Oncologia, 2017).

Em 2014, Nadarajah Vigneswaran, (Vigneswaran & Williams, 2014) alertou que "O cancro da cabeça e pescoço é o sexto cancro mais comum no mundo, com cerca de 630.000 novos pacientes diagnosticados a cada ano, causando anualmente mais de 350.000 mortes "

No caso de haver uma suspeita de cancro da cabeça ou do pescoço, o Oncologista deve baear-se numa anamnese precisa, num exame clínico detalhado e utilizar vários métodos complementares de diagnóstico de uma maneira não exaustiva como a biopsia, tomografia computadorizada, radiografia para aperfeiçoar e confirmar o diagnóstico clínico. Uma vez, o diagnóstico feito e confirmado, um tratamento personalizado será proposto ao paciente. Hoje, existem principalmente três tipos de opções terapêuticas, que podem ser combinadas: a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Cada um delas tem benefícios e riscos, pelo que a escolha se baseia no rácio benefício/risco (Chronopoulos *et al.*, 2018; Raggio & Winters, 2018).

A radioterapia, utilizando radiações ionizantes como os raios X, tem como objetivos de prevenir a propagação e destruir as células cancerígenas, limitando simultaneamente a irradiação excessiva dos tecidos saudáveis vizinhos e a ocorrência de efeitos adversos a curto e longo prazo (Instituto nacional de câncer, n.d.; Safety, 2013).

Contudo, e de acordo com Manzano, (Manzano, Santaella, Oliveira, Rubira, & Santos, 2019) "A osteorradionecrose (ORN) é uma das complicações mais graves resultantes da radioterapia (RT) em pacientes com cancro da cabeça e pescoço e pode ocorrer entre quatro meses a vinte e quatro meses após o tratamento". Considera-se atualmente que a osteorradionecrose, definida pela primeira vez por C. Regaud em 1922, inicia se a partir do quatro mês em resposta ao tratamento radioterápico com alta dose de irradiação da esfera orofacial (Regaud, 1922). Clinicamente, observa-se, então, uma zona

de exposição permanente de um osso desvitalizado, que não apresenta sinais de cicatrização por mais de três a seis meses.(Manzano *et al.*, 2019; Raggio & Winters, 2018)

O objetivo desta monografia é de elaborar uma revisão atualizada sobre a histo-fisiologia do osso, particularmente do maxilar inferior, e de tentar compreender os mecanismos da osteoradionecrose, complicação grave da radioterapia terapêutica do cancro da cabeça e pescoço e sua influência na saúde oral.

A pesquisa bibliográfica para a sua realização foi feita com recurso às bases de dados como o PubMed, Science Direct, Cochrane e o Google Scholar, com as palavras chaves seguinte: *Bone formation; Bone remodeling; Bone disease; Osteoradionecrosis jaw; mandibula.*

I. O osso: Um tecido dinâmico

1. Definição

Hoje na bibliografia mundial, existem muitos estudos sobre o tecido ósseo. Segundo Thomas e Martin (2008), “o tecido ósseo é um tecido conjuntivo altamente especializado composto por uma substância orgânica mineralizada” (Thomas T., Martin A., 2008). J. Oury (2018) refere, no seu artigo de revisão, umas das primeiras descrições do osso que tinha apenas um papel de armadura e suporte do corpo, garantindo a manutenção da boa qualidade óssea e boas propriedades biomecânicas mas escreve que "O osso se revela como sendo um órgão que é a fonte de vários fatores que circulam e modulam muitos tecidos e controlam múltiplas funções fisiológicas fundamentais para a sobrevivência do organismo, como por exemplo a regulação do balanço energético e do balanço fosfocálcico, funções reprodutivas, atividade física controlada pelo músculo, atividade cognitiva e o desenvolvimento do sistema nervoso central " (Oury & Oury, 2018). De acordo com uma abordagem holística, o osso é descrito como “um órgão endócrino complexo que facilita o suporte estrutural, a proteção de órgãos vitais, sítios para hematopoiese e homeostasia do cálcio” (Pierce *et al.*, 2019).

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo com uma substância fundamental, mineralizada e, portanto, sólida, mas flexível. É composto por uma parte orgânica sendo o colagénio, a proteína mais representada, mas possui também proteínas não colagénicas, água e lípidos e uma parte mineral, inorgânica (Marsot, Chanson, & Borson-Chazot, 2018). As células específicas do osso são os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos que serão descritas posteriormente.

A parte orgânica contém 90% de colagénio de tipo I mas outros tipos também coexistem como o colagénio tipo III e V (Marsot *et al.*, 2018). As fibras de colagénio formam uma rede associada a glicosaminoglicanos que fornecem resistência ao tecido ósseo (Walsh, 2018).

As proteínas não colagênicas são também encontradas no sangue (proteínas plasmáticas com o α 2-HS glicoproteína e albumina), fatores de crescimento, ou específicas do osso proteína óssea não-colagênicas propriamente dita como a osteocalcina, proteoglicano, a família das SIBLING (*Small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins*) que constituem apenas 10% do tecido orgânico do osso e 2% do seu peso total.

A Osteocalcina é uma proteína específica do osso, indicador da formação óssea, que tem também “propriedade de quimiotatismo por os monócitos”. Na família das SIBLING, fazem parte a sialoproteína óssea II (expressa por osteoblastos e osteoclastos), a osteoregulina (encontradas nos osteócitos) (Thomas & Martin, 2008).

A parte mineral do osso corresponde aos cristais de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Esses cristais são responsáveis pela dureza e resistência do tecido ósseo, mas também constitui um reservatório de cálcio, fosfato e magnésio para o equilíbrio fosfo-cálcio (Walsh, 2018). No osso, os cristais têm uma conformação muito precisa, eles formam uma malha de placas hexagonais entrelaçadas entre as fibras de colagênio. Uma unidade elementar representando uma malha que mede $15\text{-}30\text{\AA} \times 50\text{-}100\text{\AA} \times 400\text{-}500\text{\AA}$ (Thomas & Martin, 2008; Walsh, 2018).

Dependendo da percentagem de mineralização do osso, dois tipos podem ser distinguidos. O osso cortical é um osso muito denso e altamente mineralizado que desempenha principalmente um papel estrutural (Walsh, 2018). Representa 80% a 90% da massa óssea total, sendo encontrado principalmente nas diáfises dos ossos longos. O segundo tipo é o osso trabecular, menos calcificado que o osso cortical, apresenta uma organização específica. "O osso esponjoso ou trabecular é organizado em uma rede anastomótica de trabéculas ósseas, encontradas em vértebras, ossos chatos e extremidades de ossos longos" (Marsot *e al.*, 2018) e é implicado na hematopoiese (formação das células sanguíneas) (Marsot *e al.*, 2018).

2. Células do osso

2.1. Osteoblastos

Um osteoblasto maturo é uma célula especializada altamente diferenciada com um fenótipo típico de origem mesenquimatosa (Bellido *e al.*, 2019). As células mesenquimatosas são células pluripotentes que podem dar origem a outros tipos de células, como os condroblastos, adipócitos e células musculares (Garg *e al.*, 2017).

As células mesenquimais indiferenciadas podem originar a linhagem dos osteoblastos, assim como dos condroblastos e dos adipócitos (Bellido *e al.*, 2019). A diferenciação das células pluripotentes em osteoblastos está na base da osteogênese (Marie, 2001).

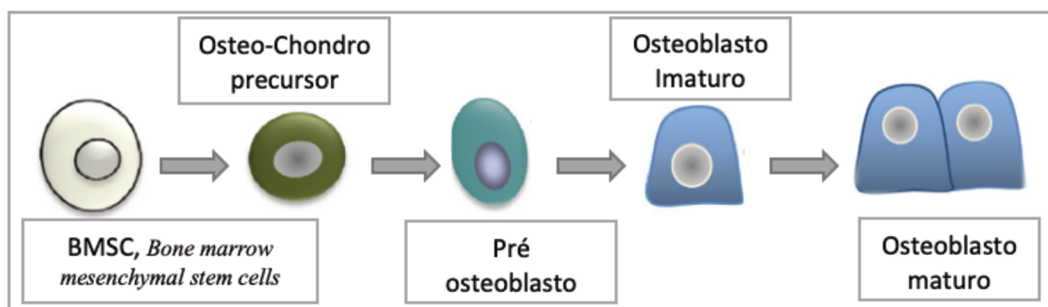


Figura 1: Diferenciação em osteoblasto. Adaptação (Bellido *e al.*, 2019)

A passagem desta célula estaminal para o osteoblasto maturo está sob estrito controle de fatores de transcrição, que são responsáveis pelo controle da expressão dos genes alvos. Por exemplo, os fatores de transcrição como o RUNX2 e *Osxr1* (osterix) são imprescindíveis para a diferenciação em osteoblasto (Fig.2) (Bellido *e al.*, 2019; Ottewell, 2016).

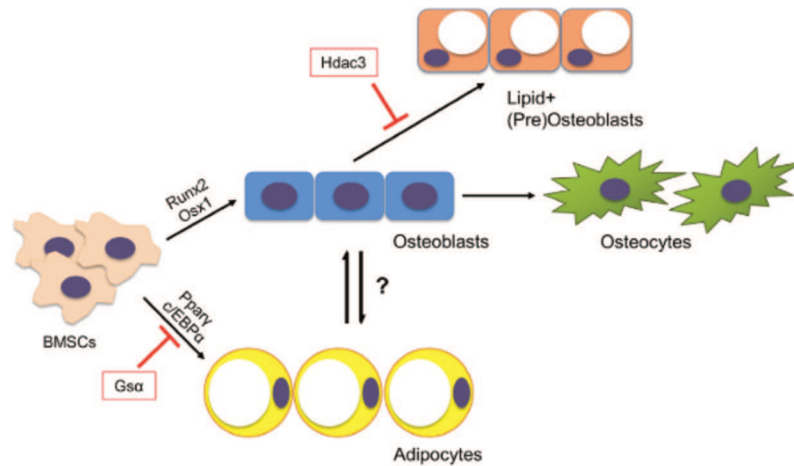


Figura 2: Fatores de transcrição RUNX2 (*Runt-related transcription factor 2*) e Osx1 (*osterix 1*). Na diferenciação das BMCs (*Bone marrow mesenchymal stem cells*) nas linhagens osteogênica e adipogênica (Pierce *et al.*, 2019).

Graças a histologia e a microscopia, soube-se que os osteoblastos apresentam características de uma célula de alta atividade metabólica (ver Fig. 3). Eles são descritos com células cuboides mononucleares com um grande núcleo em localização apical, um aparelho de Golgi desenvolvido, um retículo endoplasmático também bem amplificado, um citoplasma basófilo. Entre todos os produtos de secreção, há uma alta concentração de fosfatase alcalina e de osteocalcina.

Os osteoblastos são encontrados ao longo da superfície óssea e interconectados para facilitar o ancoragem por meio de junções aderentes, mas também de gap-junções ou junções comunicantes (Bellido *et al.*, 2019; Roeder, Matthews, & Kalajzic, 2016).

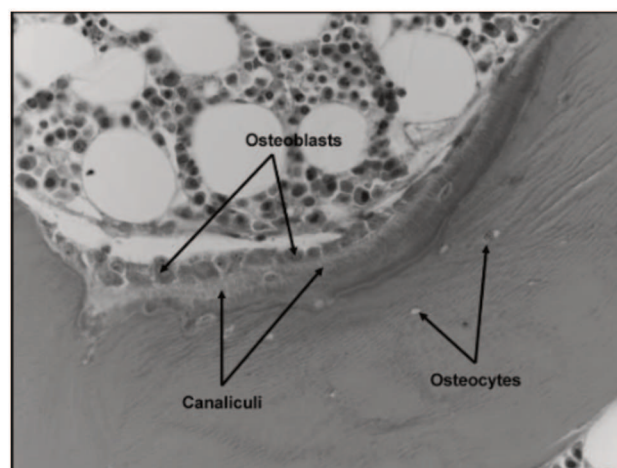


Figura 3: Lâmina histológica representando uma linha de osteoblastos e osteócitos capturado no tecido ósseo (Clarke, 2008).

As principais funções fisiológicas deste tipo de células são a formação do osso através da secreção dos componentes do osso (colagénio, proteoglicanos, glicoproteínas) e a iniciação da mineralização, mas também têm um papel na remodelação da matriz óssea e da reparação do osso ao longo da vida (Bellido *e al.*, 2019; Ottewell, 2016).

2.2. Osteócitos

Os osteócitos são osteoblastos maduros (Fig. 4). De facto, um osteoblasto tem três destinos possíveis: pode se tornar uma célula de revestimento ósseo ou sofrer apoptose ou se diferenciar num osteócito (Bellido *e al.*, 2019).

Segundo Teresita Bellido (Bellido *e al.*, 2019) o osso é composto de 90% de osteócitos. Como o osteoblasto, os osteócitos são fisicamente reconhecíveis pelo seu fenótipo, mas também pela sua localização no coração do osso, encerrados em uma lacuna mineralizada (Prideaux, Findlay, & Atkins, 2016).

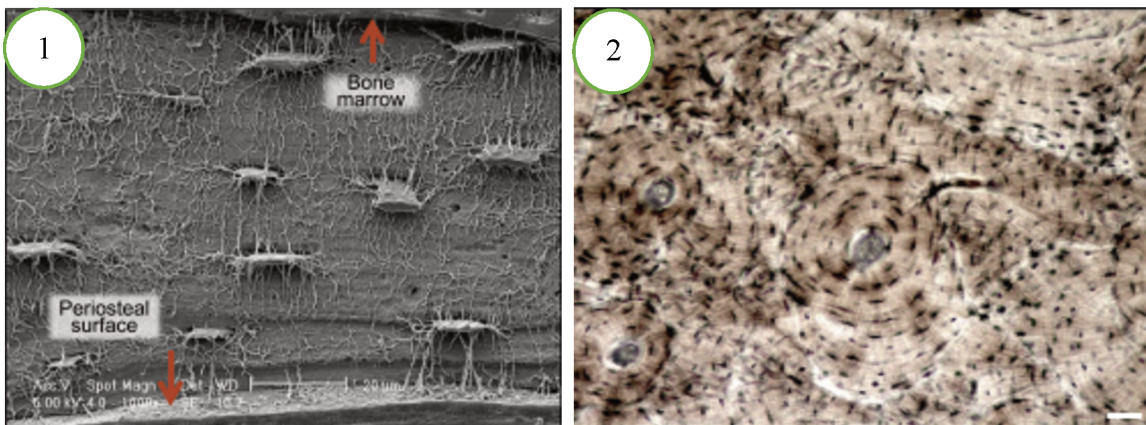


Figura 4: Morfologia dos osteócitos. 1.” Imagem em microscopia eletrónica das conexões extensas entre osteócitos, entre o osso e a medula óssea no osso trabecular de uma vertebra de murganho, 2. Osteócitos cercados por lamela concêntrica de matriz óssea no osso cortical humano liofilizado”. Adaptação (Bellido *e al.*, 2019)

Eles formam uma grande rede interconectada por extensões celulares inseridas em canaliculos (Fig. 4). Essa rede possibilita a circulação de informações por meio de junções comunicantes, mas asseguram também o transporte do oxigénio e nutrientes (Prideaux *e al.*, 2016).

Nos últimos anos, a função sensorial (conceito de mecanoreceptor) é fortemente defendida. Numa situação de estresse mecânico, os osteócitos serão capazes de integrar as informações e reagir de acordo com os sinais recebidos. Seu campo de ação estende-se na estimulação, inibição ou modulação das atividades dos osteoblastos e osteoclastos (Bellido *e al.*, 2019; Prideaux *e al.*, 2016).

Uma das principais funções dos osteócitos é a regulação da mineralização óssea. Eles recebem informações mecânicas, hormonais ao quais respondem por meio de fatores secretores cujos principais são a osteoprotegerina (OPG), o *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL), a esclerotina. A secreção de osteoprotegerina (OPG) e então a sua ligação ao *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK), vai inibir a osteoclastogênese, e pelo mesmo tempo a reabsorção óssea.

A esclerotina inibe a diferenciação de osteoblastos e a formação óssea (Bellido *e al.*, 2019; Walsh, 2018). A esclerotina promove a reabsorção óssea, permite o aumento do RANKL e ao mesmo tempo diminui a expressão da osteoprotegerina (Prideaux *e al.*, 2016).

2.3. Osteoclastos

Os osteoclastos são células gigantes multi-nucleadas. Seu tamanho e os numerosos núcleos resultam da fusão de pré-osteoclastos (Walsh, 2018). Os osteoclastos são células especializadas da linhagem monócito-macrófago que desempenham um papel importante na reabsorção óssea (Marsot *e al.*, 2018).

Histologicamente, eles são descritos como polarizados, de facto, pode-se identificar uma zona apical em contato com o osso a ser renovado, facilmente reconhecível por sua borda em escova. Estas células são ligadas ao osso por integrinas, criando ao mesmo tempo uma bolsa isolada para a reabsorção da matriz e do cálcio e fosfato (Bellido *e al.*, 2019; Walsh, 2018).

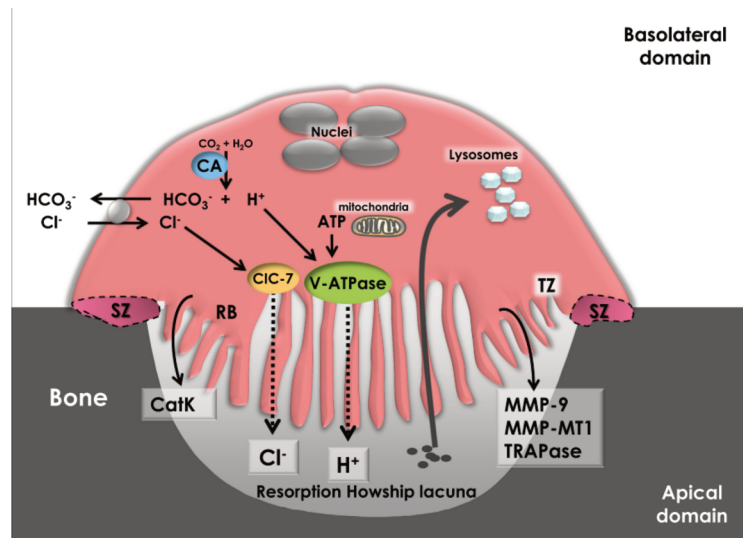


Figura 5: Morfologia e função dos osteoclastos. Representação esquemática de um osteoclasto e sua função de reabsorção, mostrando a zona de selagem (SZ), borda rugosa (RB), zona de transição (TZ), núcleos e lacuna de reabsorção. Os osteoclastos maduros são polarizados com o domínio apical direcionado para a superfície óssea”, (Bellido *et al.*, 2019)

O mecanismo de reabsorção óssea é realizado em duas etapas. A acidificação da lacuna de reabsorção pelo transporte de próton, íon H^+ dependente da atividade da anidrase carbônica também do bom funcionamento da bomba de próton e de íon cloreto Cl^- (Fig. 5). A acidificação do meio provoca a dissolução da matriz óssea. Diferente tipo de enzimas são libertadas na lacuna, as catipsinas K e as metaloproteases (MMP) que decomporá a matriz restante (Thomas & Martin, 2008; Walsh, 2018).

Na idade adulta, os osteoblastos e osteoclastos trabalham em estreita colaboração para manter a integridade óssea na manutenção da massa óssea. Os osteoclastos expressam recetores RANK na superfície de suas membranas, e esses recetores, quando são ativados, estimulam sua diferenciação e reabsorção do osso. Os osteoblastos são atores na regulação dos osteoclastos, na verdade eles sintetizam o ligante RANK-L que se liga ao recetor RANK que favorece a diferenciação dos osteoclastos e ao mesmo tempo osteoclastogénese. Existe, portanto, um equilíbrio entre a reabsorção e a formação rigidamente regulada (Allen & Burr, 2019; Walsh, 2018).

3. Remodelação do osso

3.1. Definição

Como já descrevemos, o osso não é estático, mas totalmente dinâmico, e foco de muitas funções. A remodelação óssea é um processo denominado "bifásico", que acontece para manter a integridade do esqueleto (Allen & Burr, 2019). É um mecanismo que envolve a destruição de material danificado por osteoclastos seguido de reformação de osso pelos osteoblastos, no mesmo local (Allen & Burr, 2019; Oury & Oury, 2018). Mas, o equilíbrio entre formação e degradação do osso nem sempre é equilibrado. Durante o crescimento e até a idade de mais ou menos 30 anos, a formação óssea predomina. É um processo que começa no nascimento e continua até a morte (Clarke, 2008), e durante o qual ocorre "constante e simultaneamente em muitas partes do corpo" (Oury & Oury, 2018). Seguindo Jennifer S Walsh, entre 5 e 10% do esqueleto de uma pessoa adulta é renovado anualmente (Walsh, 2018).

A renovação óssea é necessária e essencial para manter a integridade qualitativa e quantitativa do osso. De facto, um de seus objetivos é de reparar os danos criados, por exemplo, por estímulos mecânicos intensos. Mas, também tem um papel importante na homeostasia fosfocálcica, porque pode libertar cálcio e fosfato ou armazená-los de acordo com as necessidades adaptando-se as alterações sistêmicas.(Oury & Oury, 2018; Thomas & Martin, 2008).

A remodelação óssea é assegurada por estruturas microscópicas chamadas *Bone modelling units* (BMUs) ou unidade multicelular básica e pode ser explicada de duas maneiras "alvo" ou "estocástico"(Allen & Burr, 2019). No caso de termos um dano tecidual que seja mecânico ou químico, a apoptose de osteócitos irá gerar uma cascata de resposta do tecido ósseo e levar a uma estimulação das células ósseas para substituir a zona danificado. A regulação do equilíbrio fosfocálcico desencadeará uma resposta "estocástica"(Allen & Burr, 2019), escolha de localização aleatória da zona de reabsorção para libertar cálcio por exemplo (Allen & Burr, 2019; Thomas & Martin, 2008).

Numa BMU, os osteoblastos e osteoclastos funcionam de forma sequencial e coordenada, para realizar as etapas de remodelação óssea. A qualquer momento, muitas unidades iniciam seu ciclo de renovação óssea, que inclui 5 estágios: ativação, reabsorção, inversão, formação e, finalmente, quiescência (Allen & Burr, 2019; Thomas & Martin, 2008).

3.2. Regulação

Todas as interações celulares responsáveis da osteoclastogênese, osteogênese e osteólise são reguladas com muita precisão e controladas por múltiplos fatores de origem local e sistêmico.

3.2.1. Fatores locais

Os fatores locais são mais frequentemente secretados pelos osteoblastos e outras células vizinhas do tecido ósseo sob a influência de fatores sistêmicos. Existem muitos exemplos dos quais, o "Sistema" (RANK-L)/OPG, TGF- β , BMP, *Insulin-like growth factors*" (IGF), prostaglandinas, e outros fatores de crescimento, citocinas (Thomas & Martin, 2008). Um dos mais importantes sistema para o controle da osteoclastogênese é o receptor de ativação de NF kappa B (RANK)-ligante "/ osteoprotegerina (OPG)" (Fig. 7) (Thomas & Martin, 2008).

O RANK-ligante (RANK-L) é uma citocina que se liga ao seu recetor RANK expresso na membrana celular dos pré-osteoclastos e osteoclastos.

Esta ligação ligante-recetor induz uma diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos, mas também uma manutenção do seu nível de atividade e prolongamento da sua vida por inibição da apoptose, de modo que é um potenciador da osteoclastogênese. Contudo, os osteoblastos sintetizam também a osteoprotegerina OPG, que se liga ao RANKL, impedindo a sua ligação ao RANK e, em consequência atua como um inibidor da diferenciação dos osteoclastos. (Thomas & Martin, 2008; Walsh, 2018).

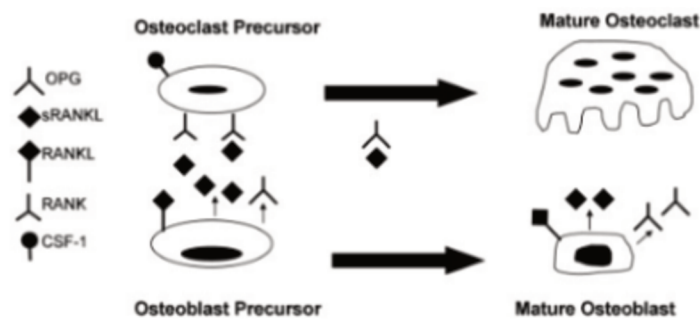


Figura 6: Regulação da osteoclastogênese por osteoblasto através de RANKL e OPG. O RANKL produzidas por osteoblastos e precursores de osteoblastos estimula o recrutamento e ativação de osteoclastos. Ao contrário, a OPG é inibidora desta ativação. O ratio RANKL/OPG controla a osteoclastogênese estimulada pelo RANK. OPG: osteoprotegrina, sRANKL: soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL: o receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANK: receptor activator of nuclear factor kappa-B, CSF-1: Colony- stimulating factor 1, (Clarke, 2008)

A remodelação óssea é o resultado de um equilíbrio entre a degradação e a formação óssea. Por isso, contribuem outros fatores como os fatores de crescimento TGF- β , importantes na matriz óssea e as proteínas BMP (*Bone morphogenetic proteins*), responsáveis da regulação e da diferenciação dos osteoblastos que induzem a formação óssea, principalmente na fase inversa (Chen, Deng, & Li, 2012; Clarke, 2008).

3.2.2. Fatores sistêmicos

Existem muitos fatores sistêmicos que regulam a remodelação óssea, dentro dos quais podemos citar por exemplo as hormonas calciotrópicas, hormonas sexuais, mas também a hormona de crescimento (Thomas & Martin, 2008).

A hormona paratiroide (PTH), calcitriol e calcitonina são reguladores da calcemia sendo as duas primeiras hipercalcemiantes e a última hipocalcemiante e contribuem a remodelação óssea. (Thomas & Martin, 2008; Walsh, 2018). A hormona paratiroide, secretada pelas glândulas paratireoideas, atua em vários locais alvo, como o osso e os rins (Marsot *et al.*, 2018). O calcitriol ou vitamina D, tem um papel direto sobre os osteoblastos, mas atua também estimulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo.

A PTH é secretada em caso de hipocalcemia induzindo a ativação dos osteoclastos, a degradação da matriz óssea e, conseqüentemente, a liberação de minerais no sangue através do aumento da expressão de RANKL e a diminuição da OPG pelos osteoblastos (Walsh, 2018). Por outro lado, a calcitonina reduz a mobilidade e a atividade dos osteoclastos levando à uma diminuição da reabsorção óssea (Thomas & Martin, 2008).

As hormonas sexuais têm um grande papel nessa regulação. Seguindo Jennifer Walsh, “o principal regulador endócrino da remodelação óssea em homens e mulheres é o estrogénio”. Os estrogénios estimulam a produção de OPG, e, por consequência limita a ligação de RANK aos seus recetores reduzindo a atividade dos osteoclastos e aumentando a sua apoptose”(Walsh, 2018). Como os níveis de hormonas sexuais variam por idade e sexo pode resultar conseqüências sobre a remodelação óssea. A queda de estrogénio na população feminina na menopausa pode causar perda óssea.

Outras hormonas implicadas são a hormona de crescimento (GH), hormona da adenohipofise, o cortisol, hormona do córtex suprarrenal que participa na regulação da renovação óssea, mas que também contribui para a sua variação diurna, hormonas adipocitárias como a leptina (descrita na secção 4.2.3 da parte I), as hormonas intestinais e pancreáticas. É cada vez mais consensual que exista uma ligação entre a renovação óssea e a ingestão alimentar (Walsh, 2018).

3.2.3. Sistema nervoso autónomo

O cérebro e seu papel regulador na massa óssea têm sido objetos de estudo durante muitos anos. A presença de inervação e recetores de neuropeptídeos em células ósseas tem sido demonstrada por estudos imunocitoquímicas. O hipotálamo é uma região cerebral que desempenha um papel importante na manutenção da homeostasia corporal. Recentemente, foi estabelecido um eixo de regulação entre o hipotálamo e o tecido ósseo (Corr, Smith, & Baldock, 2017; Marsot *et al.*, 2018).

Segundo Alexander Corr, "Estas vias centrais diretas representam um novo método de regulação das células ósseas, indicando a presença de vários eixos reguladores entre o cérebro e o osso. O estudo desses processos revelou conhecimento inesperado não apenas sobre o controle da massa óssea, mas também sobre conexões regulatórias previamente desconhecidas para os tecidos esqueléticos, indicando um nível de complexidade e interconectividade” (Corr *et al.*, 2017).

De facto, as interações dinâmicas entre o tecido ósseo e o cérebro têm um papel crucial na regulação do metabolismo ósseo, e são consideradas "vitais" para regular o fornecimento da energia de que o corpo humano necessita. Também é importante ter em mente que o funcionamento de todo o tecido ósseo é um grande consumidor de energia. (Corr *et al.*, 2017).

A leptina é um pequeno polipeptídeo secretado por adipócitos. Esta adipocina é implicada na manutenção do peso a longo termo influenciando o comportamento alimentar (ingestão/saciedade) e o gasto energético, aumentando o tónus simpático. Recentemente se descobriu que existe na membrana dos osteoblastos e osteoclastos recetores adrenérgicos β_2 comprovante da existência dum eixo cérebro-osso. A ativação do sistema simpático promove a perda óssea, ao contrário do sistema parassimpático. O tecido adiposo via a leptina pode interferir com este eixo. (Marsot *et al.*, 2018).

3.3. O ciclo de remodelação

Esta seção será dedicada a explicar o ciclo de remodelação óssea (Fig. 6). O ciclo envolve 5 etapas denominadas, (A) ativação; (B) reabsorção; (C) reversão; (D) formação; e (E) quiescência.

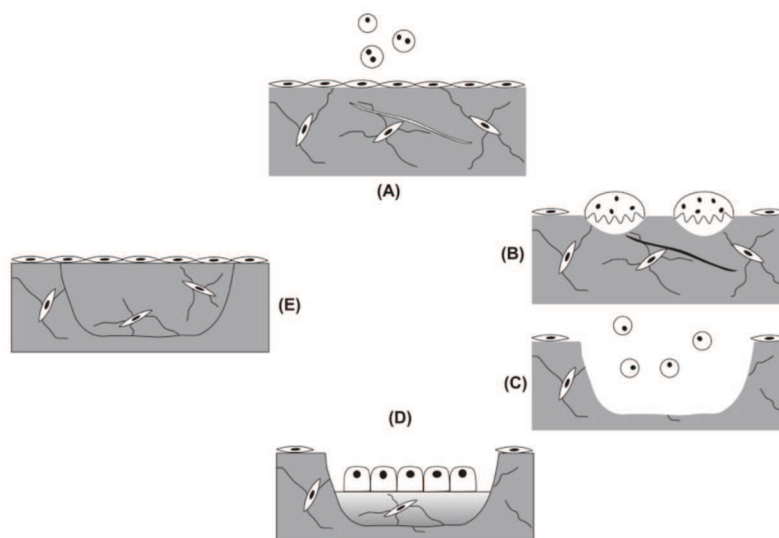


Figura 7: As 5 etapas do ciclo de remodelação: : (A) ativação; (B) reabsorção; (C) reversão; (D) formação; e (E) quiescência..(Allen & Burr, 2019).

O ciclo é iniciado por ativação (A), que provoca a retração das células de revestimento. Se estas não se retraem, os osteoclastos são incapazes de atingir o osso e, portanto, de reabsorver o osso. Após ativação, o osso é exposto e inicia-se a sua degradação como o recrutamento de precursores de osteoclastos, pré-osteoclastos por quimiotaxia. Quando as células precursoras estão presentes no local, elas se diferenciam e se fundem para formar células especializadas, os osteoclastos. Uma vez formados, os osteoclastos vão aderir e degradar o osso pela acidificação da superfície óssea.

Os osteoclastos dissolvem a matriz óssea mineralizada e liberam fragmentos de colagénio fase de reabsorção (B). Durante este processo, os osteoclastos podem ser substituídos por células novas. Sabe-se que o ciclo depende dum balanço entre a degradação e a formação óssea. Quando esta primeira fase é completa, ocorre a fase da inversão (C), passo de transição. As células mononucleares de tipo macrófago vão ajudar o trabalho dos osteoclastos degradando os resíduos, os fragmentos de colagénios libertado pelos osteoclastos e preparar o local para os osteoblastos, segregando uma linha de cimentação na superfície do osso. A matriz óssea degradada pelos osteoclastos fornece fatores de recrutamento como as (BMP) e os *Transforming growth factor bêta* (TGF- β) para permitir a migração e diferenciação dos osteoblastos.

Na fase de formação óssea (D), intervém os osteoblastos que produzem uma matriz óssea neoformada, denominado tecido osteoide que será posteriormente mineralizada. O último passo do ciclo, quiescência (E) resulta na recuperação da superfície do osso recentemente formado por uma camada superficial de células de revestimento e a mineralização do osso neoformado. (Allen & Burr, 2019; Thomas T., Martin A., 2008; Walsh, 2018)

Em fases tardias, existem três possíveis destinos para os osteoblastos: a sua apoptose, a diferenciação em osteócitos presos na sua lacuna, ou regressão no estágio de célula de revestimento, mantendo a capacidade para uma possível reativação e disponíveis para criar novamente matriz óssea quando vai ser necessário.

4. Vascularização e remodelação

Em cima, já detalhamos as células, alguns fatores reguladores, mas também os estágios de remodelação óssea. Mas ainda existem muitos atores importantes que influenciam essa remodelação, assim como a vascularização do tecido ósseo (Lafage-Proust *et al.*, 2015).

Na verdade, a chegada ao local de remodelação dos pré-osteoclastos, pré-osteoblastos, é realizada através da circulação sanguínea.

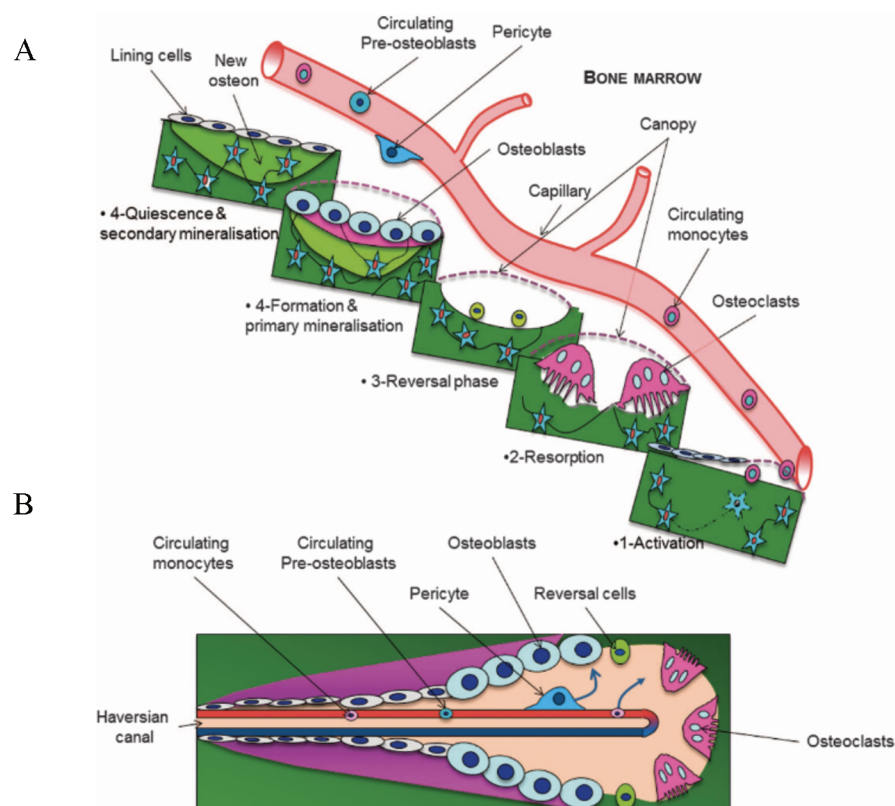


Figura 6: Interação entre a circulação e os sítios de remodelação óssea. A no osso esponjoso; B. no osso cortical (Lafage-Proust *et al.*, 2015)

A figura 8 mostra que o ciclo de remodelação óssea é dependente do fornecimento de sangue ao osso esponjoso (8.A) e ao osso da cortical (8.B) indispensável a chegada das células precursoras no local danificado (Lafage-Proust *et al.*, 2015).

Esta circulação tem um papel extremamente importante e tem sido demonstrado que "a iniciação da remodelação óssea coincide com a indução da proximidade do sistema vascular com as superfícies do endósteo, promovendo assim interações e recrutamento de células progenitoras de osteoblastos. ". Além de seu papel de nutrição e eliminação dos produtos potencialmente tóxicos, o papel da circulação óssea é determinante na reabsorção e na formação do osso (Kristensen, Andersen, Marcussen, Rolighed, & Delaisse, 2013).

II. Particularidades do tecido ósseo da mandíbula

1. Embriologia

A formação da mandíbula é iniciada durante o desenvolvimento embrionário e é completada após o nascimento, é o "segundo osso a ser ossificado após a clavícula" (Lipski, Tomaszewska, Lipska, Lis, & Tomaszewski, 2013).

O processo de formação dos ossos como do crânio, da clavícula e da mandíbula é um processo diferente chamado de ossificação intramembranosa diferente do descrito na parte 1. A ossificação da membrana é definida como a diferenciação direta das células da crista neural em osteoblastos. Como o seu papel sugere, estes osteoblastos neoformados irão produzir uma matriz ostéoide e construir um centro de ossificação.

A mandíbula deriva do primeiro arco faríngeo (Fig. 9). Estes arcos são estruturas de transição que representam uma série repetida de crescimentos no lado lateral da cabeça, "que servem como esboço para a diferenciação do esqueleto visceral ou do esplancocrânio." (Charrier & Creuzet, 2007). Um embrião tem cinco pares de arcos branquiais (Fig. 9) localizados em ambos os lados da faringe, numerados 1, 2, 3, 4 e 6, o 5 tendo regredido e desaparecido durante o desenvolvimento (Frisdal & A Trainor, 2014).

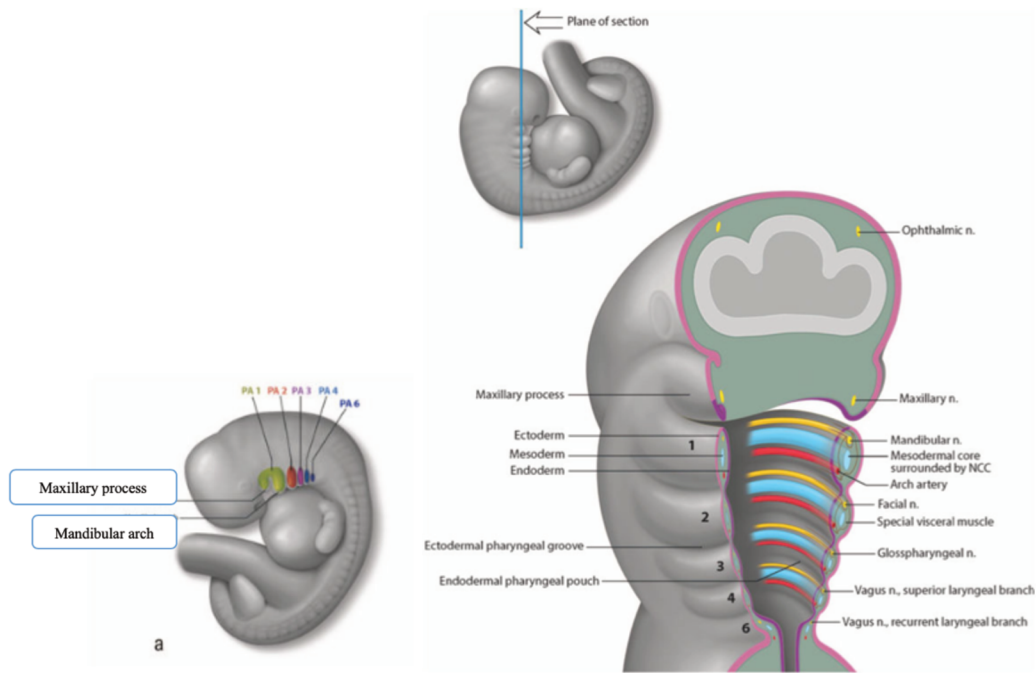


Figura 9 : Ilustração esquemática da região faríngea de um embrião humano (Frisdal & A Trainor, 2014).

Um arco branquial (Fig. 9) é uma unidade metamérica. Esta unidade contém camadas consecutivas de tecido, mesenquimatoso, ectoderme, endoderme e é o local de desenvolvimento de "contingentes esqueléticos, vasculares, musculares e nervosos específicos de cada arco" (Charrier & Creuzet, 2007). Cada arco e o seu homônimo contralateral são associados a um nervo craniano, uma estrutura cartilaginosa, um remanescente cartilaginosa e um arco arterial (Charrier & Creuzet, 2007).

Durante o segundo mês do desenvolvimento embrionário, o primeiro arco será dividido em dois componentes simétricos e pares, cuja parte caudal dará origem a mandíbula. Deste primeiro arco branquial virá a cartilagem de Meckel (Charrier & Creuzet, 2007).

A cartilagem de Meckel (Fig. 10) é uma "cartilagem primária que servirá como um modelo morfogénico para a ossificação intramembranosa" (Roberts & Hartsfield, 2004). A formação do osso mandibular inicia-se a partir da 6ª semana de gestação, pois é entre a 6ª e a 7ª semana do desenvolvimento intrauterino que surgem os primeiros centros de ossificação (Lipski *et al.*, 2013).

Essa cartilagem é uma entidade transitória que, durante o 6º mês de gestação sofrera condrólise, vai permanecendo apenas uma porção calcificada incorporada à sínfise do queixo mandibular (Raphaél, Lebeau, & Bettega, 2001).

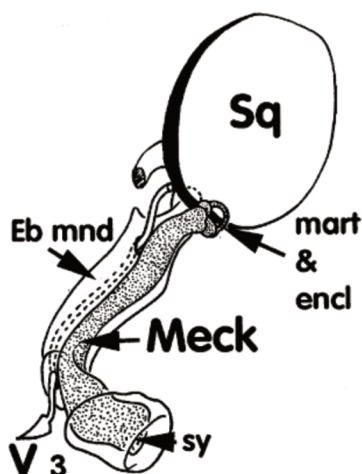


Figura 10: A cartilagem de Meckel e a esboço mandibular. (Sq= squamosal, Eb mnd= esboço mandibular, Sy= sínfise, Meck= cartilagem de Meckel, mart= martelo, encl= bigorna). (Roberts & Hartsfield, 2004).

A formação da mandíbula é estabelecida pela diferenciação tecidual no próprio coração do mesênquima embrionário. Constatou-se que, na mandíbula, essa diferenciação é realizada de acordo com um "crescimento multifatorial" (Raphaël *e al.*, 2001). A ossificação primária chamada "direta", intra-membranosa, respeita ao corpo mandibular (Raphaël *e al.*, 2001). Numa segunda fase, pela segunda vez, uma ossificação chamada de ossificação secundária endocondral ou ossificação indireta ocorrerá para as cartilagens da sínfise e côndilo (Lipski *e al.*, 2013; Raphaël *e al.*, 2001). Durante este processo, as células das cristas neurais formarão primeiro uma estrutura cartilaginosa, que será então substituída por osteoblastos (Frisdal & A Trainor, 2014).

2. Anatomia descritiva

O osso da mandíbula é o osso que forma a parte inferior da mandíbula, é um osso plano ímpar e mediano.

A mandíbula consiste em dois tipos de osso, é frequentemente descrito como um osso cortico-esponjoso. De forma simplificada, sua estrutura é a de um osso compacto que resiste a as forças mecânicas e cobre um osso esponjoso que dá estabilidade e leveza ao conjunto (Walsh, 2018).

Uma das suas principais características visuais é a sua forma de ferradura com as extremidades curvas voltadas para cima. A mandíbula é articulada com a base do crânio através de duas articulações chamadas temporo-mandibular, por isso é o único osso móvel da face. Desempenha funções importantes para a mastigação, a deglutição e a fonação.

Podemos descrever 3 partes: o corpo, os ramos ascendentes e os ângulos que os ligam entre eles (ver Figs.11 e 12), onde se inserem todos os músculos da mastigação. Os músculos da mastigação são o masséter profundo e superficial, o temporal, o pterigóideo lateral e o pterigóideo medial (G.Touré, J.-P. Meningaud, 2004; Lipski *e al.*, 2013; N. Norton, 2016).

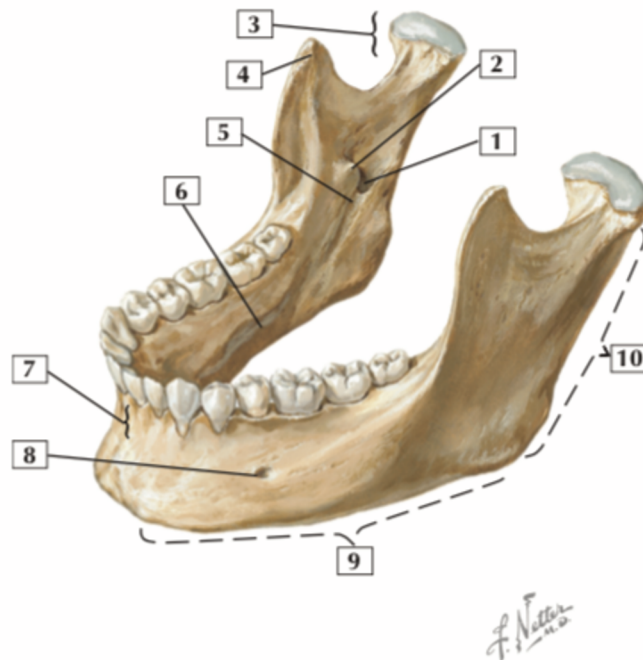


Figura 11: Vista superior antero-lateral da mandíbula. 1. Buraco mandibular, 2. Lígula da mandíbula, 3. Apófise condilar, 4. Apófise coroide, 5. Linha milo-hioideia, 6. Fosseta submandibular, 7. Parte alveolar, 8. Buraco mentoniano, 9. Corpo, 10. Ramo mandibular. (N. Norton, 2016).

- O corpo também é chamado de porção dentada, é composto de dois ramos horizontais conectados pela sínfise mandibular. A ossificação da sínfise é pós-natal. É arqueado e tem uma concavidade posterior. É composta por uma base, a base mandibular sobreposta pela parte alveolar, onde os dentes formam com o osso uma articulação denominada gonfose. Podemos descrever duas faces e dois bordos: uma face medial, uma face lateral, um bordo alveolar superior e um bordo inferior, a base. Na face lateral podemos encontrar, ao nível dos pré-molares, os buracos mentonianos e por baixo deles a linha oblíqua (Fig. 11).

A linha milo-hiloidea está localizada na face medial do corpo e ajuda a dividir a fosseta sublingual para a glândula sublingual da fosseta submandibular que aloja a glândula do mesmo nome. A superfície interna do corpo também contém as zonas de inserção dos músculos digástricos. Essas duas pequenas depressões estão localizadas na porção antero-medial (Berger & Bensadoun, 2010; N. Norton, 2016).

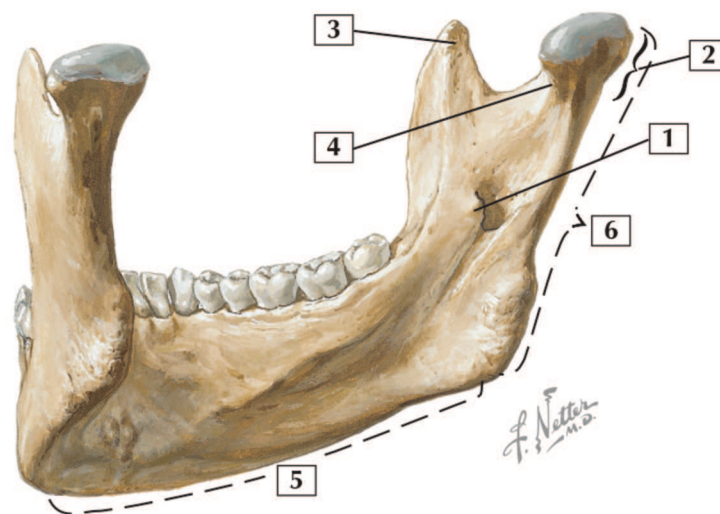


Figura 12: Vista posterior esquerda.

1. Língua, 2. Apófise condilar, 3. Apófise coronóide, 4. Fosseta pterigóide, 5. Corpo, 6. Ramo. (N. Norton, 2016).

- Os ramos ascendentes (Fig. 12) estão ligados ao corpo da mandíbula pelos ângulos. Duas faces, quatro bordos, arestas e quatro ângulos podem ser descritos. É o local onde são inseridos os músculos mastigadores. O lado medial mostra a abertura do canal mandibular, o buraco mandibular e finalmente a espinha Spix. O bordo superior é dividido para formar a apófise coronóide anteriormente e a apófise condilar posteriormente. A apófise coronóide é uma extensão antero-superior do ramo, é o lugar de inserção do músculo temporal. A apófise condilar articula-se com o osso temporal formando a articulação temporo-mandibular (ATM). O músculo pterigoídeo lateral insere-se na fosseta (ou fôvea) pterigóidea, ela situa-se ao nível do colo da apófise condilar (Berger & Bensadoun, 2010; N. Norton, 2016).

3. Vascularização da mandíbula

A artéria maxilar, ramo da artéria carótida externa, é dividida em 3 partes: uma delas é a mandibular que vai ser a única descrita (Fig.13). O primeiro segmento passa entre o ramo da mandíbula e o ligamento esfenomandibular e dá nascimento a cinco ramos: artéria auricular profunda, timpânico anterior, meníngea média, meníngea acessória e alveolar inferior (N. Norton, 2016).

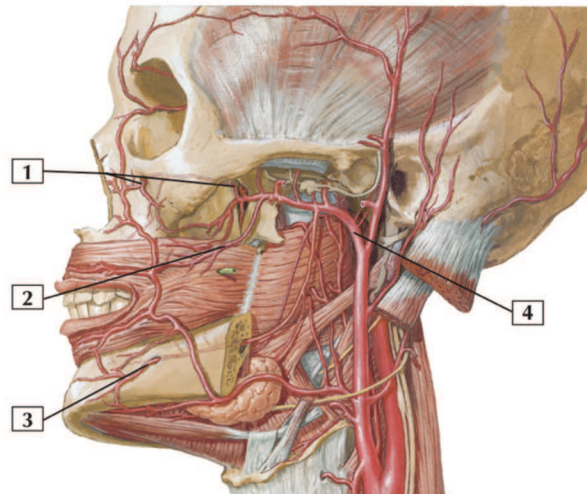


Figura 13: Vascularização da cabeça:

1. Artéria infra-orbitária, 2. Artéria Bucal a, 3. Artéria mentoniana, 4. Artéria maxilar. (N. Norton, 2016).

A artéria alveolar inferior segue o nervo alveolar inferior para entrar no forâmen mandibular e termina para a artéria mentoniana (ver Figs. 13-14) e é responsável pela vascularização intraóssea da mandíbula. A vascularização da mandíbula é principalmente intraóssea, de fato a “obliteração da artéria alveolar inferior por fibrose não é substituída pela artéria facial responsável pela vascularização periosteal” (Berger & Bensadoun, 2010). "A artéria alveolar inferior é a única artéria endosteia da mandíbula conhecida por fornecer sangue a parte do ramo e ao corpo do maxilar inferior" (Saka, Wree, Anders, & Gundlach, 2002).

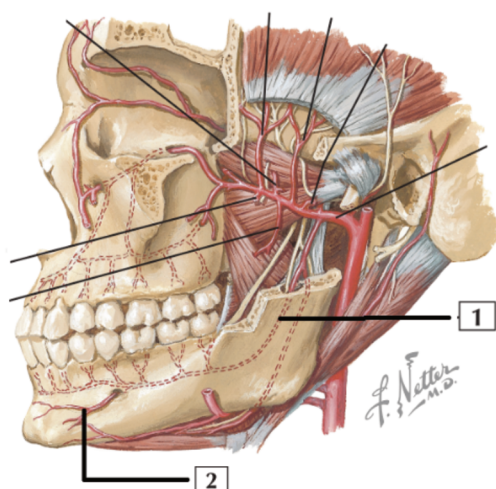


Figura 14: Artéria carotídea e artéria maxilar. Adaptado de Norton, 2016.

1. Artéria alveolar inferior, 2. Artéria mentoniana.

Os ramos ascendentes da mandíbula apresentam vascularização mista, periosteal devido à vascularização dos músculos adjacentes (masséteres temporais, músculos pterigoides) e outro através da artéria cêndilo. O corpo da mandíbula recebe nutrientes apenas pela artéria alveolar inferior (Fig. 14). E finalmente, a sínfise tem uma vascularização mista (Saka *et al.*, 2002).

De acordo com os estudos de Saka, a vascularização da mandíbula será dividida em 3 partes. Uma visão segmentada da vascularização mandibular em 3 regiões ajuda a compreender a fisiopatologia da osteoradionecrose (ver Parte III.3).

4. Inervação da mandíbula

O rosto é o assento de muitas inervações motoras e sensoriais. Todos os nervos motores da mimicas são derivados do nervo facial, é graças a todos os seus nervos que o homem tem tanta expressão. O nervo trigêmeo é dividido em 3 divisões (V1, V2, V3) e é responsável pela inervação somatosensorial da face. As divisões (Fig. 15) são chamadas: V1 a divisão oftálmica do trigêmeo, V2 a divisão maxilar do trigêmeo e finalmente V3 a divisão mandibular do trigêmeo (Norton, 2016).

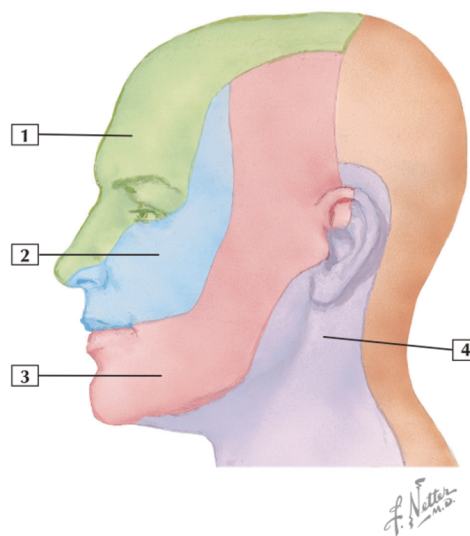


Figura 15: Inervação sensorial da face, 1: a divisão oftálmica do nervo trigêmeo, 2: a divisão maxilar do nervo trigêmeo, 3: a divisão mandibular do nervo trigêmeo, 4: Ramo do plexo cervical (N. Norton, 2016).

O nervo mandibular é responsável pela inervação da mandíbula, da articulação tempo-mandibular, dos músculos mastigadores, da pele, da mucosa, do periósteo e de todos os dentes mandibulares (Fig. 16) (Lipski *e al.*, 2013). O nervo lingual, o nervo alveolar inferior que possui um componente sensorial e motor e o nervo auriculotemporal são ramos do nervo mandibular.

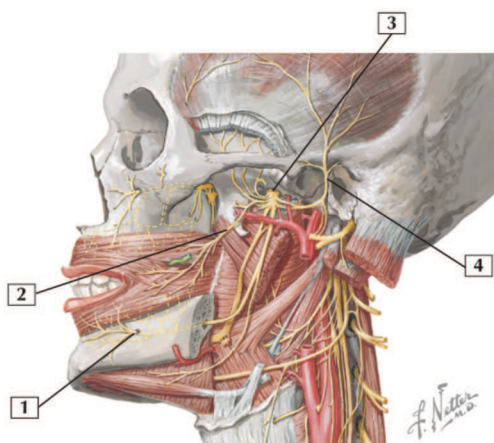


Figura 16: Inervação sensitivo-motricia da face: a divisão mandibular, 1: nervo mental, 2: nervo bucal, 3: divisão mandibular do nervo trigêmeo, 4: nervo auriculotemporal (N. Norton, 2016).

III. Osteorradionecrose

1. Definição

“A osteorradionecrose (ORN) é uma das mais graves complicações da radioterapia utilizada para o tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço”. A primeira descrição ocorreu em 1922 por C. Regaud, mas foi somente em 1926, que as alterações ósseas após a irradiação foram chamadas de “osteíte de radiação” por J. Ewing, (Bras, de Jonge, & van Merkesteyn, 1990; Suryawanshi *e al.*, 2014). Trata-se de uma doença na qual o osso irradiado torna-se desvitalizado, necrótico e exposto através da perda da integridade da pele e da mucosa, ficando sem cicatrização. (Conduto, 2010; Monteiro, 2005). Segundo Robert E. Marx a osteorradionecrose é descrito como o osso irradiado exposto que não cicatriza durante um período de 3 meses, sem evidência de tumor persistente ou recorrente (Marx, 1983). “A prevalência e incidência de ORN têm sido relatadas na literatura com variação de 5-10%” (Pereira *e al.*, 2018).

Dependendo dos autores, a duração do período de cicatrização varia de 3, 4 a 6 meses, (Drill *e al.*, 2016; Marx, 1983).

E. Drill (Drill *e al.*, 2016) classificam a gravidade da doença em 5 graus:

- 0 - ORN radiográfico com a mucosa intacta;
- 1 - Osso necrótico exposto sem sinais de infecção durante pelo menos 3 meses;
- 2 - Osso necrótico exposto com sinais de infecção ou sequelas, outros que graus 3 e 4;
- 3 - ORN resultante de fratura patológica ou ORN tratada com ressecção cirúrgica, com resultado satisfatório;
- 4 - ORN refratária à ressecção cirúrgica.

Bem que ainda existe muitas controvérsias, é consensual entre os autores que a ORN é caracterizada por

- Uma irradiação prévia do osso afetado
- Ausência de tumor recorrente
- Presença de ruptura de mucosa ou falha da cicatrização resultando numa exposição óssea
- Necrose do osso sobrejacente.

Antigamente, a osteorradionecrose da mandíbula apresentava uma taxa de incidência entre 2% e 22%, só 5% dos casos eram tratados com radioterapia (Marx, 1983).

2. Base da radioterapia: Radiação ionizante:

2.1. A radioterapia

Segundo *l' Institut National du Cancer (INCa)*, em França, a radioterapia "é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio X, por exemplo) para destruir um tumor ou impedir que suas células se multipliquem. Estas radiações não são visíveis e durante a aplicação, o paciente não sente nada. A radioterapia pode ser utilizada com principal tratamento ou em combinação com a quimioterapia ou outros tratamentos como a cirurgia.

Existem vários tipos de radioterapia: a radioterapia externa (ou teleterapia) e a interna (ou braquiterapia). No caso da radioterapia externa, o doente recebe a radiação de uma fonte externa situada a uma distância entre 30 a 150 cm. As técnicas de radioterapia externa mais utilizadas atualmente são a radioterapia conformacional 3D e a radioterapia conformacional por modelagem de intensidade, que visam a diminuir ao máximo a irradiação de tecidos saudáveis. A braquiterapia é uma forma de radioterapia na qual uma fonte de radiação selada é colocada no interior ou próxima ao corpo do doente (OMS, 2016; "Qu'est ce que la radiothérapie?," n.d.; Safety, 2013).

De acordo com "*Radiações ionizantes, efeitos na saúde e medidas de proteção*" (2016), a radiação ionizante é utilizada para tratar as células tumorais, mas ela pode também causar danos nas células ou tecidos sãos, dependendo da dose absorvida pelos tecidos. Esta dose absorvida é expressa em Gray (Gy). Uma outra unidade é o Sievert (Sv) que avalia quantitativamente o impacto biológico da exposição humana à radiação ionizante, é um indicador de nocividade. Os danos nos tecidos do corpo dependerão do tipo de radiação, da dose absorvida, do volume de células atingidas, mas também da sensibilidade de cada tecido ou órgão. Em geral, estes raios ionizantes vão causar alterações moleculares, celulares, teciduais e dos sistemas do organismo humano comprometendo seu funcionamento.

No caso da radioterapia, a emissão de raios X ou fótons em doses elevadas tem como objetivo de permitir a destruição das células cancerígenas, provocando a fragmentação do seu ADN.

Quando um paciente requer tratamento radioterápico, um plano de tratamento é elaborado tendo em conta o indivíduo, os resultados dos exames de imagiologia (TAC, RMN, ecografia), análises laboratoriais (biopsia, análise do sangue), localização, grau de gravidade das células tumorais etc... Durante a primeira consulta, todo o procedimento visa a determinar um protocolo de radioterapia personalizado (como a técnica utilizada, duração do tratamento) e alertar o paciente dos efeitos adversos e colaterais (OMS, 2016).

Dentro dos vários tipos de radioterapia externa, a radioterapia conformacional é a mais utilizada hoje em dia, porque tem a particularidade de visar a área a ser tratada, com um volume alvo preciso e ajustado. Esta técnica utiliza software, utiliza imagens 3D para prever a orientação do feixe ionizante e a distribuição da dose. A utilização da radioterapia conformacional permite de otimizar o tratamento através de uma dose eficaz, protegendo ao mesmo tempo os tecidos vizinhos. A outra forma, a radioterapia conformacional com modulação de intensidade permite que a forma do feixe evolua numa única sessão para tratar tumores com bordos irregulares (Fondation arc pour la recherche sur le cancer, 2019; Fondation contre le cancer, 2019). O uso da radioterapia conformacional permite de proteger a mandíbula, mas também as glândulas salivares, sendo importante lembrar que a xerostomia é o sintoma tardio mais frequente após a radioterapia (Maingon, Créhange, Chamois, Khoury, & Truc, 2011).

2.2. **A toxicidade e radiações no tratamento da mandíbula**

Hoje, os desafios das novas tecnologias são de assegurar a proteção dos órgãos e tecidos colaterais saudáveis e, ao mesmo tempo, procurar o melhor tratamento possível. É necessário de evitar a irradiação do osso da mandíbula se isso não for preciso para o tratamento.

A toxicidade pode ser aguda ou tardia. A osteorradionecrose (ORN) é caracterizada por um sintoma tardio, com um tempo de início variável, mas, em média que se manifesta dois anos após a radiação (Berger & Bensadoun, 2010). Devido à sua anatomia e constituição, o osso mandibular absorve cerca de 6 vezes mais dose de radiação do que

os tecidos adjacentes. Numerosos estudos foram realizados para encontrar uma dose limite para proteger o osso.

As doses médias mais baixas são cerca de 60 Gy para pessoas dentadas e 60-65 Gy para as pessoas desdentadas. Acima destes valores, o risco de toxicidade aumenta consideravelmente (Berger & Bensadoun, 2010; Pointreau *e al.*, 2016).

3. Fisiopatologia

3.1. Teoria de Meyer

Em 1970, Meyer publicou uma monografia para defender sua nova teoria que proponha a tríade clássica das osteorradionecrose. Os três elementos desta tríade são a radiação, trauma e infecção (Meyer, 1970).

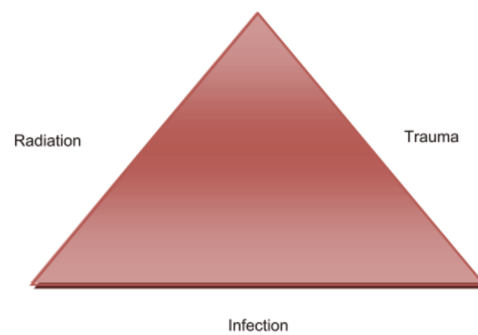


Figura 17: Teoria de Meyer (Suryawanshi *e al.*, 2014).

Segundo ele, o trauma (1) cria uma porta do mundo exterior para o interior do corpo. Os traumas mais comuns são as extrações e as alveolectomias mal realizadas. Esta janela de abertura permite a entrada da flora microbiana, contaminando o osso previamente irradiado. (2) A irradiação enfraquece a estrutura óssea por ter efeitos deletérios sobre a vascularização e as células (3) infecções devido ao trauma dos tecidos (Marx, 1983; Suryawanshi *e al.*, 2014).

3.2. Teoria de Marx/ Bras

Em 1983, Robert E. Marx traz à comunidade científica uma nova teoria para refinar a explicação fisiopatológica de Meyer da ORN. De acordo com sua experiência clínica, ele sugere que a osteorradionecrose está preferencialmente ligada a um efeito de dano tecidual do que à trauma ou invasão subsequente por microrganismos.

Por isso, Marx apoia sua pesquisa sobre 26 casos consecutivos de ORN mandibular diagnosticados pelo departamento de cirurgia oral e maxilofacial do Centro Médico da USAF em Wilford Hall de San António no Texas, 12 dos quais onde foram também realizadas investigações microbianas.

Baseado nelas, concluiu que: (1) o papel dos microrganismos nas ORNs é menor. De facto, no caso de um ORN, microrganismos tais como estreptococos, *Candida*, gram-negativo só atuam como contaminantes superficial e não como agente infeccioso. O componente infeccioso desempenha um papel na cronicidade, mas não é mais considerado um fator determinante na sua fisiopatologia; (2) quando os tecidos envolvidos em ORN como o endotélio, osso, perióstio, e o tecido conjuntivo da mucosa e da pele sofrem radiações, partículas elementares, como os eletrões, não danificam diretamente as enzimas mas entram em contacto com as moléculas de água, favorecendo a formação de radicais livres: $H_2O + e^- = H^+ + OH^-$ que poderão reagir com DNA, RNA e enzimas para desnaturar e induzir mudanças nas sequências de nucleótidos. Após as modificações, a célula teria vários destinos: morte, reparação de sua sequência ou permanência com as modificações.

De acordo com a sua hipótese, estes mecanismos permitam explicar o aparecimento de morte endotelial e hialinização e trombose dos vasos, um perióstio fibroso, osteoblastos e osteócitos necróticos, mas também a fibrose dos espaços medulares em todos os 12 pacientes testados. A mucosa e a pele também se tornaram fibrosas, com uma diminuição acentuada no número de células e da vascularização do tecido conjuntivo (ver Fig. 18) (Marx, 1983).

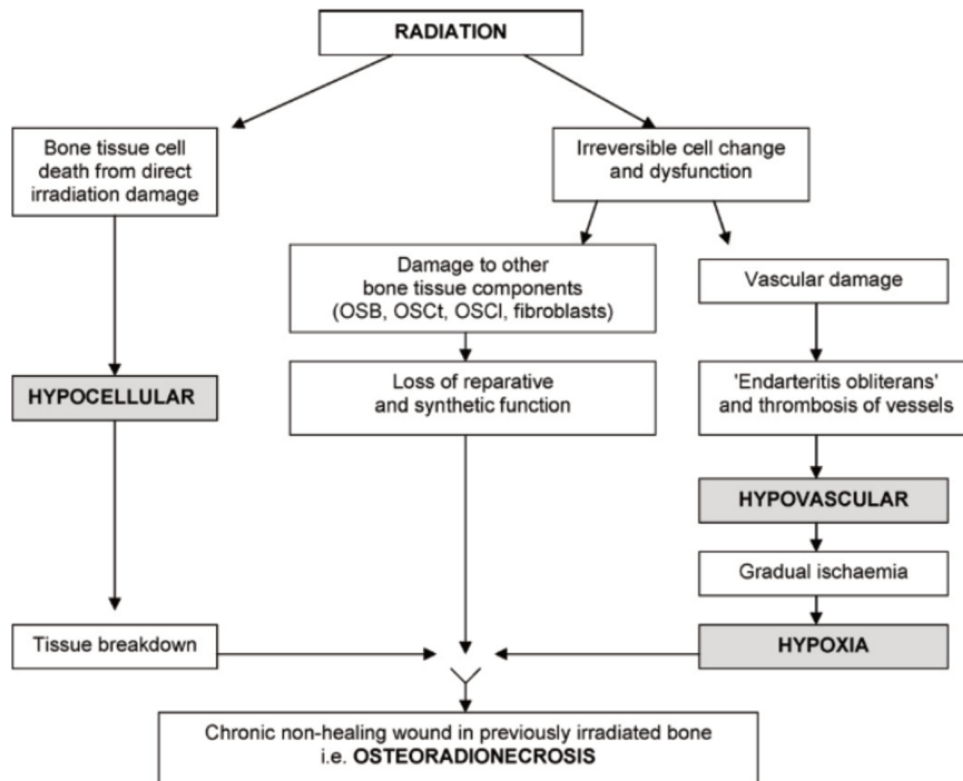


Figura 18 : Fisiopatologia da osteoradionecrose de acordo com Marx. (Lyons & Ghazali, 2008).

Marx propus a substituição da sequência clássica de Meyer pela seguinte sequência:

- a) Radiação
- b) Formação de um tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular (princípios "três H").
- c) Degradação de tecidos
- d) Ferida sem cicatrização (demanda de energia, oxigênio e necessidades metabólicas acrescidas (Marx, 1983).

Em 1990, Bras traz também seu contributo com sua teoria vascular. Ele analisou cortes histológicas de fragmentos de mandíbula saudáveis ou irradiados com ou sem presenças de ORN. Ele conclui que a osteoradionecrose da mandíbula é uma necrose de tipo isquémico. Demonstra a presença de obstrução da artéria alveolar inferior por fibrose da íntima do vaso ou trombose parcial ou total. A falta de fluxo sanguíneo promoveu a isquemia tecidual.

Como descrito no paragrafo **II.3** a mandíbula é muito pouco vascularizada, e em consequência a falta de fluxo sanguíneo na artéria alveolar inferior terá sérias consequências especialmente nas áreas mais vulneráveis, como áreas pré-molares, molares e molares (Bras *et al.*, 1990).

A mandíbula está mais predisposta ao risco de osteorradionecrose devido a sua vascularização particular (Berger & Bensadoun, 2010).

3.3. Teoria de Delanian

A teoria de Delanian (2002) na fibrose por radiação induzida é baseada em 3 passos chave, organizados em ordem cronológica (Delanian & Lefaix, 2002; Lyons & Ghazali, 2008):

- A fase pré-fibrótica inicial
- A fase constitutiva organizada
- A fase fibroatrófica

A primeira é caracterizada por dano das células endoteliais, concomitante à uma reação inflamatória aguda (Lyons & Ghazali, 2008) que promove a libertação de citocinas, contribuindo para a reação inflamatória. Segundo Delanian e Lefaix, "essa reação inflamatória é caracterizada por um aumento da permeabilidade vascular com a formação de edema" (Delanian & Lefaix, 2004).

A combinação da destruição das células endoteliais e trombose vascular pode levar à necrose de microvasos e isquemia local. As células endoteliais formam uma barreira protectora, cujo desaparecimento leva à exposição das outras camadas do vaso. As células do tecido conjuntivo contactaram com um ambiente diferente podendo se traduzir por uma ativação dos fibroblastos e sua transformação em miofibroblastos. (Delanian & Lefaix, 2004; Lefaix & Daburon, 1998).

A fase constitutiva organizada é definida pela atividade fibroblástica anormal e uma desorganização da matriz extracelular. (Lyons & Ghazali, 2008). Existe uma "manta de retalhos" que consiste em zonas de fibrose ativa induzida por radiação com numerosos fibroblastos ativos banhados em uma matriz extracelular desorganizada mas também áreas de baixa densidade celular em uma matriz extracelular densa (Delanian & Lefaix, 2004; Lefaix & Daburon, 1998).

Delanian e Lefaix concluíram que, no final dessa fase, "as lesões combinadas das células endoteliais (EC) e células de tecido conjuntivo, amplificadas pela ação de citocinas, geram o estado permanente do processo fibroatrofórico induzido por radiação (RIF)" (S.Delanian & Lefaix, 2004).

Finalmente, a fase final, a fase fibroatrofílica tardia, é explicada pela remodelação óssea que resulta em tecido frágil. Essa fragilidade tecidual pode ser explicada pela própria composição do tecido néo-formado. Comparando a um tecido hígido, que não tenha recebido qualquer irradiação, observa-se uma diminuição dos fibroblastos, restando apenas alguns, e pela substituição deles por miofibroblastes, uma vascularização diminuída e finalmente uma matriz extracelular densa e desorganizada (ver Fig. 19). Essas zonas de remodelação são áreas de cicatrização que podem sofrer reativação inflamatória sob o impulso de um trauma, seja ele físico ou químico.(Delanian & Lefaix, 2004; Lefaix & Daburon, 1998).

A teoria de Delanian é, portanto, baseada em um desequilíbrio entre a síntese e a degradação do tecido ósseo irradiado. Em 2004, ele propôs um tratamento com PENTOCLO (Pentoxifilina/Tocoferol/Clodronato) para a fase pré-fibrótica inicial (Delanian & Lefaix, 2004).

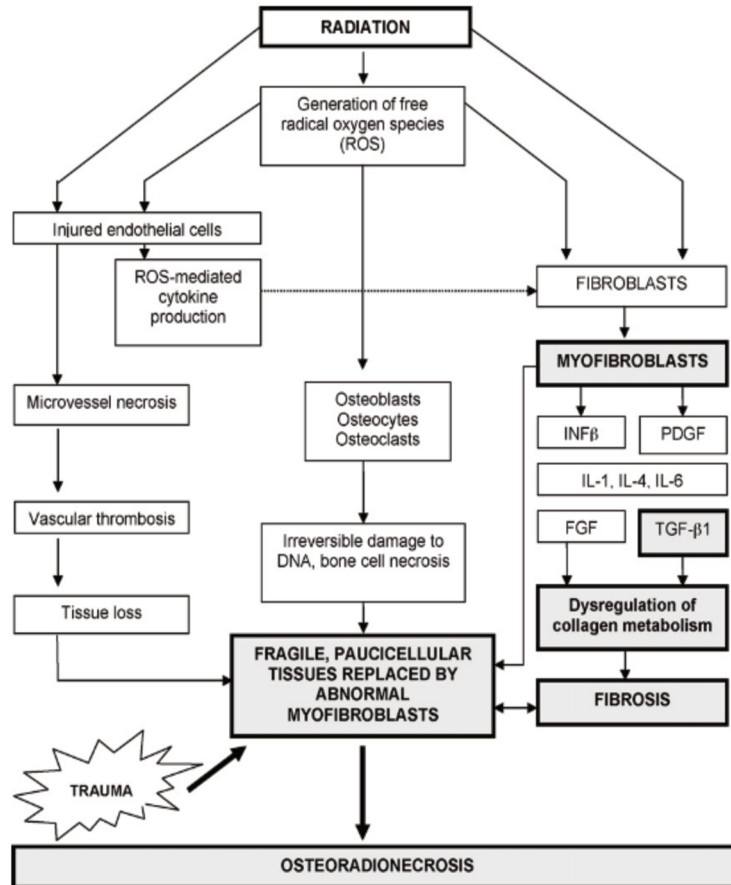


Figura 19 : Teoria Fibroatrofórica induzida por radiação. (Lyons & Ghazali, 2008).

4. Fatores de risco

4.1. Próprio ao tumor

“A localização e o estágio do tumor são importantes fatores de risco para a doença, sendo que os tumores de amídalas, laringe, assoalho da boca, orofaringe e tumores com estádios mais avançados foram associados a maior risco de osteorradiationecrose.” (Conduto, 2010). Os tumores primários localizadas na zona da cavidade oral ou do orofaringe são tumores que, em grande probabilidade, vão levar à osteorradiationecrose dos maxilares (Suryawanshi *e al.*, 2014). Como pode se ver na tabela 1, e de acordo com o estudo de Sathasivam (Sathasivam *e al.*, 2018), os tumores bucais e do orofaríngeo são os mais frequentes, com 81,4% enquanto as tumores nasofaríngeos e laringofaríngeos representam 15,3%.

Entre todos os tipos de cancro, o cancro que tem mais propensão de aumentar a ocorrência da ORN é o carcinoma espinocelular cujo risco cresce com o estágio do carcinoma (Suryawanshi *et al.*, 2014).

De acordo com a dimensão e a proximidade do tumor com estruturas anatómicas, como o osso ou as glândulas salivares como as glândulas parótidas, os riscos de aparição de ORN irão aumentar (Piret & Deneufbourg, 2002).

A ORN da região posterior da mandíbula (Manzano *et al.*, 2019), devido a sua constituição compacta e densa, (Nadella, Kodali, Guttikonda, & Jonnalagadda, 2015) é mais frequente do que da maxila. O osso da mandíbula tem um teor mineral superior ao do osso maxilar e, em consequência, absorve e difunde mais radiações durante a radioterapia, mas têm também na sua composição maior proporção de osso cortical, menos vascularizado. (Sathasivam *et al.*, 2018).

Tabela 1: Distribuição das variáveis nos pacientes com ou sem osteorradionecrose relacionados aos fatores de riscos de localização e do estágio do tumor primário. Adaptação da tabela “Distribuição das variáveis entre os pacientes que não desenvolveram osteorradionecrose da mandíbula (sem osteorradionecrose da mandíbula) e aqueles que desenvolveram osteorradionecrose da mandíbula.” (Pearson’s chi-square test, ORNM: osteorradionecrose da mandíbula), (Sathasivam *et al.*, 2018).

Variáveis	Todos os casos em estudo (n=325)	Pacientes sem ORNM (n=266)	Pacientes com ORNM (n=59)	P. valor
local do tumor primário				<.0001 ^b
Oral e orofaringe	59,1%	54,1%	1,4%	
Nasofaringe e larigofaringe	17,5%	18,0%	15,3%	
Laringe	20,3%	24,4%	1,7%	
Outros sítios	3,1%	3,4%	1,7%	
Estágios do tumor				.425 ^b
I	13,5%	14,7%	8,5%	
II	34,8%	35,0%	33,9%	
III	29,8%	28,2%	37,3%	
IV	21,8%	22,2%	20,3%	

sem ORNM: sem osteorradionecrose da mandíbula ; com ORNM : com osteorradionecrose da mandíbula

4.2. Próprio ao tratamento

De acordo com os estudos, foram identificados fatores de risco diretamente associados aos tratamentos. O tratamento personalizado prescrito ao paciente pode ser apenas a radioterapia, ou com uma cirurgia pré-radioterápica, ou uma combinação de radioterapia externa e braquiterapia.

Parâmetros como a dose total de radiação recebida, a duração do tratamento oncológico, a dimensão ou volume do campo de irradiação devem ser avaliados e tidos em conta para o risco de ORN (Berger & Bensadoun, 2010). Uma dose de radiação elevada representará um fator de risco muito elevado. Como já foi dito mais acima, valores superiores a 60 Gy durante a radioterapia vão conduzir a um aumento do risco de ORN (Pointreau *e al.*, 2016).

É igualmente importante considerar o volume de tecidos alcançados, o campo de irradiação. Quanto maior o campo de irradiação, maior será a probabilidade de irradiação de tecidos saudáveis e o risco de causar ORN a longo prazo (Drill *e al.*, 2016; Sathasivam *e al.*, 2018).

A cirurgia antes do tratamento radioterápico é um fator de risco substancial. A cirurgia é realizada pouco antes da radioterapia, portanto o osso não está perfeitamente curado antes da irradiação.

De acordo com Hans P. Sathasivam, "Qualquer dano ósseo, cirúrgico ou não, que não tenha cicatrizado completamente antes da radioterapia, pode predispor o paciente para o desenvolvimento do ORN" (Sathasivam *e al.*, 2018). Este autor demonstrou que a combinação de cirurgia com radioterapia, leva a que 50,8% dos pacientes apresentam ORN contra 32,2% se combina a cirurgia /radioterapia /quimioterapia (tabela 2).

Tabela 2: Efeitos dos fatores de riscos relacionados ao tratamento geral na aparição da ORN. Adaptação da tabela "Distribuição das variáveis entre os pacientes que não desenvolveram osteorradioneecrose da mandíbula (sem osteorradioneecrose da mandíbula) e aqueles que desenvolveram osteorradioneecrose da mandíbula. Fatores de riscos relacionados ao tratamento geral (b Pearson's chi-square test). ORNM: osteorradioneecrose da mandíbula (Sathasivam *e al.*, 2018).

Variáveis	Todos os casos em estudo (n=325)	Pacientes sem ORNM (n=266)	Pacientes com ORNM (n=59)	P. valor
Tratamento geral				<.0001 ^b
Apenas cirurgia	12,3%	15,0%	0%	
Cirurgia com radioterapia	43,7%	42,1%	50,8%	
Cirurgia com quimioterapia	16,6%	13,2%	32,2%	
Apenas quimioterapia	17,5%	18,0%	15,3%	
Apenas radioterapia	9,8%	11,7%	1,7%	

4.3. Próprio ao paciente

Existem fatores de risco próprio ao paciente para a ORN, que condicionam o sucesso do tratamento, mas também há fatores que ele não pode controlar e que não são modificáveis como o sexo, a idade e a raça. Na verdade, é importante de saber que há uma incidência mais elevada da ORN no sexo masculino (M:F=1,6:1), mais frequente em pacientes idosos e em indivíduos de raça branca (Suryawanshi *e al.*, 2014). Segundo Kunt *e al.*, a preponderância do sexo masculino pode ser explicado pelo seu consumo mais elevado de nicotina (Kuhnt *e al.*, 2016).

"Muitos pacientes não tinham sido atendidos por um dentista devidamente treinado antes da radioterapia e, portanto, nenhum mapeamento detalhado do estado dentário e periodontal desses pacientes havia sido realizado» (Sathasivam *e al.*, 2018). Hoje em dia é fortemente recomendado que o paciente consulta um médico-dentista, a fim de realizar uma avaliação cuidadosa da sua cavidade bucal antes de qualquer tratamento de radioterapia. O médico-dentista realizará um check-up que incluirá tratamentos de cárie, incluindo descamação, endodontia, e, se necessário, extração de dentes com destruição excessiva, incluindo lesões de furcas. Para além dos tratamentos necessários, é imprescindível que o médico-dentista planeie uma possível reabilitação protética adaptada (Pointreau *e al.*, 2016).

Estas precauções são indispensáveis porque está demonstrado que "Um dos, mais importantes fatores de risco para osteorradionecrose são as doenças periodontais e as extrações dentárias efetuadas pouco antes, durante ou após a radioterapia" (Conduto, 2010).

A falta de higiene oral, os abscessos dentoalveolares, as próteses dentárias mal ajustadas em áreas irradiadas, o consumo de álcool, de tabaco ou ambos e comorbilidades são também factores de risco para a ORN.

Os hábitos sociais como o tabaco e o abuso de álcool são fatores preponderante. O tabaco contém substâncias, que são capazes de interferir com as condições necessárias para a cicatrização de feridas, aumentando o comprometimento dos tecidos pré-existentes (Rivero, Shamji, & Kolokythas, 2017).

A *diabetes mellitus* tipo 2 descontrolada, patologias cardiovasculares como a hipertensão, dislipidemias, patologias do sistema imunitário são também fatores de riscos nas áreas irradiadas para ORN.

Uma alimentação saudável também conta, uma pessoa que está desnutrida como uma pessoa com um alto índice corporal aumenta a probabilidade de aparecer a ORN (Suryawanshi *et al.*, 2014).

A tabela 3 indica a importância dos seus fatores e a importância de uma informação assertiva ao doente de ORN (Sathasivam *et al.*, 2018).

Tabela 3 : Importância dos Fatores de risco relacionados aos hábitos, comorbidades médicas e tratamento na aparição da ORN. Adaptação da tabela “Distribuição das variáveis entre os pacientes que não desenvolveram osteorradionecrose da mandíbula (sem osteorradionecrose da mandíbula) e aqueles que desenvolveram osteorradionecrose da mandíbula. Fatores de risco relacionados aos hábitos, comorbidades médicas e tratamento (^b Pearson’s chi-square test) (Sathasivam *et al.*, 2018).

Variáveis	Todos os casos em estudo (n=325)	Pacientes sem ORNM (n=266)	Pacientes com ORNM (n=59)	P.valor
Status do tabagismo				<.0001 ^b
Não fumar no último acompanhamento	70,2%	76,3%	42,4%	
Ainda a fumar no último seguimento	29,8%	23,7%	57,6%	
Estado do consumo de álcool				.982 ^b
Não consumir bebidas alcoólicas no último acompanhamento	19,4%	19,5%	18,6%	
Ainda a consumir bebidas alcoólicas no último seguimento	80,6%	80,5%	81,4%	
Comorbidades médicas				.013 ^b
Sem hipertensão arterial	60,9%	64,3%	45,8%	
Hipertensão Arterial	39,1%	35,7%	54,2%	
Sem hipercolesterolemia	65,5%	69,2%	49,2%	.006 ^b
Hipercolesterolemia	34,5%	30,8%	50,8%	
Sem diabetes metillus tipo 2	87,4%	91,0%	71,2%	<.0001 ^b
Diabetes metillus tipo 2	2,6%	9,0%	28,8%	
Cirurgia dentoalveolar				<.0001 ^b
Sem cirurgia dentoalveolar	60,3%	53,4%	91,5%	
	39,7%	46,6%	8,5%	

IV. **Diagnostico da osteoradionecrose na cavidade oral**

1. **Diagnostico**

A osteoradionecrose mandibular é considerada uma das complicações mais relevante após tratamento radioterápico de um paciente com cancro da cabeça e do pescoço. A ORN é uma necrose óssea isquémica, e?? de partes moles que pode evoluir independentemente de qualquer outro tumor primário ou dum recidivante. Diante da gravidade da ORN, é importante que o médico-dentista, seja atento ao aparecimento de possíveis sinais clínicos índice de sua progressão (Rice *e al.*, 2015).

1.1. **Diagnostico clínico**

Como a manifestação da ORN decorre meses ou anos após a radioterapia, o paciente deve ser seguido regularmente pelo médico-dentista conhecedor de seus sinais. Um dos primeiros sinais sugestivos é a dor severa que muitas vezes é persistente em fase da medicação, mas segundo Igor-Figueiredo Pereira (2018), “Inicialmente, a ORN pode aparecer como alterações ósseas assintomáticas, com diminuição da densidade óssea na região irradiada, retardo na cicatrização e destruição do osso cortical.” (Pereira *e al.*, 2018). Berger *e al* mencionam também alterações macroscópicas: "um corte ósseo com contornos irregulares e um fundo acinzentado, revelando um osso branco-amarelado de consistência variável" (Berger & Bensadoun, 2010; Rice *e al.*, 2015). Outros sintomas incluem trismo, halitose, mas também o aparecimento de supuração, impactação alimentar, disgeusia na área exposta (Chronopoulos *e al.*, 2018). Num estágio mais avançado, a ORN pode causar fistulas de localização intra-orais ou extra-orais, fraturas patológicas da mandíbula e, finalmente, infecções localizadas ou sistêmicas. A gravidade da ORN dependerá não só do tempo do inicio da doença, se diagnosticada, mas também de seu tratamento e da resposta do paciente ao tratamento (Berger & Bensadoun, 2010; Chronopoulos *e al.*, 2018) Através da observação clínica do paciente, o médico-dentista disponha da classificação Epstein apresentada na Tabela 4. (Rice *e al.*, 2015) relativa a gravidade e evolução da doença.

1.1.1. Exemplos de diagnóstico:

O paciente, homem ex-fumador de 69 anos foi diagnosticado com cancro faríngeo e foi tratado com uma combinação de radioterapia e quimioterapia. O paciente relata dor intensa e uma ferida não cicatrizante no maxilar inferior esquerdo durante a anamnese.

No exame clínico, o médico-dentista constata (ver Fig. 20)

- Um osso necrótico exposto ao nível do maxilar inferior esquerdo
- Presença de inflamação
- Inchaço e hipostesia do nervo alveolar inferior

A. Chronopoulos *et al.*, apresenta-nos um caso de ORN

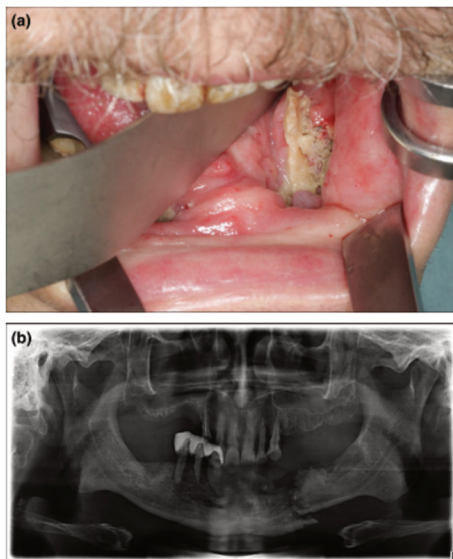


Figura 20: Caso de ORN, exame clínico e radiográfico (Chronopoulos *et al.*, 2018)

O médico-dentista diagnosticou bem a osteorradionecrose da mandíbula (Chronopoulos *et al.*, 2018). Nós podemos ver que o paciente apresenta fatores de risco, a localização do tumor primária na faringe, tratamento com uma combinação de radioterapia e de quimioterapia, ex-fumador que foram capazes de acrescentar a ocorrência da ORN.

1.2. Diagnóstico radiográfico

Além do diagnóstico clínico, é sempre preferível apoiar-se em exames de imagiologia como por exemplo ortopantomografia, tomografia computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN), doppler ultrassonográfico, cintilografia.

Estes exames radiológicos adicionais confirmam o diagnóstico clínico, mas também fornecem mais detalhes sobre a extensão da lesão óssea.

- A ortopantomografia é um exame convencional muito utilizado. Na imagem radiográfica, é possível identificar, uma rádio-transparência indefinida, uma ausência de demarcação esclerótica, que circunda a zona necrótica. Existem áreas radiopacas possíveis que podem ser identificadas quando há sequestro ósseo (Chronopoulos *e al.*, 2018; Conduto, 2010).
- A tomografia computadorizada (TAC) é a técnica de escolha porque é mais preciso. Permite visualizar os danos ósseos, e planejar o plano de tratamento em cirurgia (Chronopoulos *e al.*, 2018; Conduto, 2010).



Figura 21: ORN da mandíbula esquerda. A: ortopantomografia, B: Tomografia computadorizada em corte transversal axial. (Pointreau *e al.*, 2016).

Segundo Conduto *e al.*, para que as lesões radiológicas apareçam, é necessária uma desmineralização óssea entre 12 e 30%. O objetivo do exame radiográfico é detectar uma possível área osteolítica indefinida, perda de densidade, cortical destruída, presença de sequestro ósseo (Chronopoulos *e al.*, 2018; Conduto, 2010)

1.3. Diagnóstico anatomopatológico

As biopsias do tecido danificado são um bom meio de diagnóstico complementar. Eles podem ajudar a confirmar o diagnóstico feito pelo médico-dentista e descartar a presença ou a reparação de tumor. Graças às biopsias, o laboratório pode determinar com uma grande precisão o tipo de cancro, o grau de severidade do tumor, mas Camila Lopes Cardoso *e al.* concluem “ Os aspetos histopatológicos do ORN, não permite um

diagnóstico conclusivo, enfatizando a necessidade de um relato clínico detalhado e da expertise dos clínicos” (Cardoso *et al.*, 2018)

No caso de pacientes diagnosticados com ORN, as cortes histológicas revelarão a presença de osso necrótico, áreas visíveis de osteólise, atividade osteoclástica sustentada, presença de leucócitos e neutrófilos (sinais de inflamação) e finalmente hiperemia e trombose explicando a alteração do sistema vascular (Cardoso *et al.*, 2018).

2. Classificação dos Estádios de osteoradionecrose

Para auxiliar no diagnóstico, muitos autores propuseram classificá-las a partir de critérios clínicos, exames radiológicos, resposta ao tratamento terapêutico. Na tabela 4, é proposto 3 exemplos de classificação, elas são usadas para determinar o nível de gravidade. Uma classificação segundo Robert E. Marx baseada na resposta da ORN ao tratamento com oxigênio hiperbárico (HBO). Epstein *et al.* propõem outro tipo de classificação que repousa sobre a evolução da doença, se clinicamente a ORN esta resolvida, crônica, com ou sem progressão. Por fim, a classificação de Notani *et al.* mais recente (2003) que toma em conta os critérios dos achados clínicos e radiológicos, em comparação com as anteriores.

Tabela 4: Sistemas de classificação de osteorradionecrose, adaptação (Chronopoulos *et al.*, 2018; Rice *et al.*, 2015).

Autor	Estádios	Base dos estádios	Descrição
Marx 1983	3	Resposta à terapia HBO	<u>Estádio I:</u> Osso alveolar exposto sem fratura patológica, que responde à terapia HBO <u>Estádio II:</u> A doença não responde à terapia HBO e requer sequestrectomia <u>Estádio III:</u> Dano ósseo de espessura total ou fratura patológica, geralmente requer ressecção completa e reconstrução com tecido livre.
Epstein <i>et al.</i> 1987	3	Evolução da doença	<u>Estádio I:</u> Resolvida, curada Ia: Sem fratura patológica Ib: Fratura patológica <u>Estádio II:</u> Crônica, persistente, não progressiva IIa: Sem fratura patológica IIb: Fratura patológica <u>Estádio 3:</u> Ativa, progressiva IIIa: Sem fratura patológica IIIb: Fratura patológica

Notani <i>e al.</i> 2003	3	Baseado em imagens e achados clínicos	<u>Estádio I:</u> ORN confinada ao osso alveolar <u>Estádio II:</u> ORN limitada ao osso alveolar e/ou à mandíbula acima do nível do canal mandibular <u>Estádio III:</u> ORN estendida para mandíbula abaixo do nível do canal mandibular com fistula cutânea ORN ou fratura patológica
--------------------------	---	---------------------------------------	--

Na Fig 22 são apresentados 3 estádios definidos pela classificação de Notani *e al.*: (Rice *e al.*, 2015).

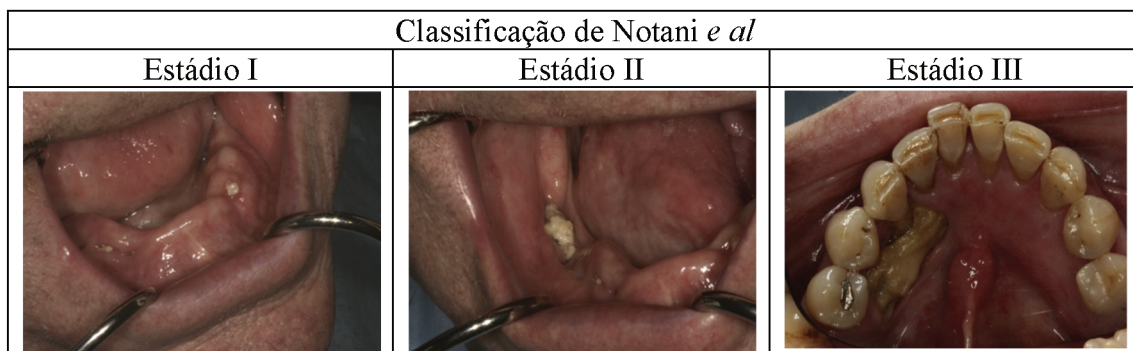


Figura 22: Exemplo clínico da classificação de Notani *e al.*: (Rice *e al.*, 2015).

3. Os tratamentos da osteoradionecrose

A osteoradionecrose pode ser uma doença devastadora e que tem um “tratamento multidisciplinar, com oncologistas, cirurgiões e médicos dentistas/estomatologistas” (Monteiro, 2005). Atualmente, existem diversas abordagens terapêuticas, tanto conservadoras quanto não conservadoras. As chamadas opções terapêuticas conservadoras são, por exemplo, um conjunto de medidas preventivas ou de tratamento com medicamentos. Os médicos também podem utilizar várias opções não conservadoras como realizar procedimentos cirúrgicos. Não existe um plano de tratamento único para qualquer ORN, pelo que o tratamento deve ser ajustado de acordo com a gravidade da doença.

3.1. Os tratamentos conservadores

Os tratamentos conservadores concernam a melhoria da higiene oral, a utilização de antibióticos, o uso de desbridamento cirúrgico mínimo, a aplicação da terapia hiperbárica de oxigênio, e a suplementação de medicamentos, a pentoxifilina, o tocoferol (Rivero *e al.*, 2017).

Um dos primeiros cuidados é fazer compreender ao paciente diagnosticado com ORN o impacto dos fatores agravantes, como o tabagismo e o consumo de álcool, verificar o controle do diabetes, e a adaptação das próteses não adaptadas que provocam traumatismos. S. Delanian também especifica a necessidade de iniciar o tratamento com a prescrição de analgésicos e uma dieta líquida e de usar um colutório bucal associado do bicarbonatos 14% antissépticos e do antifúngico diariamente (Delanian & Lefaix, 2002). Hoje, E. Drill aconselha no seu artigo (2016), a utilização de colutório de clorexidina a 0,12%. Uma das medidas medicamentosas mais comumente utilizadas é a aplicação tópica ou sistêmica de antibióticos, geralmente a combinação mais prescritas é amoxicilina/ácido clavulânico, o clindamicina no caso de alergia a penicilina (Drill *e al.*, 2016).

A implementação de todas as suas medidas visa, sobretudo, a controlar e a reduzir a infecção (Hanna *e al.*, 2017). Tendo em conta a classificação de Notani e al (tabela 4), L. Hwang esclarece que a prescrição de antibióticos e a otimização da higiene oral só foram indicadas para o tratamento das ORN assintomáticas ou ao estágio 1 e 2 (Hwang, Chang, Tai, & Su, 2019).

3.1.1. PENTOCLO

A fibroatrofia óssea induzida por radiação, levou a que Delanian implementou um tratamento com o PENTOCLO, combinação de pentoxifilina, tocoferol e clodronato. A Pentoxifilina (PTX) é um derivado da metilxantina usado no tratamento de doenças vasculares (Delanian & Lefaix, 2004, 2002). Em resposta à Pentoxifinila, ocorre uma dilatação vascular, uma aumento da flexibilidade das membranas eritrocitárias promovendo um melhor fluxo sanguíneo (Rivero *e al.*, 2017) favorecendo a oxigenação dos tecidos e ocasionalmente a inibição da fibrose.

O Tocoferol tem um papel protetor para as membranas celulares, é um antioxidante que aprisiona os radicais livres (Raggio & Winters, 2018). O Clodronato é um bisfosfonato de primeira geração. O seu principal papel é de diminuir a reabsorção óssea, reduzindo a atividade osteoclástica e ativação da osteoblástica. (Raggio & Winters, 2018). Este tratamento é eficaz, bem tolerado para ORNs refratárias (Lyons & Ghazali, 2008; Raggio & Winters, 2018). O PENTOCLO promete resultados muito promissores, mas ainda não foi comprovado por ensaios clínicos randomizados (Delanian & Lefaix, 2004).

3.1.2. Oxigenoterapia hiperbárica

O tratamento de oxigenação hiperbárica é uma resposta à teoria hipóxico-hipovascular-hipocelular (H3) de Marx. O paciente é posicionado numa sala onde ele vai respirar oxigénio com uma de pressão a 1,5 atmosferas ou mais (Hwang *e al.*, 2019).

De facto, o seu objetivo é de facilitar a cicatrização, aumentando o aporte de oxigénio para os tecidos hipóxicos. Além disso, o aumento da pressão parcial de O₂ (PO₂) facilita a angiogénese, a proliferação dos fibroblastos, a formação de colagénio e a regeneração óssea (Conduta, 2010; Hanna *e al.*, 2017). No entanto, Marx concluiu que este tratamento, só por si, não cura totalmente a ORN. Por isso, propôs em 1983 um protocolo misto que combina a oxigenação hiperbárica com a cirurgia. Contudo, a oxigenoterapia hiperbárica é alvo de muita controvérsia e muitos profissionais se recusam a utilizá-la (Hanna *e al.*, 2017).

3.2. Os tratamentos não conservadores

As cirurgias estão indicadas na osteoradionecrose refratária ou avançada com fraturas frequentes ou em fístulas (Hwang *e al.*, 2019). Geralmente os tipos de cirurgia envolvidos são sequestrectomia, ressecção segmentar, saucerização e reconstrução de retalho livre (Rivero *e al.*, 2017). Os tratamentos cirúrgicos destinam-se a esgotar os tecidos necróticos e a melhorar a vascularização para promover a cicatrização. Após a remoção total dos tecidos desvitalizados, o cirurgião maxilofacial prepara a área para uma possível cirurgia de reconstrução.

Se a ressecção do osso mandibular for muito extensa, será mutilante e, inversamente, se muito restrita, deixará uma oportunidade de recorrência, (Raggio & Winters, 2018).

Durante o procedimento cirúrgico, as amostras prelevadas de tecidos são enviadas para análise laboratorial permitindo excluir o diagnóstico de recorrência tumoral.

A reconstrução da mandíbula segue o desbridamento. É necessário cobrir a área tratada com um tecido bem vascularizado de uma área distante da área irradiada. A mandibulectomia marginal permite a ressecção óssea, preservando a parte inferior da mandíbula. Quanto à mandibulectomia total, ela é realizada quando há dano ósseo significativo, a ressecção é seguida pela reconstrução do osso mandibular (Raggio & Winters, 2018).

A reconstrução pode ser feita com o uso de enxertos ósseos autógenos, retalhos regionais e transferência de tecido livre (Hwang *e al.*, 2019), como os retalhos ósseos osteomiocutâneos extrato da fíbula. Mas é também possível usar enxertos originário de regiões escapulares, dos cristais ilíacos e do osso radial do antebraço. "O retalho da fíbula é a primeira escolha devido à qualidade e quantidade do osso" comparado ao retalho radial que é mais limitado em tamanho (Rice *e al.*, 2015)

Existe uma técnica com uma combinação de dois tipos de retalhos livres. Um retalho da fíbula para reconstruir morfológicamente o osso e um retalho ântero-lateral da coxa para fornecer cobertura externa da pele. A opção cirúrgica de desbridamento seguida de reconstrução é uma das opções terapêuticas mais viáveis com resultados satisfatórios (Conduta, 2010; Raggio & Winters, 2018).

Alguns autores propõem esquemas ou algoritmos para tentar orientar os médicos durante o caminho de cuidados (ver Fig. 23) (Rice *e al.*, 2015).

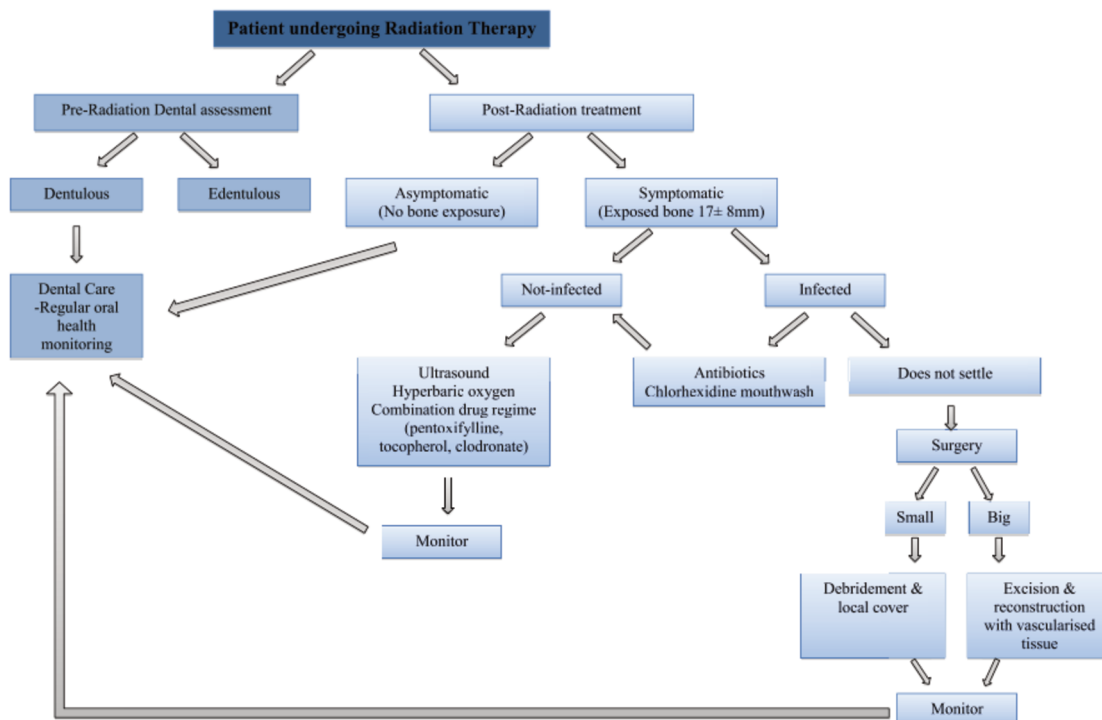


Figura 23: Algoritmo para paciente em radioterapia (Rice *et al.*, 2015).

4. Prevenção e cuidados

Rice *et al.*, (2015) "The management of Osteoradionecrosis of the jaws", propõem um algoritmo, um processo para ajudar o medico a diagnosticar e a escolher às opções terapêuticas para as pessoas submetido a um tratamento com radioterapia:

Este esquema na figura 23 demonstra a importância dos atos de cuidados antes da radioterapia.

Antes da radioterapia, o oncologista deve aconselhar o paciente sobre a importância de consultar um cirurgião-dentista para verificar a saúde bucal e tratar tudo que pode prejudicar o futuro tratamento. O dentista deve realizar um check-up total, proceder a uma desbaratização, verificar a presença de cárie, de doença periodontal e necessidade de desvitalizar ou extrair dentes (Hwang *et al.*, 2019). L.Hwang *et al* alertam-nos sobre a importância de realizar os procedimentos clínicos o mais atraumático que possível. Eles recomendam de prosseguir extrações não realmente indicadas, a extração de mais de 5 dentes teria um impacto sobre a ocorrência da ORN (Hwang *et al.*, 2019).

Mas o médico-dentista deve sempre ter em mente que a realização das extrações antes da radioterapia pode ser mais seguro mesmo com o risco de avulsão traumática do que realizar uma extração após a terapia (Wang, Liu, Chao, Chen, & Hu, 2017). Como já mencionado nos fatores de riscos (no parágrafo, III.4.3), um estilo de vida saudável favorece o sucesso do tratamento. É imperativo que o paciente cesse todo o consumo de álcool e tabaco (Pointreau *et al.*, 2016). Os profissionais devem garantir que os pacientes mantenham uma boa higiene oral, explicando novamente as regras de escovagem se esta for deficiente. Por fim, é absolutamente essencial que exista uma colaboração entre todos os prestadores de cuidados. Mas também entre estes e o doente é de grande importância a adesão do paciente ao tratamento antes, durante, após a radioterapia e durante o tratamento da ORN, para aumentar a eficiência do tratamento.

Se uma operação for recomendada, ela deve ser realizada o mais cedo que possível para minimizar os danos ósseos. Se a cirurgia é realizada pós-radioterapia, Rice *et al.* recomendam o uso de antibióticos de amplo espectro (Rice *et al.*, 2015).

Conclusão

A osteorradionecrose pode ser considerada como uma das complicações mais relevantes dos tratamentos com radioterapia. A descoberta deste tipo de seqüela é uma nova prova para o paciente, mas também para sua família.

Existem muitos artigos sobre ORN na comunidade científica que permitiram elaborar teorias, mesmo se controversas, sobre a sua patogênese, e fazer evoluir as terapias propostas.

Os médicos-dentistas têm um papel importante ao longo do plano de tratamento, eles podem influenciar de maneira positiva a recuperação do paciente depois do seu tratamento oncológico.

Antes da radioterapia, a função do médico-dentista tornou-se mais pronunciada sobre a prevenção. Os atos orientam-se sobre um check-up geral da boca, realização dos atos necessários, destaratação, restauração, endodontia, extrações, reforço da saúde oral. Mas também o médico-dentista deveria aconselhar o paciente para que melhore o seu estilo de vida, cesse o consumo do tabaco e/ou de álcool, controle o índice de massa corporal, controle da diabetes, e ter uma higiene oral rigorosa.

Depois da radioterapia, o médico-dentista deve conhecer os protocolos pois irradiação, evitar tanto quanto possível os atos traumáticos como as extrações e também deve ser capaz de diagnosticar o mais cedo que possível a ORN.

Os numerosos casos de osteorradionecrose mostram-nos uma aparição e uma evolução única para cada paciente. Hoje em dia existem muitos tipos de terapias disponíveis para os pacientes. Segundo o grau de gravidade da ORN, o médico-dentista vai adaptar a sua terapêutica. Será prescrito um plano de tratamento dito conservadores com a utilização de medicação, pequenas cirurgias, aplicação da terapia hiperbárica no caso de ORN não grave, os primeiros estádios da classificação de Notani *et al.* Pelo contrário, no caso de ORN severa com a presença de fístula ou de fratura, vai ser recomendado uma terapêutica a base de cirurgia com desbridamento, remoção dos tecidos desvitalizados, seguido de reconstrução.

Com desenvolvimentos na área médica, na engenharia, mas também com uma boa formação dos profissionais de saúde, é possível prevenir a ocorrência de ORN e, em caso de aparição, tratar de forma rápida, adequada e otimizada.

Bibliografia

- Allen, M. R., & Burr, D. B. (2019). Bone Growth, Modeling, and Remodeling. *Basic and Applied Bone Biology*, 85–100. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813259-3.00005-1>
- Bellido, T., Plotkin, L. I., & Bruzzaniti, A. (2019). Bone Cells, *Basic and*, 37–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00002-2>
- Berger, A., & Bensadoun, R. J. (2010). Dose de tolérance des tissus sains: la mandibule. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4–5), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.03.011>
- Bras, J., de Jonge, H. K. T., & van Merkesteyn, J. P. R. (1990). Osteoradionecrosis of the mandible: Pathogenesis. *American Journal of Otolaryngology--Head and Neck Medicine and Surgery*, 11(4), 244–250. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90084-9)
- Cardoso, C. L., De Antoni, C. C., Matsumoto, M. A., Da Silva, A. A., Santiago J nior, J. F., Sassi, L. M., & Curi, M. M. (2018a). Osteoradionecrosis, Osteomyelitis, and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Comparative Histopathological Study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(3), e170–e171. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.681>
- Charrier, J.-B., & Creuzet, S. (2007). Embryologie de la face et dysplasies otomandibulaires. *Orthod Fr*, (<http://www.orthodfr.org/> or). <https://doi.org/10.1051/orthodfr>
- Chen, G., Deng, C., & Li, Y. P. (2012). TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *International Journal of Biological Sciences*, 8(2), 272–288. <https://doi.org/10.7150/ijbs.2929>
- Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*, 68(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>
- Clarke, B. (2008). Normal Bone Anatomy and Physiology The Skeleton. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 131–139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
- Conduto, J. et al. (2010). “Osteorradionecrose em face : fisiopatologia , diagnóstico e tratamento.” *Rev. Bras. Cir. Pl st.*, 25(2), 381–387.
- Corr, A., Smith, J., & Baldock, P. (2017). Neuronal Control of Bone Remodeling. *Toxicologic Pathology*, 45(7), 894–903. <https://doi.org/10.1177/0192623317738708>
- CUF Instituto de Oncologia. (2017). O que   o cancro? Retrieved from <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/o-que-e-o-cancro>

- Delanian, & Lefaix, J. L. (2004). The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*, 73(2), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>
- Delanian, S., & Lefaix, J. L. (2002b). Radionécrose de l'os mature: Connaissance physiopathologique récente motrice d'une thérapeutique médicale innovante. *Cancer/Radiotherapie*, 6(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(01\)00142-1](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(01)00142-1)
- Drill, E., Riedel, E., Estilo, C. L., Randazzo, J., Kadempour, A., Lee, N. Y., Sax, A. Z. (2016). The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncology*, 64, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.11.015>
- Fondation arc pour la recherche sur le cancer. (2019). Radiothérapie : quelles sont les différentes techniques utilisées ? Retrieved from <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/radiotherapie/differentes-techniques-utilisees>
- Fondation contre le cancer. (2019). Radiothérapie externe Comment se déroule ce par l' image La radiothérapie stéréotaxique Technique qui couple un scanner et un accélérateur. Retrieved from <https://www.cancer.be/le-cancer/traitements/radiotherapie/radioth-rapie-externe>
- Frisdal, A., & A Trainor, P. (2014). Development and evolution of the Pharyngeal Apparatus, 7(2), 233–236. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.182.doi>
- G.Touré, J.-P. Meningaud, J.-C. B. (2004). Fractures de la mandibule. *EMC-Dentosterie*, 1, 228–243. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2004.05.001>
- Garg, P., Mazur, M. M., Buck, A. C., Wandtke, M. E., Liu, J., & Ebraheim, N. A. (2017). Prospective Review of Mesenchymal Stem Cells Differentiation into Osteoblasts. *Orthopaedic Surgery*, 9(1), 13–19. <https://doi.org/10.1111/os.12304>
- Hanna, G. J., Sultan, A., Chau, N., Rabinowits, G., Woo, S., Marty, F. M., ... Tishler, R. B. (2017). The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *The Oncologist*, 22(11), 1413–1413. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0298erratum>
- Hwang, L. A., Chang, C., Tai, W., & Su, W. (2019). Current Management of Osteoradionecrosis of Jaw in Head and Neck Cancer Theories and Pathophysiologies, 3(123), 92–98. <https://doi.org/10.6696/IJHNS.201906>
- Instituto nacional de câncer. (n.d.). Perguntas frequentes. Retrieved from <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-radioterapia>
- Kristensen, H. B., Andersen, T. L., Marcussen, N., Rolighed, L., & Delaisse, J. M. (2013). Increased presence of capillaries next to remodeling sites in adult human cancellous bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(3), 574–585. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1760>

- Kuhnt, T., Stang, A., Wienke, A., Vordermark, D., Schweyen, R., & Hey, J. (2016). Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0679-6>
- Lafage-Proust, M.-H., Roche, B., Langer, M., Cleret, D., Vanden Bossche, A., Olivier, T., & Vico, L. (2015). Assessment of bone vascularization and its role in bone remodeling. *BoneKEy Reports*, *4*(May 2014), 1–8. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.29>
- Lefaix, J. L., & Daburon, F. (1998). Diagnosis of acute localized irradiation lesions: Review of the French experimental experience. *Health Physics*, *75*(4), 375–384. <https://doi.org/10.1097/00004032-199810000-00003>
- Lipski, M., Tomaszewska, I. M., Lipska, W., Lis, G. J., & Tomaszewski, K. A. (2013). The mandible and its foramen: Anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. *Folia Morphologica (Poland)*, *72*(4), 285–292. <https://doi.org/10.5603/FM.2013.0048>
- Lyons, A., & Ghazali, N. (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *46*(8), 653–660. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.04.006>
- Maingon, P., Créhange, G., Chamois, J., Khoury, C., & Truc, G. (2011). Radiothérapie avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou : le standard. *Cancer/Radiothérapie*, *15*(6–7), 473–476. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.05.009>
- Manzano, B. R., Santaella, N. G., Oliveira, M. A., Rubira, C. M. F., & Santos, P. S. da S. (2019). Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 21–28. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.1.21>
- Marie, P. (2001). Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste, *17*.
- Marsot, C., Chanson, P., & Borson-Chazot, F. (2018). Os et métabolisme. *Annales d'Endocrinologie*, *79*, S40–S47. [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(18\)31236-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(18)31236-8)
- Marx, R. E. (1983). A New Concept of Its Pathophysiology. *Growth (Lakeland)*, *41*(5), 283–288. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(83\)90294-X](https://doi.org/10.1016/0278-2391(83)90294-X)
- Meyer, I. (1970). Infectious diseases of the jaws. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, *28*(1), 17–26.
- Monteiro, L. et al. (2005). “Osteoradionecrose dos Maxilares.” *Rev. Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, *46*(2), 49–62.
- Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K., & Jonnalagadda, A. (2015). Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, *14*(4), 891–901. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0762-9>

- Neil S. Norton (Creighton University). (2016). *Netter 's Advanced Head and Neck*. Neil S. Norton, PhD (Elsevier H).
- OMS | Rayonnements ionisants, effets sur la santé et mesures de protection. (2016). Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs371/fr/>
- Ottewell, P. D. (2016). The role of osteoblasts in bone metastasis. *Journal of Bone Oncology*, 5(3), 124–127. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2016.03.007>
- Oury, J., & Oury, F. (2018). L'os, un organe pas si inerte. *Medecine/Sciences*, 34(1), 54–62. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183401014>
- Pereira, I. F., Firmino, R. T., Meira, H. C., Vasconcelos, B. C. E., Noronha, V. R. A. S., & Santos, V. R. (2018). Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(6), e633–e638. <https://doi.org/10.4317/medoral.22310>
- Pierce, J. L., Begun, D. L., Westendorf, J. J., & McGee-Lawrence, M. E. (2019). Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow. *Bone*, 118(March), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.019>
- Piret, P., & Deneufbourg, J. M. (2002). L'ostéoradionécrose mandibulaire: épée de damoclès de la radiothérapie cervico-faciale? *Revue médicale de Liège*, 57(6), 393–399.
- Pointreau, Y., Lizée, T., Bensadoun, R. J., Boisselier, P., Racadot, S., Thariat, J., & Graff, P. (2016). Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : glandes salivaires et mandibule. *Cancer/Radiotherapie*, 20(6–7), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.066>
- Prideaux, M., Findlay, D. M., & Atkins, G. J. (2016). Osteocytes: The master cells in bone remodelling. *Current Opinion in Pharmacology*, 28, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.003>
- Qu'est ce que la radiothérapie? (n.d.). Retrieved from <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>
- Raggio, B. S., & Winters, R. (2018). Modern management of osteoradionecrosis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 26(4), 254–259. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000459>
- Raphaël, B., Lebeau, J., & Bettega, G. (2001). Développement et croissance de la mandibule dans son environnement. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*, 46(5), 478–494. [https://doi.org/10.1016/S0294-1260\(01\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S0294-1260(01)00047-4)
- Regaud, C. (1922). Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. *Comptes Rendus Soc Biol*, 87, 629.

- Rice, N., Polyzois, I., Ekanayake, K., Omer, O., & Stassen, L. F. A. (2015). The management of osteoradionecrosis of the jaws - A review. *Surgeon*, *13*(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.003>
- Rivero, J. A., Shamji, O., & Kolokythas, A. (2017). Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *124*(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.004>
- Roberts, W. E., & Hartsfield, J. K. (2004). Bone development and function: Genetic and environmental mechanisms. *Seminars in Orthodontics*, *10*(2), 100–122. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2004.01.001>
- Roeder, E., Matthews, B. G., & Kalajzic, I. (2016). Visual reporters for study of the osteoblast lineage. *Bone*, *92*, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.09.004>
- Safety, E. N. (2013). Les principes de la radiothérapie. Retrieved from <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.XWWGyS0IBQI>
- Saka, B., Wree, A., Anders, L., & Gundlach, K. K. H. (2002). Experimental and comparative study of the blood supply to the mandibular cortex in Göttingen minipigs and in man. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *30*(4), 219–225. <https://doi.org/10.1054/jcms.2002.0305>
- Sathasivam, H. P., Davies, G. R., & Boyd, N. M. (2018). Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head and Neck*, *40*(1), 46–54. <https://doi.org/10.1002/hed.24907>
- Suryawanshi, A., Pawar, V., Singh, M., Dolas, R., Khindria, R., & Kumar, S. N. S. (2014). Maxillofacial osteoradionecrosis. *Journal of Dental Research and Review*, *1*(1), 42. <https://doi.org/10.4103/2348-3172.126171>
- Thomas T., Martin A., L.-P. M.-H. (2008). Physiologie du tissu osseux. *Physiologie Du Tissu Osseux. EMC(Elsevier Masson SAS,Paris), Appareil I(14-002-B-10)*. [https://doi.org/10.1016/S0923-2532\(05\)80182-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2532(05)80182-6)
- Vigneswaran, N., & Williams, M. D. (2014). Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2014.01.001>
- Walsh, J. S. (2018). Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (United Kingdom)*, *36*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.10.006>
- Wang, T.-H., Liu, C.-J., Chao, T.-F., Chen, T.-J., & Hu, Y.-W. (2017). Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head & Neck*, *39*(7), 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hed.24761>