



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TRATAMENTO DA OSTEORADIONECROSE COM TERAPIA
HIPERBÁRICA EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Mariana Bizarro de Andrade Neves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TRATAMENTO DA OSTEORADIONECROSE COM TERAPIA HIPERBÁRICA EM MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Mariana Bizarro de Andrade Neves
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Francisco Salvado

e coorientado por
Prof. Doutor José Grillo Evangelista

Setembro 2015

Agradecimentos

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos ao meu orientador Prof. Doutor Francisco Salvado, pelo seu apoio e disponibilidade, pelos seus conselhos e orientações que foram imprescindíveis na realização deste trabalho. Foi um privilégio ser orientada por um Professor tão sábio e experiente na área de Cirurgia. É sem dúvida uma fonte de inspiração.

Gostaria de agradecer à orientação do Prof. Doutor José Grillo Evangelista que como coorientador mostrou muita dedicação e empenho no trabalho proposto. Esteve sempre disponível para ajudar e aconselhar em tudo o que era necessário. Toda a sua ajuda foi indispensável para este trabalho ir para a frente e a si lhe devo.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e acreditaram em mim. Por terem apostado na minha formação nesta área e por me ensinarem tudo o que sei e o valor do trabalho.

À minha irmã Diana que sempre me animou e encorajou a seguir em frente quando estava mais desanimada.

Aos meus tios que me apoiaram nos momentos mais difíceis ao longo do curso. Sem eles nada disto era possível.

Aos meus amigos e colegas que me acompanharam neste percurso e, fizeram dele uma agradável caminhada, em que partilhamos amizade, experiências e saber.

Resumo

O cancro é uma doença muito comum nos dias de hoje, prevendo-se, segundo a Direção Geral de Saúde, que em 2020 haja perto de 50 000 casos nesse ano em Portugal. Estes dados prendem-se, provavelmente, com os comportamentos de risco, dado que há um crescente desenvolvimento de tratamentos para esta doença. O cancro da cabeça e do pescoço, mais especificamente, pode ter várias abordagens entre elas a radioterapia (RT). Este tratamento apesar de ser eficaz e muitas vezes utilizado pode tardiamente desenvolver complicações no paciente oncológico. Uma das complicações mais severas e de tratamento mais complexo é a Osteoradionecrose (ORN).

A ORN acaba por ser um desafio quer para os Médicos Dentistas e outros profissionais de saúde como para o próprio paciente que experiênciam um conjunto de sinais e sintomas que diminuem drasticamente a sua qualidade de vida. São estes a dor, as fístulas oro cutâneas, a fratura patológica da mandíbula entre outros.

Sendo esta uma doença complexa de difícil definição e conhecimento claro da sua fisiopatologia têm-se desenvolvido vários tratamentos. A aplicação dos mesmos pode ser multimodal ou como tratamento único. São estes, principalmente a cirurgia e a oxigenoterapia hiperbárica (OHB).

A terapia HBO, apesar de não ser uma técnica nova, tem sido amplamente estudada e aplicada em pacientes diagnosticados com ORN. É uma terapia segura, conservadora e com alguma taxa de sucesso. Pode ser administrada como terapia única ou adjuvante juntamente com cirurgia. A justificação da sua aplicação varia consoante o estágio da doença. Apesar de haver vários estudos na área ainda é considerada uma terapia controversa, em parte devido à variação da qualidade dos estudos efetuados. Esta revisão bibliográfica pretende recolher dados acerca da mesma de forma a apurar a sua efetividade no tratamento da ORN no âmbito da Medicina Dentária.

Palavras-chave: doença oncológica; radioterapia; osteoradionecrose; oxigenoterapia hiperbárica

Abstract

Cancer is a very common disease. The Portuguese General Directorate of Health predicts that in 2020 there will be 50,000 cases in Portugal. The increasing numbers are probably related with unhealthy lifestyle because the development of treatments is on its rise. The head and neck cancer, specifically, may have several treatment approaches including radiotherapy (RT). This treatment despite being effective and often used, can develop late complications in cancer patients. One of the most severe complications that requires a complex treatment is osteoradionecrosis (ORN).

The ORN turns out to be a challenge for dentists and other health professionals just as for the patient, who experiences a set of signs and symptoms that drastically diminish their life quality. The most common ones are: pain, oral cutaneous fistulas and pathological fractures of the mandible, among others.

Since ORN is a complex disease, difficult to define with an unclear understanding of its pathophysiology, several treatments have been developed. Some of these are multimodal, while others are standalone treatments. These are primarily surgery and hyperbaric oxygen (HBO) therapy.

HBO therapy has been studied widely and applied in patients diagnosed with ORN. Therapy is safe, conservative and with a substantial success rate. It can be used as a sole therapy or along with surgery. The choice depending mainly on the stage of the disease.

Despite the large number of studies, the therapy is still considered controversial, partly due to the varying quality of the experiments. This Thesis aims to collect and review data on HBO so as to clarify its effectiveness in the treatment of ORN for the use in dentistry.

Keywords: oncological diseases; radiotherapy; osteoradionecrosis; Hyperbaric oxygen therapy

Índice

1. INTRODUÇÃO	13
2. DESENVOLVIMENTO.....	15
2.1. História da OHB	15
2.2. Terapêutica com OHB	17
2.2.1. Tipo de câmaras hiperbáricas	17
2.2.2. Mecanismos de ação da OHB.....	21
2.2.3. Indicações	24
2.2.4. Indicações em Medicina Dentária	29
2.2.5. Contraindicações	31
2.2.6. Efeitos acessórios da OHB	32
2.3. Osteoradionecrose.....	34
2.3.1. Definição	34
2.3.2. Etiologia	36
2.3.3. Fisiopatologia	39
2.3.4. Quadro clínico	44
2.4. Terapêutica da Osteoradionecrose com Oxigênio Terapia Hiperbárica	50
2.4.1. Prevenção Geral.....	50
2.4.2. Terapia OHB.....	52
2.4.3. Outras terapêuticas	59
3. CONCLUSÃO.....	61
4. BIBLIOGRAFIA	68

Lista de siglas

ATA- Atmosferas Absolutas

BFP- Excerto de tecido Adiposo Bucal

CO- Monóxido de Carbono

DNA- Ácido desoxirribonucleico

kHz- kilo Hertz

MH- Medicina Hiperbárica

mmHg- milímetros de Mercúrio

O₂- Oxigénio

OHB- Oxigenoterapia hiperbárica

ORN- Osteoradionecrose

PENTOCOLO- Pentoxifilina, Tocoferol, Clodronato

RM- Ressonância Magnética

RT- Radioterapia

SCC- Cancro das Células Escamosas

SCPs- Células Estaminais e Progenitoras da medula ossea

SNC- Sistema Nervoso Central

TC- Tomografia Computorizada

UHMS- *Undersea and Hyperbaric Medical Society*

US- Ultrassons

VEGF- Fator de Crescimento Vascular Endotelial

1. INTRODUÇÃO

Todos os anos surgem em Portugal 2.500 a 3.000 novos casos de cancro da cabeça e do pescoço, sendo a quarta patologia com mais incidência em Portugal (Cognetti, Weber & Lai, 2008). É o sexto cancro mais comum no mundo. Há aproximadamente 650.000 novos casos de cancros da cabeça e do pescoço no mundo diagnosticados anualmente, e 350.000 mortes por ano. Esta doença mata 3 portugueses por dia. Estima-se que em 2020 a incidência aumente 30%. (Direcção-Geral de Saúde, 2014).

O cancro da cabeça e do pescoço, mais especificamente, o cancro das células escamosas (SCC), (Cognetti *et al.*, 2008) que é o cancro oral mais comum, (Thong *et al.*, 2009) tem como principais fatores de risco, nos países ocidentais, o excessivo consumo de tabaco e álcool (Miloró, Ghali, Larsen & Waite, 2012). Tem como principais vias de tratamentos a cirurgia e a radioterapia (Silvestre-Donat & Puente, 2008). Os efeitos tardios da radioterapia são muitas vezes xerostomia, cáries, necrose dos tecidos moles, fibrose e osteoradionecrose (ORN) (Marcus & Tishler, 2010).

A definição mais usada de ORN, que afeta a mandíbula, é baseada na observação e apresentação clínica: o osso irradiado torna-se desvitalizado e exposto sobre a pele e mucosa, sem cura durante 3 meses e sem recorrência de tumor (Lyons & Ghazali, 2008).

A generalidade dos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço é irradiada. A maior parte destes pacientes é inevitavelmente exposto a altas doses de radiação e desenvolve ORN. A ORN da mandíbula é uma severa complicação da radioterapia (RT) do cancro da cabeça e pescoço (Cheng *et al.*, 2006). Os efeitos da radiação duram a vida toda e têm um efeito cumulativo. A ORN é causada por extrações dentárias ou trauma na área irradiada, mas pode ocorrer espontaneamente (Miloró *et al.*, 2012). A radiação, a infeção e o trauma são as três principais causas de ORN (Lye *et al.*, 2007). Esta complicação da RT desenvolve-se devido à obliteração de vasos e diminuição do suprimento sanguíneo dos tecidos (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008).

A base da terapia OHB é o aumento do gradiente de oxigénio no sangue e tecidos o que resulta na difusão de oxigénio para os tecidos hipóxicos. Assim, há um aumento do fornecimento de oxigénio o que estimula a proliferação de fibroblastos que formam colagénio e consequentemente suporte para a angiogénese (Jacobson, Buchbinder, Hu &

Urken, 2010). Há também formação de novas células com osteogénese. A terapia OHB tem também efeitos bactericidas e bacteriostáticos (Pitak-Arnop *et al.*, 2008).

A terapia OHB tem sido utilizada para o tratamento da ORN desde 1973. A sua eficácia faz com que esta terapia tenha sido das principais no tratamento da ORN durante décadas. Esta prática é suportada pela literatura médica (Freiberger, 2010).

A terapia OHB tem sido o tratamento *standard* para a ORN durante vários anos. Devido a publicações recentes sobre a evidência científica da mesma tem-se tornado controversa. Novos protocolos de utilização têm vindo a ser estudados (Shaw & Dhanda, 2011).

Os principais aspetos que caracterizam atualmente a oxigeno terapia hiperbárica (OHB) são as indicações, o desenho solicitado e condições de segurança requeridas para as câmaras hiperbáricas, o conhecimento e treino contínuo do pessoal responsável pelo tratamento nas câmara hiperbáricas e os protocolos pesquisados (Wattel, 2006).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. História da OHB

A Medicina Hiperbárica (MH) foi descoberta há muitos anos atrás. Começou na época em que foram feitos os primeiros mergulhos aquáticos a altas profundidades (Wattel, 2006). O conceito de OHB é muito antigo, havendo vestígios desta terapia, estudada em termos teóricos, desde 1600. Como terapia, começou a ser utilizada em 1943. A OHB utilizada como tratamento *standard* para descompressão de militares, mergulhadores e aviadores começou em 1967, em todo o mundo, a uma pressão de 2.8 atmosferas absolutas (ATA) e com oxigénio a 100% (Devaraj & Srisakthi, 2014). Assim, o desenvolvimento da MH está intimamente relacionado com o avanço das tecnologias para atividades subaquáticas como também com o conhecimento das leis físicas e mecanismos fisiológicos do ser humano quando respira oxigénio a pressões superiores à atmosférica.

No início da Renascença assistiu-se a um primeiro período de desenvolvimento científico em várias áreas. Em 1644 foi inventado o tubo barométrico por Torricelli. Em 1653 Pascal estabeleceu as leis da hidrodinâmica e afirmou que a pressão barométrica varia com a altitude (Wattel, 2006). Em 1662, o físico Hendshaw utilizou pela primeira vez ar comprimido para ser aplicado na terapia hiperbárica (Edwards, 2010) através de uma câmara hiperbárica (Figura 1) construída pelo mesmo (ou “domicilium”) (Gill & Bell, 2004).



Fig.1- Primeira camara hiperbárica construída por Hendshaw.-http://www.richmond-hyperbaric.com/history_of_hbot.html.

Em 1775, John Priestly descobriu o oxigénio, o que seria um grande avanço e incentivo para o uso da terapia hiperbárica. Porém, mais tarde, em 1789 Lavoisier e Seguin reportaram efeitos tóxicos na aplicação de oxigénio concentrado, o que levou a uma hesitação no uso da oxigeno terapia hiperbárica (OHB) (Edwards, 2010). No entanto, em 1791 o engenheiro Smeaton construiu a primeira câmara em aço fundido e alimentada por ar comprimido. Este tipo de câmara ainda é utilizado nos dias de hoje (Wattel, 2006). As primeiras câmaras utilizavam apenas ar comprimido em vez de oxigénio devido à sua potencial toxicidade (Bell, 2004).

Num segundo período, entre meados do século XIX e início do século XX, começou a desenvolver-se o uso terapêutico da OHB em França. Em 1834, Junod descreveu os efeitos benéficos da terapia OHB no Homem. Assim como foi demonstrada a sua eficácia (Wattel, 2006), apesar de terem ainda pouca evidência científica, (Gill & Bell, 2004) a partir de 1860 para a frente foram criados inúmeros centros hiperbáricos a operar na Europa. A primeira câmara foi construída no Canadá, em Ashawa, e a maior foi construída em 1927 em Cleveland (EUA) (Wattel, 2006). Em 1879 foi aplicada e analisada pela primeira vez terapia OHB em cirurgia com anestesia prolongada (Gill & Bell, 2004). Um dos marcos mais importantes na história da terapia hiperbárica foi o trabalho de Paul Bert em 1878: “La Pression Barométrique”. Este estudou os efeitos da OHB, tendo descoberto os efeitos tóxicos nos seres vivos (Wattel, 2006) e risco de convulsões devido ao efeito tóxico do oxigénio no sistema nervoso central (SNC) (Edwards, 2010), que foi, assim, chamado “efeito Paul Bert”. Este autor afirmou que a uma pressão de 1 ATA não deve ser inalada uma percentagem superior a 60% de oxigénio para evitar efeitos indesejáveis (Wattel, 2006). Em 1887 foram verificadas 300 referências na literatura sobre a OHB o que demonstrou o aumento do interesse na área (Edwards, 2010). Pouco tempo depois foi descoberto o efeito do oxigénio nos pulmões e o efeito do monóxido de carbono na tensão do oxigénio e assim recomendada a OHB para o tratamento da intoxicação por monóxido de carbono (Wattel, 2006). Em 1927 foi reportada por Cunningham uma melhoria nas alterações circulatórias ao nível do mar e degradação das mesmas com o aumento da altitude. Drager em 1930 foi o primeiro a explorar o uso de ar comprimido para o tratamento da doença descompressiva, realizando um protocolo (Gill & Bell, 2004). Em 1937 Behnke e Shaw, através do protocolo previamente estudado, utilizaram a terapia OHB para o tratamento da doença

descompressiva, infecções, traumatismos e cura de feridas nos diabéticos (Edwards, 2010).

Num terceiro período, desde a segunda metade do século XX foi praticada a MH com base científica. Neste período aumentaram os estudos em modelos animais. Este acontecimento permitiu um melhor conhecimento sobre os efeitos fisiológicos do OHB, as indicações, foram melhoradas as condições de segurança da sua aplicação, bem como o desenvolvimento de tratamentos para pacientes em cuidados intensivos. Após a Segunda Guerra Mundial foi feita uma pesquisa pelo exército americano sobre as pressões a que o ser humano conseguia tolerar antes da morte. Por conseguinte, no fim dos anos 50 e início dos anos 60 o uso da terapia OHB aumentou em alguns campos, nomeadamente para potenciar os efeitos da radioterapia, para prolongar a hemóstase durante cirurgias e para tratar infecções anaeróbias. A OHB também foi utilizada para outros campos em que esta não tinha uma evidência científica sólida, como a demência, enfisemas, e artrites. Com a preocupação acrescida para o uso devido desta terapia, nasceu no fim dos anos 70 o *Committee on Hyperbaric Oxygen Therapy* que passou a regular estas situações sendo a autoridade na área (Gill & Bell, 2004).

2.2. Terapêutica com OHB

2.2.1. Tipo de câmaras hiperbáricas

A terapia OHB é a inalação de oxigénio a 100% a uma pressão superior a 1.5 ATA, mas normalmente a 2 a 3 ATA.

A administração desta terapia exige equipamento próprio para que se consiga criar a pressão atmosférica pretendida e percentagem de oxigénio exigido. Necessitamos de uma câmara hiperbárica que é a única infraestrutura médica que nos consegue proporcionar este ambiente de elevadas doses de oxigénio (Mayer *et al.*, 2005). Esta providencia não só um ambiente com pressão parcial de oxigénio aumentado, como também pressão atmosférica aumentada. Com este ambiente diferente do que é sentido na atmosfera, o risco para o paciente aumenta, sendo potencialmente perigoso. Também o uso de equipamentos médicos neste ambiente pode acrescer um potencial perigo. No sentido de tornar a câmara hiperbárica um local seguro são aplicadas regulações próprias.

A câmara hiperbárica tanto pode ser para um único paciente, como para vários, apresentando, assim, dois tipos: individuais ou coletivas (Kot, Houman & Müller, 2006). Atualmente as câmaras coletivas (Figura2) são as mais utilizadas e são, sem dúvida, mais confortáveis (Mayer *et al.*, 2005). Operam geralmente a uma pressão mínima de 2 bar e sem limite superior definido (Kot *et al.*, 2006).



Fig. 2- Câmara hiperbárica coletiva - <http://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview>.

Os doentes são pressurizados enquanto recebem oxigénio através de máscaras (Thackham, McElwain & Long, 2007) ou outro sistema personalizado e selado do ar contido na câmara (Mayer *et al.*, 2005), como por exemplo uma capa em forma de tenda para a cabeça ou mesmo um tubo endotraqueal de modo a ser administrado sistemicamente (Bell, 2004). Têm uma câmara principal com espaço para um doente acamado e espaço para pessoal médico à volta do mesmo (caso sejam necessárias manobras de ressuscitação) e uma antecâmara para movimento de pacientes e equipamentos (Kot *et al.*, 2006). Por razões de segurança deve haver um assistente médico dentro da câmara (Mayer *et al.*, 2005). Há um ventilador para cada pessoa, caso seja necessário para alguma complicação da administração do tratamento. A câmara deve ter diferentes controlos manuais para as várias fases (compressão, descompressão e ventilação), que também são controladas por um operador externo à câmara mas que consegue comunicar com a mesma (Kot *et al.*, 2006). As fases são postas em prática segundo os limites de pressão seguras. Em todos os tipos de câmaras há um painel de

controlo fora da câmara que é controlado por pessoal treinado. Todas as instalações hiperbáricas são medicamente assistidas por um médico responsável pelo tratamento e segurança do doente, juntamente com uma equipa de enfermagem e pessoal técnico altamente competente (Mayer *et al.*, 2005).

Dentro da câmara não são permitidos materiais facilmente inflamáveis, combustíveis ou geradores de faíscas de modo a evitar incêndios, visto que é um ambiente rico em oxigénio. Para que o risco do uso da câmara hiperbárica seja reduzido são aplicadas algumas medidas de prevenção como a mesma ter um *design* seguro, regras de higiene para que não haja potencial de contaminação, proteção contra radiação, existência de dispositivos de controlo de pressão, e do ambiente em geral, controlo da instalação elétrica, entre outros.

Muitas das câmaras foram desenhadas para mergulhadores, ou seja, pessoas saudáveis. Atualmente as câmaras coletivas apresentam já equipamentos para doentes em tratamentos hospitalares e permitem que haja espaço para o pessoal médico necessário, assim como para tratar um maior número de doentes. Os equipamentos especialmente desenhados para este ambiente incluem, por exemplo, equipamentos de monitorização do doente como eletrocardiógrafos, bombas ou seringas para infusão, equipamentos para suporte cardíaco, ventiladores, equipamentos para drenagem e sucção (Kot *et al.*, 2006).

Mais especificamente, podem existir dentro da câmara equipamentos para que o doente seja monitorizado de forma apurada como através de eletrocardiografia, oximetria de pulso, eletroencefalograma, espirometria e pressão das vias aéreas. Estes equipamentos permitem fazer a análise do gás inalado, avaliar a pressão arterial, temperatura, pressão parcial de oxigénio através da via trans-cutânea, pressão intracraniana, o gás presente no sangue, a oxigenação de tecidos, o nível de glucose sanguínea, entre outros.

A câmara tem de estar equipada com outros dispositivos como por exemplo ventiladores, no caso de pacientes em estado crítico que necessitam de ventilação artificial permanente, bombas e seringas, muitas vezes para administrar fármacos como parte do tratamento intensivo ou apenas para a administração de sedativos (Kot *et al.*, 2006).

As câmaras individuais (Figura 3) só conseguem albergar uma pessoa, normalmente deitada (Kot *et al.*, 2006). A câmara é pressurizada com oxigénio a 100% (Thackham *et al.*, 2007). Tem a vantagem de ser mais barata, exigir menos pessoal na monitorização e não expor este mesmo pessoal aos mesmos riscos que o doente visto que se encontra no exterior.



Fig. 3- Câmara hiperbárica individual-
<http://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview>.

As pressões aplicadas neste tipo de câmara são no máximo de 3 ATA. A esta pressão não é possível executar todo o tipo de tratamentos. Frequentemente, em vez de máscaras é utilizado um ambiente de oxigénio a 100%. Isto evita a mistura de gases e previne alguns riscos associados à toxicidade do oxigénio, dado que o ar atmosférico é gradualmente alterado para oxigénio a 100%. Desta forma, permite-se a adaptação gradual do doente evitando complicações pulmonares. Como se encontra neste ambiente rico em oxigénio, a câmara acaba por ter um elevado risco de incêndio. Tem ainda o inconveniente de, no tratamento de doentes em cuidados intensivos, ser muito complicado ter todos os equipamentos necessários. No entanto, pode ter ventilação artificial, infusão intra-vascular, e tubo de drenagem peitoral.

Não obstante poder ter equipamentos não invasivos para medir a pressão arterial, também é possível medir de forma invasiva a pressão venosa e arterial e podem-se utilizar *pacemakers*. A maior parte dos equipamentos é mantida fora da câmara hiperbárica. Também o pessoal médico fica no exterior da câmara o que é uma desvantagem, dado que, no caso de haver uma emergência o médico só pode socorrer o doente depois da descompressão feita, o que constitui um sério risco (Kot *et al.*, 2006).

Na Europa já há várias instalações a aplicar terapia OHB. No entanto, estas variam conforme o número de doentes que as câmaras comportam e se estas conseguem tratar doentes em estado crítico que necessitam de cuidados especiais como sistemas de suporte (ventilação artificial por exemplo). Estima-se que, por ano, são tratados em instalações hiperbáricas na Europa 500 doentes com lesões induzidas pela radiação. A maioria apresenta estas mesmas lesões na cabeça e pescoço (Mayer *et al.*, 2005).

Na Europa existem 69 câmaras reportadas e a maior parte usa pressões acima dos 2.5 ATA e sessões com durações superiores a 90 minutos mas com o mesmo número de sessões indicados. No Reino Unido existem câmaras hiperbáricas em que são aplicados protocolos díspares aos indicados por Marx, ou seja, sessões de menos tempo, cerca de 60 minutos a pressão inferior ao indicado. São aplicadas pressões menores ou iguais a dois para evitar complicações associadas à pressão. (Shaw & Butterworth, 2011).

Os protocolos administrados variam amplamente. Num estudo realizado por Tahir *et al.* (2015) para administrar a terapia OHB foi utilizada uma câmara coletiva, dado ser um estudo que envolve vários doentes. Estes passaram pelas duas fases - compressão e descompressão. A cada sessão, foi feita a compressão a 2.4 ATA e oxigénio a 100% durante 70 minutos com dois intervalos de 5 minutos com ar normal e 15 minutos de descompressão, também com oxigénio a 100%. Cada paciente recebeu uma sessão por dia, 7 dias por semana. O número de sessões dependeu do diagnóstico inicial (Tahir *et al.*, 2015).

2.2.2. Mecanismos de ação da OHB

A terapia OHB baseia-se no aumento da pressão de oxigénio em tecidos hipóxicos (Lyons & Ghazali, 2008). Este mecanismo é feito por difusão de oxigénio (Jacobson *et al.*, 2010) para o sangue e tecidos (Pedersen, Xing, Finne-Wistrand, Hellem & Mustafa, 2013), da periferia para o centro da ferida (Peleg & Lopez, 2006).

A terapia OHB é baseada nas leis dos gases e no efeitos da hiperóxia. De acordo com a lei de Boyle a uma temperatura constante, a pressão e o volume do gás são inversamente proporcionais. Isto explica o ligeiro aumento da temperatura na câmara hiperbárica durante o tratamento. Segundo a lei de Henry a quantidade de gás dissolvido num líquido ou tecido é proporcional à pressão parcial do gás em contacto com o líquido ou

tecido. Assim, a pressão parcial do oxigénio no tratamento com OHB é aumentada (Gill & Bell, 2004).

A maior parte do oxigénio é transportado ligado à hemoglobina (97% está saturada à pressão atmosférica). Devido à lei de Henry, uma parte do oxigénio é transportada em solução sem ajuda da hemoglobina. Esta fração aumenta com o aumento da oxigenação. Com a pressão atmosférica normal a tensão arterial de oxigénio é de aproximadamente 100 mmHg, a tensão de oxigénio nos tecidos é aproximadamente 55 mmHg permitindo a distribuição de 3ml de oxigénio por litro de sangue. Já a uma pressão atmosférica de 3 ATA e com oxigénio a 100% a tensão arterial de oxigénio sobe para 2000 mmHg, a pressão de oxigénio nos tecidos passa a 500 mmHg o que permite um aporte de 60 ml de oxigénio por litro de sangue. Assim, permite o suporte dos tecidos sem ajuda da hemoglobina. Esta às vezes é inútil quando se pretende que o oxigénio chegue a certos tecidos obstruídos em que estas células sanguíneas não passam, sendo o oxigénio em solução, útil para reoxigenar estas zonas (Gill & Bell, 2004).

O tratamento com OHB é bem conhecido no tratamento de feridas isquémicas (em que o O₂ se encontra abaixo dos níveis óptimos). Nestas feridas o aporte de nutrientes e oxigénio está comprometido. No entanto, as vias em que os mesmos circulam estão intactas, logo é possível a passagem do oxigénio administrado (Niinikoski, 2006).

O oxigénio (O₂) é um fármaco administrado através da respiração e conseqüentemente distribuído pela circulação aos tecidos sendo o seu efeito sistémico. Assim, nestas condições, dá-se a estimulação da angiogénese, da síntese de colagénio e ligações cruzadas do mesmo, e ainda da proliferação e diferenciação de fibroblastos. Dá-se também a estimulação do efeito antimicrobiano dos leucócitos (Lyons & Ghazali, 2008; Niinikoski, 2006). A necessidade de aumento do nível de oxigénio é obviamente maior para os tecidos hipóxicos do que nos normais (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008).

A terapia OHB promove, mecanicamente através do aumento da pressão e fisiologicamente através do aumento do oxigénio, a osteogénese (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008). O aumento da tensão de oxigénio leva indiretamente à promoção da atividade osteoblástica e portanto à formação de osso. Hadi e seus colaboradores em 2015 fizeram um estudo com osteoblastos humanos em cultura no qual verificaram que, ao serem expostos a condições hiperóxicas e hiperbáricas a terapia OHB tinha ações diretas nos osteoblastos aumentando o rácio de diferenciação e também verificaram uma

diminuição de osteoclastos (Hadi, Smerdon & Fox, 2015). Nestas condições também se observaram lacunas ósseas vazias, ou seja, sem osteócitos que regulam a reabsorção e formação de osso (Spiegelberg *et al.*, 2015), conseqüentemente aumentando a mineralização nos estádios precoces da mesma (Hadi *et al.*, 2015) e diminuindo a reabsorção.

A terapia OHB também promove processos de defesa e reparação tecidual como deposição de matriz, epitelização (Pitak-Arnrop *et al.*, 2008), atividade bacteriostática (Jacobson *et al.*, 2010) e bactericida que é dependente do oxigênio. O aumento do suprimento de oxigênio a tecidos hipóxicos previamente irradiados estimula a fibroplastia e síntese da matriz de colagênio criando a estrutura necessária para a formação de novos vasos e novas células, o que não acontece nos tecidos normais (Pitak-Arnrop *et al.*, 2008). A síntese de colagênio está dependente do oxigênio. O oxigênio permite a formação da tripla hélix formada pelas moléculas de pro-colagênio. Esta ação é dependente de oxigênio molecular (Thackham *et al.*, 2007).

Este aumento da densidade fibrocelular também ajuda a delimitar o tecido necrótico de modo a criar limites para a remoção do mesmo. A hiperóxia estimula a produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que é claramente um regulador essencial da angiogênese (Pitak-Arnrop *et al.*, 2008). Este é o primeiro fator de crescimento a ser encontrado na neovascularização de cicatrização de feridas e no desenvolvimento embrionário (Fok *et al.*, 2008). São também estimuladas células estaminais vasculogênicas (Pedersen *et al.*, 2013). A terapia OHB ativa a expressão de genes citoprotetivos e genes promotores do crescimento, nas células endoteliais. Após duas sessões consecutivas a terapia OHB promove a formação de uma rede vascular (Godman *et al.*, 2010). Estes efeitos perduram por vários anos. Assim, há cura das lesões e preparação do tecido para reconstrução, se necessária (Pitak-Arnrop *et al.*, 2008). A neovascularização ocorre através de dois processos: a angiogênese que é feita através de um estímulo das células endoteliais locais para um aumento da eficiência do crescimento de novos vasos bem como pela vasculogênese que é definida pelo recrutamento e diferenciação de células estaminais circulantes pelas células endoteliais regionais supracitadas para formar novos vasos (Thom *et al.*, 2012). Durante a cura tecidual formam-se novos vasos, rapidamente, das áreas de maior concentração de oxigênio e baixa concentração de lactato para as áreas com baixas concentrações de oxigênio e altas concentrações de lactato. (Niinikoski, 2006).

As elevadas pressões e o oxigénio promovem a cura tecidular através de vários processos moleculares. Estas condições aumentam a concentração de espécies reativas de nitrogénio e oxigénio como o superóxido. Isto através do aumento do substrato da enzima óxido sintetase que é o oxigénio e a L-arginina. Estas espécies reativas estão envolvidas em processos como a regulação de enzimas, transcrição de fatores e genes. Deste modo pode haver cura tecidular em tecidos não reativos (Freiberger, 2010). Estas espécies reativas são um elemento chave no efeito terapêutico do OHB (Pedersen *et al.*, 2013) e têm também uma função antimicrobiana visto que oxidam proteínas e lípidos da membrana, bem como danificam o DNA de bactérias inibindo algumas funções metabólicas das mesmas. A terapia OHB facilita o sistema da peroxidase (que é oxigeno-dependente) dos leucócitos que são antimicrobianos. Facilita também o transporte (oxigeno-dependente) de alguns antibióticos na parede das bactérias (Gill & Bell, 2004).

Estes processos causam vasoconstrição em tecidos normais que levam à redução do edema (Devaraj & Srisakthi, 2014), reduzem a inflamação (J. J. Freiberger, 2010), estimulam a fagocitose e promovem a mobilização de células estaminais (D. N. Teguh, 2008). Provocam igualmente o aumento do número de ácinos das glândulas salivares (Freiberger, 2010).

2.2.3. Indicações

A Conferência Consensus Europeia tem como objetivo reunir os especialistas sobre a terapia OHB com o intuito de apresentarem, para um júri, as recomendações para a prática clínica da terapia OHB. Assim, com base na metodologia assente na evidência, os especialistas desenharam uma lista de indicações utilizando uma escala com três tipos. O tipo I alberga as condições em que a terapia OHB é fortemente recomendada (crítica para o prognóstico do paciente), nomeadamente o envenenamento com monóxido de carbono, síndromes traumáticas (*crush syndromes*), prevenção da osteoradionecrose após extração dentária, osteoradionecrose da mandíbula, radionecrose do tecido mole (cistite), acidentes de descompressão, embolismo gasoso e infeção anaeróbia ou anaeróbia mista. O tipo II alberga as condições em que a terapia OHB é recomendada (afeta positivamente o prognóstico do paciente), designadamente as lesões do pé diabético, excerto cutâneo e musculo cutâneo comprometido, osteoradionecrose

(outros ossos), enterite radio-induzida, lesões dos tecidos moles radio-induzidas, cirurgia e implante em tecidos irradiados (prevenção), surdez súbita, úlceras isquémicas, osteomielite crônica refratária e estágio IV de neuroblastoma. O tipo III alberga as condições em que a terapia OHB é opcional, incluindo a encefalopatia pós-anóxica, radionecrose da laringe, lesões radio-induzidas do Sistema Nervoso Central, síndrome de reperfusão pós-vascular, reimplante de membros, queimaduras superiores a 20% da área do corpo e em segundo grau, desordens oftalmológicas de isquemia aguda, feridas sem cura secundárias a um processo inflamatório e pneumatose cistoide intestinal (Wattel & Mathieu, 2006).

Nos Estados Unidos a *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) elaborou uma lista de treze condições em que, devido a condições hipóxicas ou devido a isquemia, ou outros fatores, há morte celular que a HBO pode reverter mantendo a viabilidade dos tecidos e permitindo a cura dos mesmos. Assim, a HBO é reconhecida globalmente como o único tipo de tratamento para algumas condições, a saber: embolismo gasoso, envenenamento por monóxido de carbono, cianeto ou fumo, miostite clostridial e mionecrose (gangrena gasosa), isquémias periféricas agudas traumáticas, doença da descompressão, melhoria da cura de alguns problemas de cicatrização, anemia com perda sanguínea excepcional, abscesso intracraniano, infecções necrotizantes dos tecidos moles, osteomielite refratária, enxertos cutâneos comprometidos, lesão tardia por radiação de tecido mole ou necrose óssea e queimaduras térmicas.

O embolismo gasoso ocorre quando bolhas gasosas entram em circulação (Gill & Bell, 2004). Pode ser classificado como arterial ou venoso e pode culminar em consequências neurológicas ou cardíacas (Mathieu, Linke & Wattel, 2006). Este fenômeno pode acontecer devido a ventilação mecânica, hemodiálise, ou dano causado por mergulho. As bolhas de ar causam deformação e obstrução de vasos sanguíneos (Gill & Bell, 2004). O tratamento de primeira linha para o embolismo gasoso é a terapia OHB. A terapia OHB a 3 ATA reduz o tamanho das bolhas de ar para um terço do tamanho original (Moon, 2014). A hiperóxia aumenta a difusão do gás embolizado fazendo com que este entre em solução e portanto possa ser metabolizado pelo organismo (Gill & Bell, 2004).

O envenenamento por monóxido de carbono (CO) é a primeira causa de envenenamento acidental na América do Norte e Europa (Mathieu, Favory, Cesari & Wattel, 2006). A

inalação deste gás leva à saturação da hemoglobina pelo mesmo, não permitindo que o oxigénio se ligue dado à sua alta afinidade com a hemoglobina. Posto isto gera-se um quadro de hipóxia aguda (Gill & Bell, 2004), podendo causar sequelas cognitivas (Weaver *et al.*, 2002). O tratamento passa pela administração de oxigénio que vai competir com o CO para se ligar à hemoglobina. Este efeito é potenciado a altas pressões e diminui a semi-vida da carboxihemoglobina no sangue.

A mionecrose clostridial é uma infeção aguda anaeróbia causada pela germinação de esporos da clostridia em ambiente hipóxico e em tecidos desvitalizados. Há presença de toxinas hemolíticas e liquefactivas, principalmente a alfa-toxina que destrói os tecidos. É comum acontecer em lesões traumáticas contaminadas e em cirurgias (Gill & Bell, 2004). Esta condição infecciosa invade os músculos, provoca um edema extenso e um grau variável de produção de gás (Bakker, 2012). O tratamento passa pelo desbridamento, terapia antibiótica e terapia OHB como tratamento adjunto. A OHB tem funções antibacterianas e pára a produção de alfa-toxina.

Nas isquémias periféricas agudas traumáticas há extravasamento do fluído intravascular devido ao trauma o que leva a um ciclo vicioso de isquémia, edema e cicatrização inadequada (Gill & Bell, 2004). Assim, há uma desregulação dos mecanismos de controlo da infeção e portanto problemas de cicatrização da ferida (Kemmer, 2006). A terapia OHB, como terapia adjunta, leva à melhoria da oxigenação dos tecidos através da oxigenação do plasma e ao aumento da deformação dos eritrócitos. A hiperóxia estimula os fibroblastos, a síntese de colagénio, a angiogénese e levando à cura tecidular ótima de forma a sessar o círculo vicioso.

A doença da descompressão ocorre principalmente em mergulhadores quando, ao virem à superfície, na descompressão, um gás inerte, principalmente o nitrogénio, deixa de estar em solução formando bolhas nos vasos e tecidos (Gill & Bell, 2004). Pode também acontecer pela injeção traumática de gás na circulação arterial resultante de um barotrauma pulmonar (Marroni, Cronje, Meintjes & Cali-Corleo, 2006). Esta condição abrange também o embolismo arterial gasoso que ocorre mais frequentemente através da descompressão do que através da altitude (Vann, Butler, Mitchell & Moon, 2011). O OHB faz com que as bolhas voltem novamente para o estado de solução, ou encaminha as bolhas para os pulmões onde podem ser facilmente excretadas, ou ainda para vasos menores onde não há perigo se houver obstrução.

As lesões com problemas de cicatrização são principalmente as úlceras do pé diabético e úlceras causadas por insuficiência arterial (Gill & Bell, 2004). Também estão contempladas as úlceras venosas e úlceras causadas por pressão, normalmente causadas por fricção na extremidade dos ossos apesar de ainda ser pouco conhecida a sua fisiopatologia (Kranke, Bennet, James, Schnabel & Debus, 2012). Nestas condições há hipoperfusão, isquémia, infecção e diminuição da proliferação de fibroblastos, produção de colagénio e angiogénese o que leva a uma deficiente cicatrização. São estas as condições mais comumente tratadas com OHB no Reino Unido (Gill & Bell, 2004). Se a causa do atraso da cicatrização for a hipóxia a terapia OHB corrige esta condição melhorando a cicatrização da ferida (Mathieu, Mathieu-Nolf, Linke, Favory & Wattel, 2006). No entanto, no caso do pé diabético há poucos estudos com qualidade suficiente para afirmar que a terapia OHB tem efeito como terapia adjunta.

No caso de anemia severa há perda de células sanguíneas, hipóxia dos tecidos e portanto isquémia. Quando não é possível fazer uma transfusão por motivos religiosos ou práticos, utiliza-se a terapia OHB (Gill & Bell, 2004). O grupo religioso em que este problema mais acontece são as Testemunhas de Jeová, que consideram a transfusão sanguínea um pecado (Agarwal, Begum, Chudasama & Raidullah, 2013). A terapia OHB compensa a falta de hemoglobina (que está presente nas células sanguíneas perdidas) pela dissolução de oxigénio no plasma. Assim, há oxigenação dos tecidos e dá tempo para a regeneração dos eritrócitos.

Quanto ao abscesso intracraniano normalmente é tratado por aspiração guiada por tomografia computadorizada ou terapia antibiótica. Em alguns casos em que há infecção severa e comprometimento do sistema imune resultando na falta de resposta para os tratamentos anteriormente citados é utilizada a terapia OHB (Gill & Bell, 2004). Segundo a UHMS, têm indicação para tratamento com OHB pacientes com múltiplos abscessos espalhados pelos dois hemisférios, abscessos profundos ou em zonas vitais do encéfalo aos quais a cirurgia pode causar danos irreversíveis, pacientes imunocomprometidos, quando a cirurgia é contraindicada e quando não há resposta com os outros tratamentos (Lampl & Frey, 2006). A terapia OHB inibe as bactérias anaeróbias, reduz o edema e modifica a resposta imunológica (Gill & Bell, 2004). A terapia OHB pode ser utilizada como terapia adjunta e reduz o tamanho dos abscessos e alivia os sintomas clínicos (Nakahara *et al.*, 2014).

A fascite necrotizante é uma infecção bacteriana da fáscia profunda com envolvimento cutâneo e subcutâneo secundário. É causada por trauma e evolui rapidamente (Gill & Bell, 2004). Tem das maiores taxas de mortalidade em relação às outras infecções dos tecidos moles como por exemplo a dos membros (Mathieu *et al.*, 2006). Causa assim hipóxia local e sobre aderência de moléculas às células endoteliais, resultando na adesão de leucócitos e posterior citotoxicidade das mesmas. Os leucócitos podem ficar sequestrados nos vasos danificando a imunidade local. Deste modo, há uma oxidação incompleta do substrato, o que leva à acumulação de hidrogénio e metano. Há obliteração de vasos e os tecidos tornam-se hipocelulares, hipóxicos, hipovasculares. O tecido entra então em necrose com libertação purulenta e produção de gás (Gill & Bell, 2004). Está associada a sépsis e disfunção de múltiplos órgãos (Shaw, Psoinos, Emhoff, Shah & Santry, 2014). O OHB tem um efeito antibiótico, melhora a oxigenação dos tecidos e a função dos leucócitos. A inibição das integrinas diminui a aderência dos leucócitos e portanto diminui a toxicidade sistémica (Gill & Bell, 2004). Como terapia adjunta juntamente com terapia antibiotica a terapia OHB parece eficaz (Shaw *et al.*, 2014).

Quanto aos enxertos cutâneos comprometidos a terapia OHB aumenta a sua sobrevivência através da estimulação da angiogénese, dos fibroblastos e síntese de colagénio. Assim, aumenta a viabilidade e cicatrização do retalho (Gill & Bell, 2004). A terapia OHB corrige a hipóxia que muitas vezes é a etiologia do comprometimento dos enxertos (Mesimeris, 2006).

As queimaduras térmicas severas apresentam uma área central de coagulação que leva a uma rápida deterioração dos tecidos circundantes dada a insuficiência de oxigénio e nutrientes. Entre outras terapias a OHB reduz a hemoconcentração, a coagulação e a lesão vascular. A hiperóxia leva à vasoconstrição que consequentemente reduz o edema e aumenta a formação de colagénio e angiogénese. Aumenta também a eliminação de bactérias e inibe a aderência de leucócitos à parede endotelial prevenindo a lesão de capilares. Reduz a infecção e o tempo de cicatrização (Gill & Bell, 2004). Embora pareça evidente o benefício da terapia OHB para o tratamento de queimaduras, esta terapia está longe de ser consensual por carecer de estudos dado ser difícil estandardizar queimaduras sendo estas muito heterogéneas (Germonpré, 2006).

2.2.4. Indicações em Medicina Dentária

A osteomielite refratária é uma doença crónica em que o osso está infetado por uma bactéria que pode estar dormente durante anos (Gill & Bell, 2004). A principal complicação da osteomielite é a barreira entre o hospedeiro e a infeção, barreira esta constituída por supuração ou osso necrosado que impossibilita a correta ação do sistema imune do hospedeiro (Devaraj & Srisakthi, 2014). O tratamento pode passar pelo desbridamento, terapia antibiótica em conjunto com terapia OHB. A terapia OHB é recomendada tanto na osteomielite localizada como difusa em que há comprometimento vascular e imune. A OHB aumenta a oxigenação do plasma e, através da hiperóxia, aumenta a síntese de colagénio e angiogénese. Aumenta igualmente a atividade antimicrobiana através dos leucócitos e potencia ainda atividade de certos antibióticos, dado que ajuda o transporte dos mesmos pela parede das bactérias através de transportadores aminoglicosídeos oxigeno-dependentes. Promove também a atividade osteoclástica do osso necrosado, bem como a redução do edema e inflamação.

As lesões tardias por radiação de tecido mole ou necrose óssea ocorrem devido à radioterapia com altas doses de radiação. A radioterapia danifica a proliferação celular, o que pode causar obliteração vascular progressiva. Há uma hipocelularidade, hipovascularidade e hipóxia dos tecidos com radionecrose. Clinicamente observa-se edema, ulceração, necrose óssea e falta de cicatrização dos tecidos que pode persistir durante anos após o trauma (Gill & Bell, 2004). Esta condição é potencialmente irreversível e progressiva sendo a osteoradionecrose um desafio para oncologistas, radiologistas e pacientes (Lin *et al.*, 2009). A terapia OHB aumenta a densidade vascular e oxigenação dos tecidos sujeitos a radiação. Aumenta também a atividade antimicrobiana dos leucócitos, a síntese de colagénio, aumenta os fibroblastos no bordo dos tecidos afetados e melhora a epitelização. Assim, há uma melhor cicatrização dos tecidos. A terapia OHB poderá também ser utilizada preventivamente para evitar o desenvolvimento de osteoradionecrose quando o paciente necessita de, por exemplo, efetuar extrações após radioterapia da cabeça e pescoço (Gill & Bell, 2004).

A osteonecrose associada aos Bifosfonatos é clinicamente caracterizada por lesões necróticas persistentes na mandíbula e maxila após a terapia com Bifosfonatos (Freiberger *et al.*, 2009). Os Bifosfonatos têm sido desenvolvidos nas últimas três décadas e têm sido utilizados para o tratamento de várias desordens esqueléticas como metástases ósseas, osteoporose, doença de Paget, malignidade de hipercalcémia e dor

óssea (Magopoulos *et al.*, 2007). Esta condição é semelhante em indivíduos com osteopetrose e indivíduos com defeitos nos osteoclastos. Assim, esta específica condição está relacionada com defeitos na atividade e função dos osteoclastos, o que diminui o *turn-over* ósseo e produz defeitos na função de cicatrização. Deste modo, a terapia OHB, por um lado, aumenta a difusão de oxigénio aumentando a eliminação de bactérias nas infeções necrotizantes e feridas hipóxicas, aumenta a distribuição de oxigénio independentemente da hemoglobina, aumenta a oxigenação das margens do tecido perfundido. Por outro lado, ao aumentar nos tecidos as espécies reativas de oxigénio e nitrogénio ocorre redução do edema e da inflamação, há mobilização das células estaminais, há proliferação celular e angiogénese. Assim, há uma melhor cicatrização dos tecidos e, com o aumento da diferenciação de osteoblastos e osteoclastos pelas espécies reativas, há um aumento do *turn-over* ósseo (Freiberger *et al.*, 2009).

A periodontite agressiva é caracterizada pela presença de bactérias anaeróbias (Devaraj & Srisakthi, 2014) no fluído crevicular. Clinicamente, manifesta-se por desordens infecciosas dos tecidos que suportam os dentes (Signoretto, Bianchi, Burlacchini & Canepari, 2007). A terapia OHB pode inibir o crescimento de bactérias anaeróbia estritas subgengivais e anaeróbios facultativas. Estimula também a proliferação osteoblástica. Esta ação promove a cura do periodonto, o que pode levar a resolução da periodontite agressiva. Pode também ter resultados na melhoria da periodontite crónica generalizada (Devaraj & Srisakthi, 2014).

Os implantes dentários têm como objectivo substituir um dente ausente. Assim, estes são inseridos no osso que deve integrar o implante no mesmo através da formação de novo osso ao que se chama osteointegração. Em pacientes tratados com radioterapia a formação de novo osso está comprometida, logo o implante irá falhar na sua osteointegração. Assim, a terapia OHB estimula a formação de osso e aumenta os mecanismos de defesa facilitando este processo. Uma revisão elaborada por Esposito e colaboradores através da Cochrane em 2008 concluiu que a terapia OHB não tinha quaisquer benefícios clínicos na osteointegração de implantes em pacientes irradiados (Devaraj & Srisakthi, 2014; Esposito, Grusovin, Patel, Worthington & Coulthard, 2008).

2.2.5. Contraindicações

Quanto às contraindicações podemos agrupá-las em dois grupos: as contraindicações absolutas e as contraindicações relativas. Quanto às contraindicações absolutas temos o pneumotórax por tratar, a administração simultânea de Doxorubicina, Bleomicina, Disulfiram, Cisplatina e administração prévia de Bleomicina. As contraindicações relativas são, a claustrofobia, os distúrbios convulsivos, a piréxia severa, as infecções do trato respiratório superior, a sinusite crônica, as doenças pulmonares crônicas com retenção de dióxido de carbono, a história de pneumotórax espontâneo, a história de cirurgia torácica, as lesões pulmonares assintomáticas visíveis no raio-x, a história de cirurgia para otosclerose, a história de neurite ótica, infecções virais, esferocitose congénita, gravidez (Mayer *et al.*, 2005), equalização de pressão diminuída, doença cardíaca (Gill & Bell, 2004), epilepsia (Chrcanovic, Reher, Sousa & Harris, 2010) e hipertermia incontrolável (Devaraj & Srisakthi, 2014). No que respeita à doença cardíaca temos o exemplo da insuficiência cardíaca congestiva severa que, com a terapia OHB, pode-se verificar uma diminuição da função cardíaca logo quando os pacientes têm uma injeção sistólica menor de 35% não deverão efetuar o tratamento (Thackham *et al.*, 2007).

Gill (2004) afirmou que a gravidez não é uma contraindicação evidente clínica ou experimentalmente, pelo que não pode causar no feto espinha bífida ou defeitos nos membros (Gill & Bell, 2004). Por outro lado, Chrcanovic e seus colaboradores em 2010 sustentaram que as únicas contraindicações absolutas da terapia OHB são a neurite ótica e a existência de neoplasias, uma vez que a terapia OHB poderia estimular o crescimento de malignidades (Chrcanovic *et al.*, 2010) devido ao aumento da oxigenação do tumor (Gill & Bell, 2004). Assim, a terapia OHB deve ser evitada no caso de suspeita de neoplasia residual ou recorrente (Pitak-Arnrop *et al.*, 2008). Contudo, não se considera ser contraindicado o tratamento de pacientes que já tiveram neoplasias e foram tratados (Chrcanovic *et al.*, 2010), pacientes sem história de recidiva e em linhas celulares não derivadas de neoplasias que recidivam (Lin *et al.*, 2009). Assim, a terapia OHB pode ser utilizada pré e pós operativamente em pacientes que serão operados para iniciar a reconstrução dos tecidos. Também foi afirmado que a terapia OHB poderia exacerbar uma variedade de desordens autoimunes ou imunossupressoras e virémia, logo seriam também contraindicações, mas há pouca evidência que suporte esta afirmação (Chrcanovic *et al.*, 2010).

2.2.6. Efeitos acessórios da OHB

A terapia OHB é um tratamento relativamente seguro mas traz alguns riscos com o aumento da pressão e hiperóxia. O efeito adverso mais comum devido à toxicidade do oxigénio é a miopia reversível, que se pensa ser devido a uma deformação (Gill & Bell, 2004), sendo normalmente reversível em seis semanas após o termino dos tratamentos. Podem-se também desenvolver cataratas quando há um excesso de sessões de tratamento (Thom *et al.*, 2012). A toxicidade do SNC pelo oxigénio acontece muitas vezes (B. R. Chrcanovic, 2010) potenciando episódios de convulsões (Gill & Bell, 2004). Estes episódios acontecem em 1 a 4 doentes em 10.000 pacientes tratados (Thom *et al.*, 2012) e não são mortais (Thackham *et al.*, 2007). Pensa-se que está relacionada com a excedência dos limites que podem ser tolerados de quantidade de oxigénio administrado (Gill & Bell, 2004).

O risco de toxicidade por oxigénio depende da concentração e localização intracelular das espécies reativas. Sendo que os protocolos clínicos de terapia OHB são breves, as defesas antioxidantes são adequadas para o aumento que se dá das espécies reativas sendo este *stress* bioquímico reversível. Contudo, durante os tratamentos com OHB é usual fazerem-se pausas em que se administra ar atmosférico durante cinco minutos para aumentar a tolerância pulmonar a altas concentrações de oxigénio (Thom *et al.*, 2012).

As manifestações relacionadas com a toxicidade do oxigénio são pulmonares, do Sistema Nervoso Central (SNC) e oculares. Quanto às pulmonares pode-se verificar atelectasias de absorção em unidades pulmonares com baixa ventilação/ perfusão. Assim, o rácio de absorção de oxigénio dos alvéolos para o sangue excede a substituição de gás alveolar distribuído pela respiração. Pode-se verificar também traqueobronquite aguda e síndrome de dificuldade respiratória aguda. As manifestações do SNC são as convulsões. Por fim, as manifestações oculares incluem (quando o paciente foi exposto uma única vez à terapia OHB) a diminuição da visão periférica, a vasoconstrição dos vasos da retina e a diminuição da acuidade visual. Todas estas manifestações são reversíveis. Após várias sessões pode-se verificar miopia transitória e cataratas (Bitterman & Bitterman, 2006).

Outros efeitos adversos relacionados com a terapia OHB são o barotrauma ótico e pulmonar, tardiamente pode haver embolismo gasoso (Chrcanovic *et al.*, 2010), doença da descompressão quando a descompressão não é controlada na câmara hiperbárica (Wahl, 2005), disfunção do tubo de Eustáquio, barotraumas do ouvido médio às vezes acompanhado de rutura da membrana timpânica (Bessereau & Annane, 2010 ; P. N. Lambade, Lambade & Goel, 2013), pneumotórax e colapso alveolar pulmonar (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008).

Os barotraumas do ouvido médio e seio podem ser prevenidos por técnicas de equalização ou timpanectomia e a otite média pode ser prevenida com pseudoefidrina. Apesar de o barotrauma do ouvido interno ser extremamente raro, a rutura do tímpano pode resultar em perda auditiva permanente, vertigens e zumbidos.

Para acontecer um barotrauma é necessário haver uma mudança na pressão do ambiente e transferência dessa pressão para um espaço não colapsável preenchido por gás. A expansão do gás pode lesionar os tecidos, enquanto a redução do volume de gás causa o inchgurgitamento dos vasos, inchaço da mucosa e hemorragia. Isto pode acontecer no ouvido médio e seios, pulmão, intestino, dentes e olhos, especialmente quando são utilizadas máscaras que abrangem toda a cabeça (Roque & Simão, 2006). O barotrauma pulmonar e pneumotórax é extremamente raro, especialmente se não houver história prévia de doença pulmonar. O barotrauma dentário poderá causar dores (Gill & Bell, 2004).

A complicação mais fatal, no entanto pouco comum, são os incêndios nas câmaras hiperbáricas. Acontece um incêndio por ano em todo o mundo (Thackham *et al.*, 2007). Durante a sessão se a câmara tiver um sistema em que o paciente respira o oxigênio diretamente do ambiente da câmara (há um ambiente interno de oxigênio puro) e não através de uma máscara, há um sério risco de incêndio no caso de haver alguma faísca ou alguma fonte de aquecimento não controlada (Kot *et al.*, 2006).

Shaw (2011) citou um estudo feito a 90 pacientes tratados com OHB e obteve os seguintes resultados: convulsões (3%), acidentes vasculares cerebrais (1%), enfarte do miocárdio (1%), disfunção do tubo de Eustáquio (2%). A incidência global de complicações neste estudo foi de 8%. O mesmo autor citou também um estudo mais recente em que foram citados 33 artigos e estimado o risco de complicações, designadamente os problemas visuais temporários, considerados como comuns (34%),

problemas do tubo de Eustáquio (2%), claustrofobia (2%) e convulsões (< 0,01%). O enfarte do miocárdio e os acidentes vasculares cerebrais não foram considerados riscos (Shaw & Butterworth, 2011).

Outro estudo realizado na Austrália por Mohd (2015) analisou 189 pacientes tratados com HBO. O barotrauma auricular foi o efeito secundário mais comum (10,6%) apesar de ter sido reversível em todos os pacientes, a miopia reversível foi observada em 4,2%, a dor de dentes em 0,5% e o enfarte do miocárdio em 0,5% (Tahir *et al.*, 2015).

2.3. Osteoradionecrose

2.3.1. Definição

A Osteoradionecrose (ORN) é uma das mais sérias complicações orais do tratamento do cancro da cabeça e do pescoço. É caracterizada por uma lesão severa tardia radio-induzida. Há necrose óssea e falha na cicatrização de tecidos. Muitas definições têm vindo a ser propostas, sendo que a mais amplamente aceite descreve a ORN como “uma doença em que o osso irradiado torna-se desvitalizado e exposto a pele e mucosa adjacente, sem cura durante três meses e sem recorrência de tumor” (Figura 4) (Bagan, Scully, Zapater, Basterra & Bagan, 2011).



Fig. 4- Osso mandibular desvitalizado (ORN) (Bagan *et al.*, 2011).

A ORN é um desequilíbrio em que a morte celular e o colapso do colagénio excedem a homeostase normal de reparação celular e síntese de colagénio. Assim, há colapso espontâneo dos tecidos e redução do potencial de cicatrização (Pitak-Arnnpot *et al.*, 2008).

Ao longo dos anos, a ORN recebeu várias definições sendo por esse motivo difícil comparar estudos epidemiológicos e estudos de tratamentos eficazes para a doença. Também foram dadas várias definições clínicas. Provavelmente a primeira evidência desta doença, relacionada com a radioterapia, foi relatada por Regaud em 1922. Em 1926 Ewing deu o nome de “osteíte causada por radiação”. Meyer classificou a ORN como uma variante especial da osteomielite. Titterington utilizou o termo “osteomielite do osso irradiado” (Chrcanovic *et al.*, 2010). Marx definiu a ORN como uma área maior do que um centímetro de osso exposto num campo irradiado, que não tem qualquer evidência de cura pelo menos durante seis meses (Bagan *et al.*, 2011). Este também clarificou que a ORN não tinha infecção intersticial mas sim superficial (Chrcanovic *et al.*, 2010), originária da cavidade oral ou outro sítio sistémico (Musbah & Mupparapu, 2013).

Outra definição de ORN também foi proposta: necrose óssea isquémica, radio-induzida de cura tardia, associada a necrose de tecido mole de extensão variável. Ocorre na ausência de necrose causada por tumor primário, recorrente, ou com doença metástica (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Contudo, estas definições poderão não ser as mais acertadas visto que a ORN pode ser diagnosticada radiograficamente (Lyons, Osher, Warner, Kumar & Brennan, 2014), sendo que a ORN leva a sequestros ósseos visíveis clínica e radiograficamente (Musbah & Mupparapu, 2013).

A maior parte dos autores concorda que o local afetado teve de ser previamente irradiado, deve haver ausência de recidiva de tumor no local afetado, deve haver descontinuidade da mucosa ou falha de cicatrização no local (exceto em locais onde a mucosa/pele subjacente é demasiado espessa para tal acontecer, ou quando há fratura patológica da mandíbula), o osso deve estar “morto” devido à necrose hipóxica e celulite, fratura patológica ou fistulação não precisam necessariamente de estar presentes para ser considerada ORN.

Duas questões permanecem por esclarecer: qual o *timing* da exposição óssea e qual a definição de osso “morto”. Quanto à primeira pergunta a resposta é variável conforme os autores mas recomenda-se um período de pelo menos três meses para fazer o diagnóstico (B. R. Chrcanovic P. R., 2010), dado que se a observação for feita num curto período de tempo após a radioterapia uma radionecrose da mucosa pode ser confundida com ORN (Lyons & Ghazali, 2008). A literatura refere que a média de tempo desde o fim da radioterapia até ao desenvolvimento da ORN varia entre 22 a 47 meses (Lambade *et al.*, 2013). Quanto à segunda pergunta é mais difícil de perceber, na medida em que só é possível ter a certeza que o osso não está vital se for efetuada uma cirurgia e houver áreas em que não há hemorragia óssea (Chrcanovic *et al.*, 2010), ou através de análise radiográfica ou histológica (Lyons & Ghazali, 2008). Assim, as características que definem a ORN são bem reconhecidas mas em casos dúbios os critérios estão pouco claros (Shaw & Dhanda, 2011).

A mandíbula é o osso mais afetado porque na maioria dos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço a grande parte deste osso é inevitavelmente irradiado com altas doses de radiação (Cheng *et al.*, 2006) e por ter menor aporte sanguíneo do que na maxila (Chrcanovic *et al.*, 2010). Por outro lado a ORN da maxila é reportada muito raramente, logo não se dá muita atenção a esta doença (Cheng *et al.*, 2006).

2.3.2. Etiologia

Há várias variáveis implicadas no desenvolvimento da ORN que interagem de forma complexa (Lambade *et al.*, 2013): dose de radiação total, energia dos fotões, se foi administrada braquiterapia, tamanho da zona irradiada, fracionamento da radiação, existência de periodontite, cirurgia óssea pré-radiação (Chrcanovic *et al.*, 2010) (número, volume, hematoma e infeção) (Delanian, Chatel, Porcher, Depondt & Lefaix, 2011) higiene oral pobre, consumo de tabaco e álcool, extrações dentárias pós-radiação (Chrcanovic *et al.*, 2010) e competência do clínico que as executa (Lye *et al.*, 2007), tamanho do tumor, localização e estágio do tumor, proximidade do tumor ao osso (Chrcanovic *et al.*, 2010) ou se há invasão do osso (Ben-David *et al.*, 2007), falta de proteção para a radiação (Chrcanovic *et al.*, 2010), infeções bacterianas (Bagan *et al.*, 2011), diabetes (Jiang, Zhu & Qu, 2014), doenças vasculares ou relacionadas com o colagénio (Delanian *et al.*, 2011), imunodeficiências, malnutrição (Zhuang, Zhang, Fu,

He & He, 2011) idade avançada (Silvestre-Donat & Puente, 2008), gênero, e saúde geral (Ben-David *et al.*, 2007).

Quanto ao fator de risco relacionado com a radiação, o risco é maior conforme a dose de radiação é maior (Sasahara *et al.*, 2014). Há diferenças na incidência da ORN associada a regimes diferentes de RT, diferentes fracionamentos e diferentes formas de a distribuir (Nabil & Samman, 2012). É universalmente aceite que altas doses de radiação, regimes curtos usando altas doses por fração e campos de radiação grandes aumentam o risco de ORN. Também, a radioterapia intersticial é mais segura do que a de foco externo se o tumor se encontrar longe do osso (Chrcanovic *et al.*, 2010). Caso a braquiterapia seja administrada junto à mandíbula, aumenta o risco de ORN (Lyons Ghazali, 2008). Se a radioterapia for administrada em doses inferiores a 60 Gy e em várias frações, é pouco provável que ocorra ORN. Por outro lado, se a quimioterapia for aplicada em conjunto com a radioterapia, aumenta o risco de ORN (Chrcanovic *et al.*, 2010). A radioterapia hiperfracionada aumenta a probabilidade de desenvolver ORN, visto que há um aumento das doses diárias e portanto um encurtamento de tempo entre exposições a radiação (Niewald, Fleckenstein, Holtmann, Spitzer & Rube, 2013).

Atualmente, com os avanços da tecnologia, substitui-se a radioterapia convencional pela radioterapia de intensidade-modulada que, ao atuar perto da massa tumoral, minimiza a irradiação dos tecidos normais minimizando também o risco de ORN (Garden *et al.*, 2007). Esta modalidade também diminui a severidade da doença porque distribui doses precisas ao tumor, minimizando as doses distribuídas aos tecidos normais (Rice, Polyzois, Ekanayake, Omer & Stassen, 2014). A radiação é um dos principais factores de risco da ORN porque causa perda de osteoblastos em detrimento dos osteoclastos dada a sua diferença de radiosensibilidade. Deste modo, aumenta a reabsorção óssea resultando na atrofia e susceptibilidade ao trauma. A radioterapia causa também fibrose, trombose e obliteração dos vasos que nutrem o osso levando à hipóxia do mesmo (Chang *et al.*, 2007).

O trauma é reconhecido como fator predisponente da ORN, integrado até na patofisiologia da ORN. Assim, é sem dúvida o fator de risco mais importante. O trauma pode ocorrer devido a trauma local executado por próteses, ou cirurgicamente através de extrações dentárias ou tratamento de malignidades.

O trauma local feito com dentaduras após irradiação e extração dentária pode levar a irritação e ulceração da mucosa levando a ORN. As próteses só deverão ser colocadas pelo menos nove meses após extração dentária (Chrcanovic *et al.*, 2010).

As extrações dentárias pós-radioterapia devem ser executadas 5 anos após a radioterapia e deve-se avaliar com precaução a importância de fazer as tais extrações (Musbah & Mupparapu, 2013). A maior parte dos pacientes que desenvolvem ORN têm dentes na mandíbula quando o tumor aparece (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Por outro lado, dentes que não podem ser restaurados, com cáries (Chrcanovic *et al.*, 2010), doença periodontal moderada a severa (Katsura *et al.*, 2007), ou lesões radiculares podem causar infecções no osso, infecções estas que podem progredir e causar ORN (Chrcanovic *et al.*, 2010). A higiene oral é um fator preponderante para evitar a ORN (Bagan *et al.*, 2011). A radiação por si só pode causar alterações nas glândulas salivares e estruturas dentárias resultando em perda do suporte periodontal, cáries de rampante (Figura 5) e infecções fúngicas ou bacterianas (Chrcanovic *et al.*, 2010).



Fig. 5- Cáries de radiação severas. A dentição encontrava-se em excelentes condições antes do tratamento para o cancro e agora há um sério risco de ORN após extrações (R. J. Shaw C. B., 2011).

Quanto maior e mais avançado for o tumor maior a probabilidade de desenvolver ORN. Assim o sistema TNM está diretamente relacionado com o desenvolvimento de ORN (Bagan *et al.*, 2011). A proximidade do tumor ao osso e o sítio do tumor primário (na

parte posterior da mandíbula o osso é mais compacto logo é mais comumente afetado pela ORN) são fatores de risco para a ORN (Jacobson *et al.*, 2010).

A ressecção óssea feita após a radioterapia também pode desenvolver ORN devido à perda suprimimento sanguíneo do periósteo e cobertura inadequada do defeito ósseo.

O consumo em excesso de álcool e tabaco também é um fator de risco da ORN. A sua forma de contribuição não é clara, mas pensa-se que ambos contribuem para uma higiene oral pobre e que pelo menos o tabaco contribui para uma vasoconstrição que não é benéfica após radioterapia dada a hipovascularização da zona irradiada (Chrcanovic *et al.*, 2010).

As infecções bacterianas estão relacionadas com a ORN. Foram encontradas bactérias anaeróbias no osso necrosado que não parecem ser meros contaminantes de superfície. Assim sendo, têm um papel no desenvolvimento da doença. Os *Actinomyces* estão presentes em feridas inflamatórias crônicas sem cura que estão presentes na ORN. Pensa-se que em conjunto com o aumento de osteoclastos estejam envolvidos em mecanismos osteolíticos (Bagan *et al.*, 2011). Também se verificou um aumento de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* (Hansen, Kunkel, Kirkpatrick & Weber, 2006).

A ORN apesar de estar relacionada com trauma também pode ocorrer espontaneamente (Chrcanovic *et al.*, 2010).

2.3.3. Fisiopatologia

Muitas teorias relativas à forma como a mesma se desenvolve têm sido formuladas (Chrcanovic *et al.*, 2010). Em 1926 Ewing reconheceu pela primeira vez mudanças ósseas associadas à radioterapia e descreveu a doença como “osteíte causada por radiação”. Em 1938 Watson e Scarborough reportaram três eventos cruciais para o desenvolvimento da ORN, baseados em observações clínicas: exposição a radiação acima das doses críticas, lesão local e infecção. Acreditava-se que o trauma no tecido mole e osso subjacente permitia que as bactérias da cavidade oral entrassem no osso desmineralizado e provocassem osteomielite (Jacobson *et al.*, 2010). O trauma pode ser feito devido a uma irritação produzida por uma prótese mal adaptada, bordos cortantes de dentes ou por manipulação clínica como extrações dentárias (Silvestre-Donat & Puente, 2008).

Modelos experimentais mostraram que havia bactérias nos tecidos afetados pela doença e foram documentadas alterações nos tecidos como espessamento das paredes das artérias e arteríolas, perda de osteócitos e osteoblastos e preenchimento das lacunas ósseas com células inflamatórias (Figura 6). Estes achados ganharam popularidade quando Meyer propôs a sua teoria: radiação, trauma, infecção. Deste modo, a teoria baseava-se na invasão da flora microbiológica oral após uma lesão que proporcionaria a entrada das bactérias para o osso irradiado. A teoria de Meyer durou uma década (Lyons & Ghazali, 2008). Portanto, durante muito tempo a ORN foi associada a infecção e trauma do osso irradiado dando azo a vários termos ligando a ORN à osteomielite, como por exemplo osteomielite associada à irradiação (Store & Olsen, 2005).

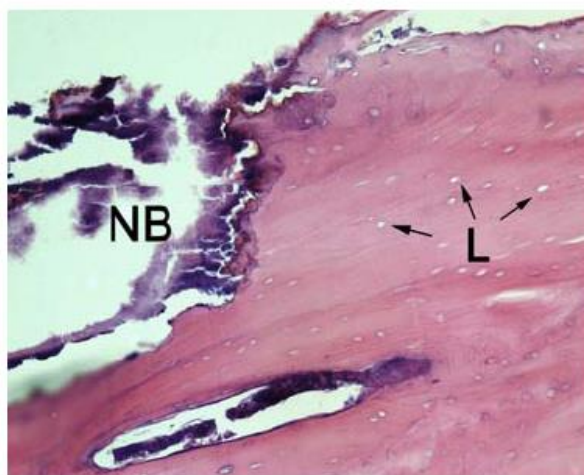


Fig. 6- Foi demonstrado que o osso não é viável visto que não tem osteócitos nas lacunas ósseas (L) e há necrose na medula óssea (NB) (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Marx examinou a teoria de Meyer questionando os casos em que não havia nem trauma nem infecção. Marx apenas encontrou microrganismos (*Candida*, *Streptococcus* e espécies Gram-negativas) superficialmente no osso. Assim, concluiu que os microrganismos tinham um papel secundário na fisiopatologia da ORN, bem como o trauma (Chrcanovic *et al.*, 2010). “A ORN não é uma infecção primária do osso irradiado mas uma complexa deficiência metabólica e homeostática do tecido originado por uma lesão; e o trauma pode ou não ser um fator de iniciação” (Lyons & Ghazali, 2008).

Histologicamente, Marx encontrou células endoteliais mortas, endarterite obliterativa, hiperémia, hipovascularização, hialinização e trombose de vasos, fibrose do periósteo (Lyons Ghazali, 2008; Chrcanovic *et al.*, 2010) e perda de osteócitos e osteoblastos (Lambade *et al.*, 2013). Havia também uma deficiência nos osteoblastos e osteócitos com fibrose nos espaços medulares. A mucosa e a pele também se tornaram fibróticas e houve uma grande diminuição da celularidade e vascularidade do tecido conjuntivo. Os tecidos irradiados eram então, hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos (três H's) (Chrcanovic *et al.*, 2010). Marx em 1980 criou esta teoria dos três H's que é ainda a mais popular (Bessereau & Annane, 2010).

Marx sugeriu então uma sequência fisiopatológica. Primeiro o tecido é irradiado, o tecido torna-se hipovascular hipóxico e hipocelular, então há colapso tecidual visto que morte celular e lise do colagénio excedem replicação celular e síntese de colagénio. Deste modo, há predisposição a feridas crónicas que não cicatrizam, sendo que as necessidades metabólicas da ferida são maiores do que o suprimento das mesmas. Criam-se assim feridas crónicas que não cicatrizam (Lyons & Ghazali, 2008; Jacobson *et al.*, 2010). Dependendo da severidade de privação de oxigénio e nutrientes no tecido, este podia sofrer necrose espontânea ou produzida por trauma. Na necrose causada por trauma o processo de cicatrização era inadequado (Goldwaser, Chuang, Kaban & August, 2007).

Quando o tecido é irradiado para o tratamento do cancro, as células normais também são lesadas. As células normais no campo da radiação são heterogéneas tanto em tipo como na sua sensibilidade à radiação. A radiação faz também com que as células não produzam células-filhas nem produzam colagénio. As células sobreviventes podem produzir colagénio defeituoso e enzimas reguladoras defeituosas. O resultado é tecido residual que progressivamente perde a vascularidade, celularidade e falha na contribuição para a sua própria integridade.

Em 2005, Støre *et al.* através da hibridação de DNA concluiu-se que as bactérias tinham um papel fundamental na patogénese da ORN corroborando a teoria de Meyer. (Chrcanovic *et al.*, 2010). Os dentes presentes no campo de irradiação podiam representar uma porta para a entrada de microrganismos (Madrid, Abarca & Bouferrache, 2010). A radioterapia muitas vezes leva à destruição das glândulas salivares. Consequentemente estas não são capazes de produzir as quantidades

necessárias de saliva, o que tem um papel crucial no microambiente bacteriano e na manutenção da integridade da mucosa. Este processo leva a um aumento da predisposição a infecções (Hansen *et al.*, 2006).

Foi proposta uma nova teoria baseada no conceito em que os osteoclastos sofriam por causa da radiação um dano anterior às alterações vasculares. Assim sugeriu-se que a supressão de osteoclastos está relacionada com o *turn-over* ósseo e é o primeiro evento no desenvolvimento da ORN (Jacobson *et al.*, 2010).

Mais recentemente, em 1993 Delanian *et al.* propuseram uma nova teoria para a fisiopatologia da ORN - a teoria da fibrose radio-induzida (RIF) (Lyons *et al.*, 2014), que contempla mecanismos fibroatróficos radio-induzidos, incluindo a formação de radicais livres, disfunção endotelial, inflamação, trombose microvascular, fibrose e remodelação e necrose óssea e tecidual (Chrcanovic *et al.*, 2010). A teoria da fibrose radio-induzida é assim uma nova teoria que foi introduzida à custa dos avanços na biologia celular e molecular que demonstraram a progressão microscópica da ORN (Lyons & Ghazali, 2008). A RIF é um dano irreversível, inevitável e pode durar anos após a radioterapia (Zhuang *et al.*, 2011). As fases histopatológicas do desenvolvimento da ORN são semelhantes às observadas na cicatrização de feridas crônicas traumáticas (Lyons & Ghazali, 2008).

Esta teoria propõe que as populações de fibroblastos não só passam por uma total depleção celular em resposta a radiação, mas também mostram uma habilidade reduzida em produzir e secretar colagénio no tecido adjacente (Jacobson *et al.*, 2010). Existem então três fases distintas. Primeiro, há a fase pré-fibrótica em que predominam mudanças nas células endoteliais em conjunto com uma resposta inflamatória aguda. Na fase organizada constitutiva predomina a atividade fibroblástica anormal e há desorganização da matriz extracelular. Por fim, na fase fibroatrófica há uma tentativa de remodelação tecidual através da formação de tecido cicatricial frágil, o que leva a um risco tardio de reativação inflamatória no local lesado. A progressão das várias fases é causada pela ativação e desregulação da atividade fibroblástica que conduz à atrofia do tecido da área previamente irradiada (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Após a radioterapia as células endoteliais são lesadas por ação direta devido à radiação e por ação indireta devido a radicais livres (espécies reativas de oxigénio) geradas pela radiação. As células endoteliais lesadas produzem citocinas que iniciam uma resposta

inflamatória aguda e fazem com que os polimorfonucleares e outros fagócitos libertem espécies reativas de oxigénio (ROS). As ROS provocam lesão das células endoteliais (Rice *et al.*, 2014). A destruição das células endoteliais está relacionada com a trombose vascular, o que leva a necrose da microvasculatura, isquémia local e perda de tecido. A perda da barreira natural das células endoteliais leva à libertação de várias citocinas que fazem com que os fibroblastos se tornem miofibroblastos.

As espécies reativas ao oxigénio medeiam a libertação de citocinas (Chrcanovic *et al.*, 2010) como o fator de necrose tumoral α que potencia a inflamação (Rice *et al.*, 2014), o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento dos fibroblastos β , interleucinas (1, 4 e 6), o fator de crescimento transformante $\beta 1$ e o fator de crescimento do tecido conjuntivo. Isto resulta na ativação desregulada dos fibroblastos e assim o fenótipo dos miofibroblastos persistem. Estes miofibroblastos são caracterizados por altos rácios de proliferação, secreção de produtos anormais da matriz extracelular e uma capacidade reduzida de degradar estes componentes (Chrcanovic *et al.*, 2010). A desregulação da proliferação dos fibroblastos e metabolismo são parecidos aos descritos na fibrose pulmonar e cirrose do fígado depois do ataque por vírus, álcool e sílica.

Sabe-se que a mandíbula é um sítio predisponente ao desenvolvimento de ORN. Isto devido principalmente ao resultado da fibrose que causa obliteração da artéria alveolar inferior em conjunto com falha da artéria facial que a suprime (Lyons & Ghazali, 2008) e alterações radio-induzidas na sua vasculatura que diminuem o fluxo sanguíneo, o que explica parcialmente a maior susceptibilidade da mandíbula para a ORN (Chang *et al.*, 2007). O desequilíbrio entre síntese e degradação no tecido irradiado é particularmente dramático no osso visto que a combinação entre a morte dos osteoblastos após a radiação, a falha dos osteoblastos em repopular a zona e a proliferação excessiva de miofibroblastos resulta na redução da matriz óssea e substituição por tecido fibroso (Chrcanovic *et al.*, 2010).

A tradicional imagem histopatológica da ORN consiste num mosaico de áreas com osteogénese persistente juntamente com osteólise extensa que também corresponde à imagem radiográfica. A análise microrradiográfica do osso com ORN, pós-cirurgicamente, mostra quatro possíveis mecanismos de destruição óssea: reabsorção óssea progressiva pelos osteoclastos que são mediados pelos macrófagos levando a

osteoporose, lise de perioscitos (sinal patognomónico da ORN), desmineralização extensa secundária a um estímulo externo como saliva, produtos bacterianos ou aceleração do envelhecimento ósseo (Delanian, Depondt & Lefaix, 2005). Por último, os miofibroblastos sofrem apoptose e décadas após a radioterapia o osso torna-se pobre em células, pouco vascularizado e com fibrose (Chrcanovic *et al.*, 2010). Estas áreas irradiadas que cicatrizaram permanecem frágeis e podem ser focos de reativação inflamatória tardia após qualquer trauma, quer físico quer químico, e desenvolver ORN (Lyons Ghazali, 2008). A fibrose e a cicatrização comprometida de feridas resultam num alto índice de complicações pós-operativas. As complicações pós-operativas mais comuns são fístulas, infeções e deiscências de tecidos (Nolen *et al.*, 2014).

A atividade dos osteoblastos e osteoclastos têm um papel no desenvolvimento da ORN. Num osso saudável de um adulto a maioria das células encontram-se numa fase de repouso do ciclo mitótico. No entanto, há um constante mas lento *turn-over* da estrutura óssea. Os osteoclastos proliferam, reabsorvem osso e desaparecem e os osteoblastos proliferam para reconstruir o osso. Este processo continua para o resto da vida. O trauma leva à proliferação de osteoblastos principalmente originários do periosteio para reparar a lesão óssea (Chrcanovic *et al.*, 2010).

2.3.4. Quadro clínico

A apresentação clínica da ORN consiste em dor, drenagem e fistulação da mucosa ou pele relacionada com o osso exposto na área que foi irradiado (Bagan *et al.*, 2011; Chang, Leon, Hoffman, Schmidt, 2012). Pode haver também deformação facial e *fetor oris* (Chrcanovic *et al.*, 2010). Há uma combinação de osso e mucosa necrosada sem cicatrização espontânea (Bagan *et al.*, 2011). Em casos severos até a morte pode ocorrer. Os pacientes com ORN experienciam uma deterioração substancial da sua qualidade de vida devido aos sintomas clínicos (Chrcanovic *et al.*, 2010). A ORN da maxila demonstra normalmente um percurso clínico mais benigno devido a fatores anatómicos, tamanho pequeno do osso e um bom suprimento de oxigénio (Rice *et al.*, 2014).

Nos estádios precoces de ORN da mandíbula há apenas exposição (Bagan *et al.*, 2011) crónica (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008) do osso mandibular. Este osso exposto desvitalizado pode ser visto através da mucosa ulcerada (Bagan *et al.*, 2011) e necrosada (Pitak-

Arnnop *et al.*, 2008) e é normalmente assintomático. Com a progressão da lesão, começa a haver dor que por vezes pode ser bastante severa. Vem associada a sintomas como disestesia (Bagan *et al.*, 2011), parestesia ou anestesia, inchaço, trismus (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008), prejuízo da função mandibular (Lyons *et al.*, 2014) com dificuldade na mastigação, deglutição e fala, infeção local ou sistémica repetida (Cheng *et al.*, 2006), sepsis, febre (Hansen *et al.*, 2006), halitose, disgeusia e impactação alimentar na área de exposição do sequestro ósseo. Em casos mais severos os pacientes apresentam fistulação da mucosa oral ou pele, necrose óssea completa e fratura patológica (Bagan *et al.*, 2011; Nabil & Samman, 2011). Pode também haver osteomielite espontânea (Delanian *et al.*, 2005) supuração, (Oh, Chambers, Martin, Lim & Park, 2009), celulite e hemorragia (Silvestre-Donat & Puente, 2008). A ORN quando aparece já não regride espontaneamente. Esta ou estabiliza ou piora gradualmente e é notoriamente difícil de tratar (Delanian *et al.*, 2005).

Marx e Johnson encontraram os seguintes sinais de diagnóstico que estão correlacionados com lesões causadas pelo aumento do grau de radiação: endurecimento do tecido, telangiectasias da mucosa, perda dos pêlos faciais, atrofia cutânea, descamação e queratinização cutânea, profunda xerostomia e perda do sentido do gosto (Chrcanovic *et al.*, 2010). Em relação à osteonecrose relacionada com os Bifosfonatos e à ORN da mandíbula, ambas apresentam quadros clínicos muito semelhantes. No entanto, na ORN as complicações mais severas como fratura mandibular e fístulas cutâneas são mais frequentes e as lesões espontâneas também (Bagan *et al.*, 2011).

Por causa da necrose da gengiva, erosão e sequestração do osso da mandíbula e formação de abscessos dento-alveolares, a mastigação e nutrição do paciente podem ser problemáticas e levar a uma deterioração da qualidade de vida do mesmo (Niewald *et al.*, 2013).

A ORN também se pode desenvolver noutras localizações como ossos pélvicos, na coluna cervical, no canal auditivo externo e no osso hioide. O temporal pode ser afetado por ORN após irradiação de carcinomas nasofaríngeos (Bagan *et al.*, 2011).

Coffin, (1983) sugeriu que a ORN pode desenvolver-se numa forma *minor* ou *major*. A forma *minor* apresenta-se com uma série de pequenos sequestros que se separam espontaneamente após um período de semanas a meses. Estas pequenas áreas podem ver-se clinicamente mas não radiograficamente. A forma *major* é definida pela necrose

que envolve toda a espessura da mandíbula e a fratura patológica é inevitável. Esta forma é visível radiograficamente.

Morton e Simpson em 1986 subdividiram a ORN em: *minor*, moderada e *major*. A ORN *minor* consiste na ulceração com exposição óssea e história de espículas ósseas que saíram espontaneamente num período de meses. A ORN moderada consiste na exposição óssea e formação de pequenos sequestros ósseos. A ORN *major* consiste em áreas extensas de osso exposto com formação de grandes sequestros e possível fratura. Neste caso a doença progride rapidamente (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Recentemente Schwartz e Kagan, em 2002, propuseram um sistema de classificação clínica. O estágio I envolve necrose cortical superficial e pequena ulceração. O estágio II foi dividido em IIa e IIb. O estágio II apresenta necrose óssea cortical e medular em que o IIa representa uma pequena ulceração e o IIb apresenta fístula oro cutânea. O estágio III representa o envolvimento da espessura total do osso com envolvimento do bordo inferior da mandíbula. Tem uma maior probabilidade de desenvolver fratura patológica e aumenta também a morbidade. Também podem ser aplicadas ao estágio III as subdivisões IIIa e IIIb (Lambade *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2009).

Já em 2003 Notani *et al.* propuseram uma nova classificação que era rapidamente aplicada a todos os casos de ORN após avaliação clínica e radiográfica. Esta classificação tem três classes (I, II e III). A classificação I corresponde à ORN confinada ao osso dento-alveolar, a classificação II à ORN limitada ao osso dento-alveolar e/ou acima do canal dentário inferior da mandíbula, enquanto a classificação III corresponde à ORN envolvendo a mandíbula para além do canal dentário inferior, ou fratura patológica, ou fístula cutânea (Figura 7,8 e, 9) (Shaw & Dhanda, 2011).



Fig. 7- Classificação I de Notani (Rice *et al.*, 2014).



Fig. 9- Classificação III de Notani (Rice *et al.*, 2014).



Fig.8- Classificação II de Notani (Rice *et al.*, 2014).

A ORN pode ser visível através de várias técnicas para além da observação clínica como radiografias, TC, ressonância magnética (RM), ultrassons, medicina nuclear e espectroscopia de infravermelhos. Regaud notou que havia ausência de uma linha clara de demarcação entre osso vital e desvitalizado. Para esclarecer esta ambiguidade a ORN foi definida com o auxílio de evidência radiológica ou através de examinação histológica para analisar o osso necrosado. No último caso aquando da realização de ressecção cirúrgica.

As imagens radiográficas são as mais comumente usadas e a aparência radiológica da ORN é uma imagem mista de lesões rádio-opacas e rádio-transparentes em que as lesões radio-transparentes representam a destruição óssea (Figura 10) (Chrcanovic *et al.*, 2010). Pode também haver aumento da densidade óssea, espessamento do periósteo, áreas de osteoporose e sequestração (Shaw & Dhanada, 2011).

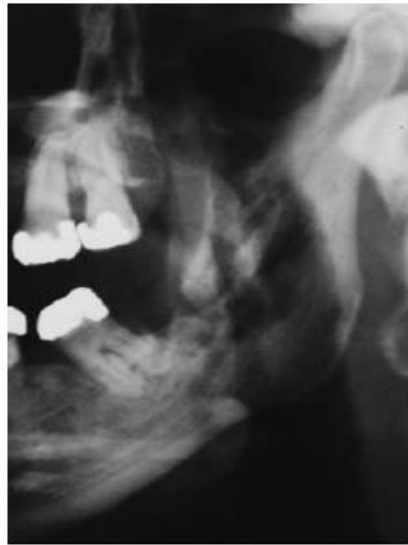


Fig. 10- Aspectos radiológicos da ORN. Mistura de lesões rádio-opacas e rádio-transparentes que representam destruição óssea (Chrcanovic *et al.*, 2010).

A técnica mais barata e mais amplamente disponível é a ortopantomografia, que pode ser suplementada por radiografias extra e intraorais. Contudo, só transmitem uma imagem compatível com a doença quando há uma alteração substancial no conteúdo

mineral e um extenso envolvimento do osso que só ocorre em estádios tardios. Andran notou que 30% do conteúdo mineral já tinha sido perdido antes de aparecer qualquer alteração radiográfica. Além do mais, as radiografias subestimam a extensão da lesão do osso e não estão relacionadas com o verdadeiro estado clínico do paciente.

A TC apresenta as mesmas limitações que as radiografias no diagnóstico da ORN.

A RM tem sido usada e sugere que há fibrose na medula óssea na ORN.

A medicina nuclear pode identificar mudanças fisiopatológicas antes da radiografia porque consegue identificar a atividade osteoblástica e fluxo sanguíneo. Pode também monitorizar a viabilidade do tecido antes e depois da RT, localizar tumores e lesões inflamatórias. O Gálio por exemplo apresenta resultados consistentes com o estágio clínico do paciente.

A espectroscopia de infravermelhos é uma técnica não invasiva que consegue monitorizar a oxigenação e isquémia. Na ORN mostra um aumento da quantidade de hemoglobina desoxigenada confirmando que o tecido é hipovascular e hipóxico com uma diminuição rácio metabólico de oxigénio da hemoglobina (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Em 2013, Musbah examinou um paciente que, doze anos após a irradiação de um carcinoma das células salivares, desenvolveu ORN. Os sinais vitais encontravam-se normais. O paciente apresentava parestesia ao longo da distribuição do ramo do nervo mandibular direito, do nervo Trigémeo. Por baixo do mento havia uma fistula drenante ativa sem sinais de assimetria facial ou inchaço e sem linfo adenopatia. No exame intra-oral observou que ambas as arcadas eram edentulas. Havia, no entanto, um aumento da crista alveolar mandibular anterior com duas fístulas drenantes discretas e uma pequena úlcera com exposição óssea na crista alveolar direita.

O exame radiográfico (ortopantomografia) mostrou que ambas as arcadas edentulas estavam atroficas. O corpo da mandíbula, no entanto, apresentava áreas densas de esclerose tanto a nível anterior como posterior. O bordo inferior da mandíbula, apesar de bem corticalizado, também parecia menos proeminente devido à esclerose. A área do canino direito mostrava que as margens da crista alveolar estavam irregulares, correspondendo à área em que há exposição óssea clinicamente.

A aparência radiográfica é consistente com osteomielite, mas a aparência clínica mostra-nos que, de facto, é ORN dada a exposição óssea acompanhada por necrose. O diagnóstico da ORN é muitas vezes complicado e difícil de fazer até que apareçam os sintomas. É importante que o Médico Dentista após a RT antecipe o diagnóstico, sendo que a ORN é facilmente prevenida em vez de tratada (Figura 11 e 12) (Musbah & Mupparapu, 2013).

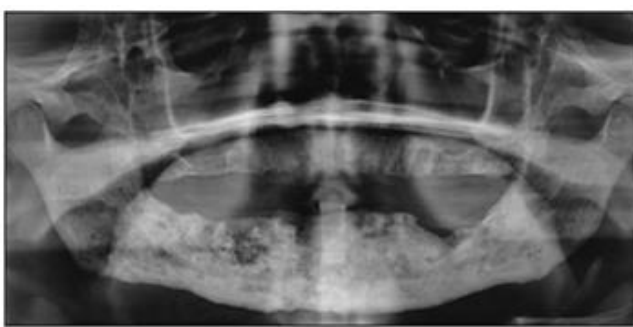


Fig. 11: Fotografia intraoral da crista mandibular posterior mostrando exposição óssea (seta pequena) e fístula (seta grande) (Musbah & Mupparapu, 2013).

Fig. 12: Ortopantomografia mostrando alterações ósseas: esclerose difusa do osso alveolar (Musbah & Mupparapu, 2013).

Merece ainda referência outro caso clínico realizado por Lambade em 2013, de um paciente do sexo masculino com 53 anos. A principal queixa era a dor aquando da mastigação na região póstero-inferior esquerda da mandíbula. Tinha associado também um inchaço difuso da bochecha esquerda e limitação da abertura da boca. O paciente tinha sido submetido a cirurgia e posterior RT para o tratamento de um carcinoma das células escamosas da mucosa bucal esquerda há dois anos.

O exame extra-oral mostrou uma cicatriz residual da cirurgia. Na palpação dos ossos faciais foi identificado um defeito de continuidade no bordo inferior do corpo da mandíbula no lado esquerdo. Intraoralmente, havia equimoses no pavimento da cavidade oral, alguma fragilidade nos tecidos da região molar e retro molar, ulceração e exposição óssea com uma cor acinzentada da região retro molar no lado esquerdo.

A ortopantomografia mostrava uma aparência carcomida da mandíbula, desde o segundo pré-molar até à zona retro molar envolvendo parte do ramo com fratura patológica do ângulo mandibular esquerdo. Fez-se uma biópsia intraoral, que mostrou um quadro histopatológico de hipocelularidade e hipovascularidade com a marcada ausência de osteócitos e osteoblastos.

A correlação clínica, radiológica e histopatológica diagnosticou, assim, ORN com fratura patológica da mandíbula (Figura 13 e 14) (Lambade *et al.*, 2013).



Fig. 13: Mostra uma porção de osso irradiado exposto na região retro molar (Lambade *et al.*, 2013).



Fig. 14: Ortopantomografia mostra uma aparência carcomida do osso com fratura patológica indicada pelas setas (Lambade *et al.*, 2013).

O quadro clínico da ORN, que inclui os sintomas da ORN e pode também incluir alguns sintomas devido à radioterapia, sintomas estes que deixam muitas vezes o paciente física e emocionalmente em baixo. Também o tratamento da ORN pode ser frustrante para estes pacientes já frágeis porque muitas vezes têm de suportar intervenções repetidas sem uma linha clara de fim em vista (Jacobson *et al.*, 2010).

2.4. Terapêutica da Osteoradionecrose com Oxigeno Terapia Hiperbárica

2.4.1. Prevenção Geral

A ORN da mandíbula às vezes requer ressecção cirúrgica, ou tratamentos com OHB. A maioria dos casos de ORN, no entanto, dispensa OHB ou cirurgia para chegar à cura.

Tem-se dado muita atenção aos métodos de prevenção da doença, incluindo extrações pré-RT e o uso de OHB ou profilaxia antibiótica nas extrações pós-RT. Como a doença dentária pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da ORN, tratamentos dentários incluindo extração de dentes não restauráveis (Wahl, 2006) (cáries extensas, raízes retidas, dente com patologia apical, dentes com mobilidade, dentes associados a tumor, dentes com periodontite severa, dentes não funcionais, dentes perto de sítio que recebeu osteotomia e dentes inacessíveis) (Shaw & Butterworth, 2011) devem ser feitos antes que a RT comece. No entanto, esta não deve se adiar por causa da cicatrização das extrações (Wahl, 2006).

Marx *et al.* (1985), através de um estudo, aplicaram 20 sessões de OHB (2.4 atm durante 90 min. De segunda a sexta durante 6 semanas), pré-extrações e 10 sessões pós-extrações (Shaw & Butterworth, 2011). Concluíram que a incidência de ORN baixava significativamente após extrações dentárias pós-RT com profilaxia com OHB, em relação às extrações dentárias pós-RT com profilaxia antibiótica. Estas extrações devem ser realizadas o mais atraumaticamente possível (Wahl, 2006; Peterson *et al.*, 2010, Fritz, Gunsolley, Daniel & Laskin, 2010).

Spiegelberg, (2015), realizou um estudo que investigava se a terapia OHB podia prevenir as lesões radio-induzidas da mandíbula de ratos. Os resultados mostraram que a terapia OHB pode afetar positivamente a microestrutura da mandíbula, suprime os osteoclastos e aumenta a viabilidade óssea (Spiegelberg *et al.*, 2015). A profilaxia com OHB passou a ser o “tratamento de escolha” para a prevenção da ORN.

A prevenção é muito importante na redução das complicações dos efeitos adversos da RT. Os pacientes devem desenvolver um alto nível de higiene oral alguns dias antes de a RT começar. Isto porque, após a RT, poderá ser difícil manter a higiene oral por haver desconforto ao nível da cavidade oral e ainda haver uma diminuição da função das glândulas salivares. Assim, devem ser prevenidas as caries dentárias devido à radiação através de soluções e pastas fluoretadas, remineralização do esmalte com pastas com fosfato de cálcio e o aconselhamento dietético também pode ser útil.

Durante a RT procedimentos dentários devem ser evitados a menos que haja uma infecção aguda urgente de tratar. Após a RT os pacientes devem ser vigiados de perto para prevenir o aparecimento de caries de radiação. Deve continuar o controlo da dieta, a administração de flúor e higiene oral. As consultas de *follow-up* devem ser regulares e

frequentes para identificar caries precoces e tratá-las de modo a evitar extrações dentárias. Também é importante estar atento ao aparecimento de ORN ou recorrência do tumor (Joshi, 2010).

2.4.2. Terapia OHB

Nenhum tratamento é universalmente aceite para a ORN, dependendo em muitos casos da severidade da doença. Marx em 1983 introduziu um sistema de classificação baseado na resposta à terapia OHB. O estágio I corresponde a 60 sessões de OHB que promovem a recuperação total da mucosa. O estágio II consiste na sequestrotomia e 60 sessões de OHB em que há recuperação total da mucosa. No estágio III há fratura patológica, fistula oro-cutânea, evidência radiológica de reabsorção do bordo inferior da mandíbula e é tratado com 30 sessões de OHB e ressecção óssea. Assim, a ORN precoce deve ser tratada com terapêuticas conservativas e os estádios mais avançados com cirurgia (Rice *et al.*, 2014).

Apesar das várias modalidades de tratamento a terapia OHB deve ser utilizada como terapia adjunta a terapêuticas, quer conservativas, quer radicais, com uma taxa de cura de 30 a 100%. Muitos clínicos sugerem que esta deve ser utilizada sempre que possível. A decisão de usar OHB depende normalmente da experiência do cirurgião, dos achados clínicos e dos protocolos instituídos pela entidade médica. No entanto, por vezes o conhecimento para instituir a terapia por parte dos cirurgiões é fraca e o protocolo utilizado pelos mesmos varia.

O protocolo (Wilford Hall) instituído por Marx em 1983 consiste, para o estágio I, na aplicação de 30 sessões de OHB (cada sessão corresponde a 100% O₂, 2.4 atm, 90 min por dia, 5 dias por semana) seguida de avaliação. Se houver diminuição da exposição óssea/ necrose, melhoria da cobertura por tecido mole da ferida e ausência de inflamação, portanto, resposta positiva, o paciente recebe mais 10 sessões de OHB e é classificado como estágio I responsivo. Caso haja fístula cutânea, fratura patológica ou reabsorção do bordo inferior da mandíbula o paciente passa automaticamente para o estágio III. Caso não haja resposta ao tratamento passa para o estágio II, em que é realizada sequestrotomia de modo a chegar ao osso que sangra e fecha-se por primeira intenção. De seguida administram-se mais 10 sessões de OHB. Caso haja resposta e, portanto, cura sem exposição óssea ou qualquer complicação, o paciente é classificado

como estágio II responsivo. Caso não haja resposta ao tratamento o paciente passa para o estágio III. No estágio III é feita ressecção mandibular transcutânea para atingir uma área de osso sangrante, faz-se a fixação mandibular com um fixador externo ou intermaxilar e administram-se mais 10 sessões de OHB. No estágio IIIR faz-se a reconstrução com osso autógeno e não se administra mais OHB.

Concluiu-se que 2/3 dos pacientes sofreram um retardamento do tratamento cirúrgico apropriado com este protocolo, piorando os sintomas. Também foi criticado pelo número de horas de terapia OHB a que estavam sujeitos os pacientes. Assim, vários cirurgiões fizeram modificações neste protocolo (Pitak-Arnnop *et al.*, 2008; Jacobson *et al.*, 2010, Shaw & Dhanda, 2011).

As terapêuticas conservativas consistem no melhoramento da higiene oral, desbridamento cirúrgico mínimo, sequestrotomia, terapia OHB (D`Souza *et al.*, 2014), drenagem (Musbah & Mupparapu, 2013), administração de antibióticos e analgésicos, irrigação anti-séptica, terapia com ultrasons (US), mais recentemente a administração de pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCOLO) (Nabil & Ramil, 2012). As terapêuticas cirúrgicas passam por ressecção óssea radical com reconstrução com excertos de retalhos livres (D`Souza *et al.*, 2014; Rice *et al.*, 2014).

O tratamento conservativo da ORN com antibióticos, cuidados locais da ferida ou terapia OHB têm uma eficiência de 25%-44%. Deve ser utilizado em estados precoces da doença. Como a RT tem tido evoluções no que toca a minimizar a irradiação de tecidos normais, a severidade da doença também tem diminuído havendo mais casos com ORN em estado precoce. Esta deve ser tratada com terapêuticas conservadoras (Rice *et al.*, 2014).

A terapia OHB é um tratamento bem aceite para o tratamento de feridas com dificuldade de cicatrização, embora a literatura nem sempre tenha sido consistente (Gerlach *et al.*, 2008). Esta terapia deve ser administrada seis meses após a RT, porque é o período que o estado hipóxico leva a desenvolver-se após RT, e só assim é eficaz (Williamson, 2007). Assim, a terapia OHB é dada intermitentemente com oxigénio a 100% e pressões atmosféricas superiores a um ATA. Esta terapia tem tido sucesso no tratamento de feridas crónicas durante cinquenta anos (Sander *et al.*, 2009).

Na área da cabeça e do pescoço a terapia OHB é frequentemente usada para tratar ORN através de uma terapia combinada com cirurgia conforme o protocolo proposto por

Marx, ou para prevenir ORN da mandíbula quando está indicada uma intervenção cirúrgica como extrações dentárias ou colocação de implantes dentários (Lambade *et al.*, 2013).

A ORN é difícil de tratar cirurgicamente e a exposição óssea leva ao colapso do tecido mole e exposição de mais osso irradiado. Assim, muitos regimes de tratamento englobam técnicas conservadoras. Com a introdução da terapia OHB os cirurgiões tiveram a oportunidade de operar em pacientes com osso exposto por ORN e remoção de dentes com o mínimo risco de desenvolver ORN. No entanto, a terapia OHB não ressuscita osso ou glândulas salivares afetadas pela RT, apenas revasculariza tecido fibroso hipocelular, hipovascular e hipóxico. Quando os tecidos especializados se perdem, perdem-se para sempre (Williamson, 2007).

A terapia OHB é uma terapia adjunta não sendo utilizada de forma isolada. Segundo Marx a terapia OHB sozinha normalmente não consegue curar a ORN. Isto porque o alvo da terapia OHB é tecido vivo comprometido que necessita de condições metabólicas superiores aos outros logo, não pode haver osso necrótico ou tecidos moles (Rice *et al.*, 2014).

Em 1975 Mainous e Hart reportaram o uso de OHB como terapia adjunta à cirurgia para tratamento de ORN refratária em 14 pacientes que responderam com sucesso. Mais tarde, em 1976, os mesmos autores reportaram um estudo maior com resultados com sucesso em 69 pacientes tratados com OHB como terapia adjunta. Em 1979 Davis *et al.* reportaram que 19 de 23 pacientes tratados com OHB como terapêutica adjunta permaneceram sem a doença durante 2 anos de *follow-up*. Em 1981 Mansfield *et al.* reportaram que 11 de 12 pacientes com ORN refratária responderam favoravelmente à terapia OHB. Em 1985, Marx reportou que 58 pacientes com ORN refratária foram tratados com sucesso com o seu protocolo. Em 1985, Kraut reportou três casos em que se utilizou OHB com sucesso para a profilaxia antes e depois de extrações dentárias para prevenir ORN. Mais tarde a terapia OHB foi posta em causa por vários autores (Jacobson *et al.*, 2010).

Maier (2000) realizou um estudo com 41 pacientes com ORN avançada (estádio III de Marx) tratados com ou sem terapia OHB administrada pós-operativamente (todos receberam desbridamento e antibioticoterapia) com uma taxa de sucesso de 65%, o que

foi desapontante para o autor, apesar do número pequeno de pacientes envolvidos, e permitiu concluir que não recomendaria esta terapia para o tratamento da ORN.

A importância desta terapia pré-operativamente baseia-se na biologia básica da cicatrização de enxertos ósseos. A terapia OHB revolucionou a reconstrução de ossos faciais em pacientes irradiados e os seus resultados foram previsíveis e funcionais. Se esta terapia for dada pré operativamente tem uma taxa de sucesso de 90%. Hoje em dia para o tratamento da ORN utiliza-se o protocolo 30/10 antes da intervenção (Maier *et al.*, 2000).

A abordagem multimodal da ORN com terapia OHB e cirurgia é muito utilizada. Freiburger *et al.* (2009) reviram as mudanças pré e pós-tratamento em 65 pacientes com ORN. Todos tinham apresentações clínicas e histórias de tratamento semelhantes. 61 pacientes tinham sido tratados com uma combinação de cirurgia e OHB. No *follow-up* 82% das feridas estavam resolvidas. Assim, os autores apoiam a terapêutica multimodal (Freiburger *et al.*, 2009).

Ang *et al.* em 2003 também apoiaram a abordagem multimodal. Este estudo retrospectivo concluiu que a administração de OHB pré-operativamente é prático e recomendado para melhorar a circulação local com uma ampla ressecção de osso necrosado e reconstrução imediata com retalho livre. Marx em 1982 reportou uma taxa de sucesso de 91% para a abordagem multimodal. Por outro lado, Chang *et al.* em 2001 reportaram que em casos avançados de ORN o uso de OHB pode não ser benéfico. Dado que há evidência conflituosa na abordagem multimodal, esta não pode ser um protocolo *standard* para o tratamento da ORN (Rice *et al.*, 2014).

Contrariamente, um estudo conduzido por S. Vudiniabola em 2000, que incluía 17 casos de ORN tratados com terapia OHB, concluiu que a ORN responde a terapia OHB em qualquer estágio (Lambade *et al.*, 2013)

Tahir *et al.* (2015) fizeram uma análise retrospectiva em 276 doentes tratados com OHB para lesões crónicas radio-induzidas durante 13 anos, dos quais 68% tiveram *follow-up* completo. Quanto aos resultados, em 35 casos de ORN estabilizada da mandíbula houve uma melhoria significativa de 89%. 77% dos pacientes tiveram uma resolução quase completa da necrose mandibular com OHB sozinho. À semelhança de um estudo recente de Hampton *et al.* em 2012 reportaram uma taxa de resolução da doença em

73% dos pacientes e uma melhoria significativa de 21% quase sempre em conjunto com cirurgia (Tahir *et al.*, 2015).

Teguh *et al* em 2009, através de um estudo randomizado com 19 pacientes irradiados observaram efeitos benéficos na terapia OHB em comparação com o grupo controlo no que toca à melhoria da qualidade de vida, havendo uma melhoria dos efeitos adversos da RT como inchaço, boca seca, saliva espessa ou dor (Teguh *et al.*, 2008). Há que ter em conta que a terapia OHB deve ser utilizada com cuidado e após um período de 9 meses ou mais depois de um re-tratamento de cancro, em casos de história de recorrência de cancro, mesmo que não haja indícios histológicos de novo carcinoma (Lin *et al.*, 2009).

Thom *et al.*, em 2006, demonstraram que há mobilização de células estaminais com esta terapia. Possivelmente através destes mecanismos a terapia OHB pode melhorar a disfunção das glândulas salivares com a normalização dos aspetos quantitativos e qualitativos da saliva melhorando a qualidade de vida do paciente (Gerlach *et al.*, 2008).

O estudo supracitado pretendia investigar se, através da exposição à terapia OHB havia mobilização de células estaminais e progenitoras da medula óssea (SCPs) em humanos e animais. As SCPs pluripotentes dos adultos têm propriedades similares das embrionárias. Assim, têm um papel no tratamento de doenças degenerativas e doenças hereditárias. As SCPs estão diretamente relacionadas com a vasculogénese através de SCPs endoteliais. A mobilização das SCPs da medula óssea pode ser estimulada pela isquémia periférica, exercício vigoroso, agentes quimioterápicos e fatores de crescimento hematopoiéticos.

O óxido nítrico (NO) tem um importante papel na mobilização das SCPs da medula óssea através da libertação de citocinas ativas. A terapia OHB pode ativar a NO sintetase em diferentes tecidos, então possivelmente a terapia OHB pode estimular a mobilização das SCPs para a circulação periférica. Assim, estas fixam-se às feridas isquémicas onde são precisas para a angiogénese (Thom, 2005).

Uma revisão Cochrane (2009) identificou oito estudos que investigaram o uso da terapia de OHB em lesões não-neurológicas causadas pela radiação. Pensa-se que são os únicos estudos randomizados existentes sobre o assunto. Em geral estes estudos sugeriram ser benéfico o uso de terapia OHB para lesão não-neurológicas causadas pela radiação. Esta revisão concluiu também que a terapia OHB melhorava a probabilidade da mucosa

recobrir a ferida e haver continuidade óssea na ORN (Bennet, Feldmeier, Hampson, Smees & Milross, 2009). No entanto, foi referido que são necessários estudos randomizados maiores e com alto rigor metodológico (Shaw & Dhanda, 2011).

Embora a literatura não seja sempre consistente, em geral, a terapia OHB é uma modalidade bem aceite para a prevenção e tratamento de feridas com problemas de cicatrização radio-induzidas (N. L. Gerlach, 2008). A evidência que suporta o uso da terapia OHB para a ORN inclui ensaios com taxas de recuperação de 15-45% com OHB e 20-90% quando combinado com cirurgia (Dhanda, Hall, Wilkins, Mason & Catling, 2009).

Num estudo elaborado por J. D`Souza em 2014, com a classificação de Notani, 70% dos casos com grau I e II a ORN respondeu favoravelmente ao tratamento conservativo como desbridamento cirúrgico mínimo sem necessidade de administração de OHB ou cirurgia recetiva radical. Contudo, alguns estudos reportaram falha do tratamento entre 70-83% após cirurgia de desbridamento mínimo sozinho. Pasquier *et al.* em 2004 concluíram que o número e proporção de pacientes que melhoraram em muitos estudos retrospectivos sugere que a terapia OHB pode ser eficaz no tratamento da ORN (D`Souza *et al.*, 2014).

Aitasalo *et al.* em 1998 reportaram rácios de sucesso na combinação de OHB e descorticação com enxerto periostal, como um tratamento de sucesso da ORN. No entanto, o protocolo diferia do protocolo de Marx diminuindo o número de sessões de HBO (D`Souza, Lowe & Rogers, 2007).

Após uma extensa revisão da literatura muitas questões têm sido colocadas sobre como determinar há uma grande quantidade o melhor tratamento para a ORN. A atual literatura não nos providencia um tratamento definitivo para cada estágio da ORN. Assim, várias abordagens têm sido propostas (Jacobson *et al.*, 2010).

Após uma avaliação crítica da literatura parece claro que a ORN avançada requer terapêutica cirúrgica agressiva incluindo mandibulectomia (Chopra *et al.*, 2011) e torna-se cada vez mais evidente que a terapia OHB sozinha tem pouco ou nenhum benefício na ORN avançada. A utilização da terapia OHB na ORN precoce e intermédia permanece importante porque os benefícios são claros em numerosos estudos retrospectivos. A morbidade da terapia OHB é mínima. Assim, foi proposto um novo protocolo para o tratamento com OHB, diferente do de Marx porque agora baseado em

achados clínicos e através de TC, permitindo determinar se a ORN é precoce intermédia ou avançada.

No estágio I a ORN é abordada conservadoramente com cuidados locais, 20 sessões de OHB e antibioticoterapia para atuar na superinfecção que é muitas vezes encontrada. Se os pacientes apresentarem melhorias definitivas deve-se dar mais 10 sessões de OHB para cicatrizar os tecidos moles envolventes. Os pacientes que não mostrarem melhorias devem ser sujeitos a desbridamento e terapia OHB adicional (Marx ao contrário recomendava o protocolo 30/10).

No estágio II deve-se administrar antibioticoterapia, desbridamento trans-oral ou sequestrotomia e terapia OHB (20 sessões pré-operativamente e 10 sessões pós-operativamente). Se não apresentarem melhorias deve-se realizar cirurgia recetiva radical com reconstrução feita por transferência de um excerto livre bem vascularizado (Marx contrariamente administrava 60 sessões pré e pós-operativamente).

No estágio III utiliza-se a extirpação cirúrgica agressiva de todo o tecido mole e duro afetado e imediata reconstrução com enxerto livre. Como pode-se transplantar tecido, o cirurgião tem permissão para remover todo o tecido afetado não deixando tecido residual com ORN. O paciente após a intervenção restabelece a sua função através de reabilitação com implantes (Marx contrariamente utilizava OHB pré e pós-operativamente e a reconstrução que fazia não era com enxertos ósseos vascularizados) (Jacobson *et al.*, 2010).

Marx deu três razões que explicam o porquê da terapia OHB não ser eficaz sozinha apesar dos seus efeitos teóricos nos tecidos irradiados. Em primeiro lugar, os efeitos individuais da RT são altamente variáveis. Alguns pacientes têm uma maior afeção celular periférica e residual após a radiação. Por outro lado, as melhorias da tensão de oxigénio com a OHB estão acima do normal mas não chegam aos níveis necessários. A cicatrização não é feita sobre tensões sub-ótimas de oxigénio. Finalmente, a terapia OHB não pode ressuscitar osso morto. O osso necrótico tem que ser removido por técnicas cirúrgicas (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Outro aspeto negativo relacionado com a terapia OHB é o elevado custo da mesma. A avaliação económica de qualquer tratamento é muito importante. O custo no Reino Unido da terapia OHB pode variar de 60 a 200 libras por sessão e pode ser mais de 8000 libras: 30 sessões quando a viagem e acomodação são levadas em conta. O

tratamento de 250 pacientes com ORN pode custar mais de 2 milhões de libras por ano. Os fármacos como antibióticos ou a terapêutica PENTOCOLO representam uma opção mais econômica (D`Souza *et al.*, 2014).

2.4.3. Outras terapêuticas

O tratamento de infecções agudas da ORN incluem administração de bochechos de clorhexidina a 0,02% e soluções salinas. Os analgésicos e anti-inflamatórios também são prescritos para eliminar a inflamação da área, as tetraciclina são recomendadas por serem seletivas ao osso. Para a contaminação superficial também pode-se utilizar penicilina (Rice *et al.*, 2014).

Harris em 1992 introduziu os ultrassons (US) para o tratamento da ORN. Os US têm uma frequência de aproximadamente 20 kHz e induzem a angiogênese, melhoram o fluxo sanguíneo dos músculos e curam úlceras isquêmicas varicosas. Assim, têm um papel importante na revascularização mandibular na ORN. Os US são aplicados 15 min por dia na pele que recobre a área de ORN. A média de aplicações ronda as 55 aplicações em 21 casos. Neste estudo houve uma taxa de sucesso de 48% quando os pacientes eram tratados com desbridamento e US. No entanto, os dados existentes mostrando resultados controversos (Rice *et al.*, 2014).

Delanian *et al.* em 2011 adotaram uma estratégia diferente para o tratamento da ORN da mandíbula baseada na nova hipótese da fisiopatologia da ORN (RIF) e portanto etiologia do osso fibro-atrófico. Assim, administrou uma combinação de pentoxifilina, tocoferol (vitamina E) e clodronato a pacientes com ORN refratária. Houve uma redução do osso exposto e cicatrização de mucosa após seis meses na maioria dos pacientes (Gerlach *et al.*, 2008). Verificou-se ainda que o tratamento com PENTOCOLO a longo prazo é eficaz, seguro e consegue tratar a ORN refratária, induzindo a cicatrização da mucosa e osso com melhoria dos sintomas. Todos os pacientes recuperaram numa média de 9 meses. Estudos randomizados são necessários para confirmar a conclusão (Lambade *et al.*, 2013; Delanian *et al.*, 2011).

As opções cirúrgicas incluem: remoção de pequenos sequestros, sequestrotomia, alveolotomia, fechamento de fístulas oro cutâneas e grandes ressecções ósseas. Em casos de ORN avançada e recorrente o tratamento cirúrgico é indicado. Nestas circunstâncias é necessária uma ressecção radical até permanecer apenas osso viável.

Visto que há perda de osso e defeitos no tecido mole é necessária reconstrução. As técnicas de reconstrução passam por placas reconstrutivas, enxertos ósseos autólogos, retalhos regionais e transferência de tecido livre. A técnica reconstrutiva mais eficaz é a transferência de enxertos ósseos vascularizados. A origem dos enxertos mais viável é o perônio devido à quantidade e qualidade do osso. A distração óssea também foi mencionada para reconstrução apesar de ter resultados pouco consistentes.

Por outro lado, atualmente também se podem utilizar moléculas biológicas para reconstrução como substitutos ósseos, citocinas angiogénicas e células estaminais apesar do *gold standard* ser o enxerto autógeno (Rice *et al.*, 2014).

Em 2012 Nabil realizou um estudo para mostrar a eficácia do tratamento com uso de excerto de tecido adiposo bucal (BFP). Todos os pacientes receberam alguma forma de tratamento conservativo (tratamento local da ferida com solução salina, clorhexidina ou remoção de sequestros soltos; antibióticos e ultrassons) antes da combinação de sequestrotomia e BFP. Nenhum paciente apresentou cura da ORN com qualquer tratamento conservativo. Concluiu-se assim que o tratamento da ORN com sequestrotomia e BFP é uma nova técnica digna de ser explorada por ter pouca morbidade, ser fácil de executar e por ser eficaz, não obstante o estudo albergar poucos casos e portanto ser limitado (Nabil & Ramli , 2012).

3. CONCLUSÃO

O cancro da cabeça e do pescoço é a quarta patologia com mais incidência em Portugal, estando tendencialmente a aumentar. O cancro oral mais comum é o cancro das células escamosas tendo como principais fatores de risco o excessivo consumo de tabaco e álcool. Estes fatores de risco são muito comuns nos países ocidentais, devendo-se, provavelmente, a isso o aumento da incidência dos cancros da cabeça e do pescoço. As principais terapêuticas a administrar para o tratamento destes carcinomas são a cirurgia e a radioterapia.

A radioterapia é uma técnica muito eficaz no tratamento destas patologias. Contudo apresenta efeitos adversos como xerostomia, caries de radiação, necrose dos tecidos moles, fibrose e osteoradionecrose. O aparecimento destes efeitos adversos está dependente das altas doses de radiação. Atualmente, com o avanço da tecnologia já são utilizadas radioterapias com menores doses de radiação, horários mais seguros e métodos de aplicação mais conservadores para os tecidos normais. No entanto, a incidência da ORN continua alta visto que a maior parte dos tratamentos com RT continua a ser feita com RT convencional de foco externo.

A ORN é um efeito adverso tardio da radioterapia e o mais severo e de difícil de tratar. A radiação torna os tecidos normais hipóxicos devido à obliteração de vasos sanguíneos e conseqüentemente diminuição do suprimento sanguíneo, que leva à hipocelularidade do mesmo tornando-o portanto mais propenso a desenvolver necrose e infeção.

A ORN é, por definição, uma doença em que o osso irradiado se torna desvitalizado e exposto sobre a pele e mucosa adjacente, sem cura durante três meses e sem recorrência de tumor. Apesar de esta ser a definição mais aceite não é consensual entre autores, o que dificulta o diagnóstico e estudo de tratamentos eficazes para a mesma.

Várias definições foram propostas ao longo dos anos. A maior parte dos autores concorda que o sítio afetado teve de ser previamente irradiado, deve haver ausência de recidiva de tumor no local afetado, deve haver descontinuidade da mucosa ou falha de cicatrização no local (exceto em locais onde a mucosa/pele subjacente é demasiado espessa para tal acontecer ou quando há fratura patológica da mandíbula), o osso deve estar “morto” devido à necrose hipóxica e celulite. Fratura patológica ou fistulação não precisam necessariamente de estar presentes para ser considerada ORN.

A mandíbula é o osso mais afetado, visto ser inevitavelmente irradiado no tratamento de carcinomas da cabeça e do pescoço, por ser mais denso e menos irrigado do que a maxila.

A ORN é muitas vezes causada por radiação e posterior trauma da área irradiada tornando os tecidos mais suscetíveis a desenvolver uma infecção. O trauma é reconhecido como fator predisponente da ORN, integrado até na fisiopatologia da ORN. Assim, é sem dúvida o fator de risco mais importante. O trauma pode ocorrer devido a trauma local executado por próteses, ou cirurgicamente através de extrações dentárias ou tratamento de malignidades. Assim, as extrações dentárias necessárias devem ser executadas antes da RT de modo a evitar quer traumas quer infecções para assim, prevenir a doença. A RT também torna o paciente propenso a caries devido à xerostomia. O paciente deve ter uma higiene oral muito cuidada e ir frequentemente à consulta de Medicina Dentária. Caso seja necessária alguma extração pós-RT deve ser idealmente feita após 5 anos.

Quanto à fisiopatologia da doença há duas teorias principais. A primeira elaborada por Marx, segundo a qual o tecido primeiro é irradiado tornando-se hipoxico, hipovascular e hipocelular (com diminuição de osteoclastos e osteoblastos que garantem o *turn-over* ósseo). Assim, há colapso tecidual havendo uma diminuição das fibras de colagénio também. Portanto, criam-se feridas crónicas que não cicatrizam. Deste modo, o tecido torna-se necrosado, quer espontaneamente, quer depois de se produzir trauma ao mesmo.

Mais recentemente foi proposta a teoria da fibrose radio-induzida em que o tecido depois de irradiado leva a que os fibroblastos tenham uma atividade desregulada o que leva à atrofia do tecido que se torna fibrótico e portanto frágil. Esta teoria também contempla trombose vascular devido à radiação o que leva à isquemia do tecido e posterior necrose do mesmo.

No quadro clínico é possível observar vários sinais e sintomas característicos da ORN como dor, fistulação e drenagem através da mucosa, necrose óssea e da mucosa associada à exposição do osso sobre a mucosa. Há também disestesia, disgueusia, trismus, inchaço, prejuízo da função mandibular, infeções repetidas e impactação alimentar na área de exposição do sequestro. Em casos mais avançados podemos

observar fistulação e drenagem oro-cutânea, necrose óssea completa ou fratura patológica da mandíbula.

A ORN pode também ser diagnosticada através de métodos imagiológicos como raio-x, TC, RM, US, medicina nuclear entre outros. As imagens radiográficas (ortopantomografia) são as mais comumente usadas e a aparência radiológica da ORN é uma imagem mista de lesões rádio-opacas e radio-transparentes em que as lesões radio-transparentes representam a destruição óssea. Esta técnica é a mais utilizada sendo a mais económica e fácil de utilizar. No entanto, esta só capta alterações no osso quando já houve 30% de desmineralização óssea sendo que os achados radiológicos não correspondem aos clínicos. A medicina nuclear apesar de mais complexa e cara é a técnica que apresenta resultados melhor havendo uma correlação entre achados imagiológicos e clínicos.

Para classificar a doença vários autores desenvolveram sistemas de classificação baseados em sinais clínicos e achados radiográficos que permitiam facilmente diagnosticar e tratar a doença com a melhor abordagem possível de forma rápida e eficaz.

Uma das terapêuticas mais amplamente estudada e utilizada para o tratamento da ORN é a terapia OHB. Esta terapêutica é administrada através de câmara hiperbáricas que podem ser individuais ou coletivas conforme o número de pessoas a tratar. No entanto, a câmara coletiva tem consideravelmente mais vantagens em relação à individual, como ser mais segura em termo de riscos de incêndio, poder tratar um maior número de doentes ao mesmo tempo e ter condições para doentes em cuidados intensivos.

A terapia OHB consiste na administração de oxigénio a 100% por via sistémica (através da respiração) com aumento da pressão atmosférica (normalmente superior a 1 ATA). O oxigénio é diluído no fluxo sanguíneo profundindo os tecidos hipóxicos que têm uma maior necessidade de aporte de oxigénio visto que se encontra abaixo dos níveis ótimos. Assim, na ORN dá-se a correção da hipoxia tecidular e consequente regeneração dos tecidos moles e duros. O oxigénio estimula a atividade osteoblástica e proliferação dos mesmos enquanto diminui os osteoclastos e portanto leva ao aumento da formação de osso. Tem também um efeito no aumento da síntese da matriz de colagénio que vai suportar os novos vasos e células. A atividade bacteriostática e bactericida também é dependente do oxigénio resultando na eliminação da infeção das feridas da ORN. Por

último, estimula a angiogénese dando-se a revascularização do local. Significa isto que a terapia OHB tem um efeito muito importante na correção dos três H's e consequentemente recuperação e cicatrização das feridas crónicas encontradas na ORN. Reduz também os sintomas da mesma.

A terapia OHB está indicada para várias patologias englobando não só a ORN mas também: embolismo gasoso, envenenamento por monóxido de carbono, cianeto ou fumo, miostite clostridial e mionecrose (gangrena gasosa), isquémias periféricas agudas traumáticas, doença da descompressão, melhoria da cura de alguns problemas de cicatrização, anemia com perda sanguínea excepcional, abscesso intracraniano, infeções necrotizantes dos tecidos moles, osteomielite refratária, enxertos cutâneos comprometidos e, queimaduras térmicas. No campo da Medicina Dentária, para além de tratar a ORN da mandíbula, também é utilizada na osteomielite, na osteonecrose derivada dos Bifosfonatos, podendo ainda ser utilizada profilaticamente no campo da Implantologia (quando se pretende a osteointegração de implantes colocados em osso previamente irradiado), na *performance* de extrações dentárias pré e pós radioterapia e ainda na área da Periodontologia.

Quanto às contraindicações absolutas da terapia OHB refira-se o pneumotórax por tratar, neurite ótica e existência de neoplasias, sendo estas contraindicações absolutas. As contraindicações relativas incluem a claustrofobia, os distúrbios convulsivos, a piréxia severa, as infeções do trato respiratório superior, a sinusite crónica, as doenças pulmonares crónicas com retenção de dióxido de carbono, a história de pneumotórax espontâneo, a história de cirurgia torácica, as lesões pulmonares assintomáticas visíveis no raio-x, a história de cirurgia para otosclerose, a história de neurite ótica, as infeções virais, a esferocitose congénita, a gravidez, doença cardíaca, a epilepsia e a hipertermia incontrolável.

A terapia OHB é um tratamento relativamente seguro mas traz alguns riscos com o aumento da pressão e hiperóxia. Os efeitos adversos mais comuns devem-se à toxicidade do oxigénio na região ocular: a miopia reversível e cataratas. Também a toxicidade do oxigénio no SNC, que causa convulsões e a toxicidade do oxigénio na região pulmonar, que pode causar atelectasias de absorção em unidades pulmonares com baixa ventilação/ perfusão, traqueobronquite aguda e síndrome de dificuldade

respiratória aguda. Estas podem ser também precavidas através de intervalos em que o paciente durante a sessão respira ar atmosférico durante 5 minutos.

A ORN pode ser prevenida através de extrações dentárias feitas previamente à RT visto que estes atos cirúrgicos são um fator de risco de desenvolvimento da ORN. Os dentes que devem ser extraídos são dentes não restauráveis como com cáries extensas, raízes retidas, dente com patologia apical, dentes com mobilidade, dentes associados a tumor, dentes com periodontite severa, dentes não funcionais, dentes perto de sítio que recebeu osteotomia e dentes inacessíveis.

A higiene oral antes, durante e após a RT é muito importante no que toca à prevenção das extrações dentárias. Devem ser utilizadas pastas ou soluções fluoretadas, pastas com fosfato de cálcio para remineralização do esmalte. O aconselhamento dietético também é muito importante, bem como as consultas de Medicina Dentária frequentes. Estas consultas para além de promoverem a higiene oral do paciente devem também ter como objetivo despistar cáries em fase precoce, aparecimento de ORN ou recidiva de tumor.

As profilaxias quer antibiótica quer com terapia OHB nas extrações pós-RT também são úteis na prevenção da ORN. Estas extrações são frequentes após o tratamento com RT dado que muitas vezes os efeitos nefastos da RT nas glândulas salivares provocam xerostomia e conseqüentemente cáries de radiação severa. Através de alguns estudos concluiu-se que a profilaxia com OHB é mais eficaz sendo o tratamento de escolha na prevenção.

Para o tratamento da ORN podem ser utilizadas terapêuticas quer conservativas quer cirúrgicas. As terapêuticas conservativas passam por melhoramento da higiene oral, desbridamento cirúrgico mínimo, sequestrotomia, terapia OHB drenagem, administração de antibióticos e analgésicos, ou irrigação antisséptica, terapia com US, mais recentemente a administração do PENTOCOLO. As terapêuticas cirúrgicas passam por ressecção óssea radical com reconstrução com excertos de retalhos livres.

A terapia OHB é uma terapêutica bem aceite para o tratamento das feridas crónicas, embora a literatura nem sempre seja consistente. A decisão de utilizar a terapia OHB depende da experiência do médico, dos achados clínicos e estadiamento e ainda do protocolo da unidade hospitalar. O primeiro protocolo proposto por Marx não mostrou ser eficaz em 2/3 dos pacientes em que houve retardamento do tratamento cirúrgico

apropriado, piorando assim os sintomas. Deste modo, vários cirurgiões mudaram o protocolo.

Concluiu-se que a terapia OHB devia ser administrada 6 meses após a RT, porque só passados esse período de tempo se estabelece a hipoxia dos tecidos e portanto esta terapia só então é eficaz. Utiliza-se normalmente o protocolo com 20 a 30 sessões de OHB em que 1 sessão corresponde à administração de O₂ a 100% a 2-2,5 ATA, durante 90-120 min, 1 vez por dia, 5 dias por semana durante 40 dias. Diminui-se assim o número de sessões administradas em relação ao protocolo de Marx (60 sessões). Atualmente utiliza-se o protocolo 30/10 pré-operativamente. No entanto há falta de standardização da forma de aplicar a terapia OHB.

A terapia OHB tem a vantagem ser conservadora, ou seja, não é invasiva como a cirurgia preservando a integridade dos tecidos que já se encontram frágeis. No entanto, não consegue recuperar tecidos especializados, como osso ou glândulas salivares perdidos. Assim, são necessárias técnicas menos conservadoras como técnicas cirúrgicas de ressecção e reconstrução. Também não atua em tecido necrótico (apenas revasculariza tecido ainda viável) e este tem que ser removido também através de técnicas cirúrgicas.

Uma revisão Cochrane realizada em 2009 identificou oito estudos que investigaram o uso da terapia de OHB em lesões não-neurológicas causadas pela radiação. Pensa-se que são os únicos estudos randomizados existentes sobre o assunto. Em geral estes estudos sugeriram ser benéfico o uso de terapia OHB para lesão não-neurológicas causadas pela radiação. Esta revisão concluiu também que a terapia OHB melhorava a probabilidade da mucosa recobrir a ferida e haver continuidade óssea na ORN.

Por outro lado, o único estudo randomizado, prospetivo, controlado, *double-blind*, multicentro de Annane *et al.* demonstrou que a terapia OHB não é eficaz no tratamento da ORN. No entanto, foram apontados erros no desenho do estudo por outros autores tornando-se assim inconclusivo. Também foram realizados outros estudos com menos evidência científica que concluíram que a terapia OHB não é eficaz. Esta também é controversa quanto à eliminação de complicações na cicatrização de feridas com excertos quando administrada pós-operativamente.

Alguns autores também utilizaram o argumento desta terapia não ser economicamente viável tendo um alto custo para a unidade hospitalar e consumir muito tempo, não

podendo ser aplicada a todos os casos. Assim, quando se realizam estudos sobre a terapia OHB são gastas grandes quantias de dinheiro por paciente sendo portanto difícil de realizar bons estudos sobre a terapia.

Outras terapêuticas têm vindo a ser propostas como por exemplo os Ultrassons, o PENTOCOLO e as moléculas biológicas. Estas terapêuticas têm mostrado bons resultados apesar de ainda carecerem de estudos que os comprovem.

Após uma avaliação crítica da literatura parece claro que a ORN avançada requer terapêutica cirúrgica agressiva e torna-se cada vez mais evidente que a terapia OHB sozinha tem pouco ou nenhum benefício na ORN avançada. A utilização da terapia OHB na ORN precoce e intermédia permanece importante porque os benefícios são claros em numerosos estudos retrospectivos. A morbilidade da terapia OHB é mínima. Contudo, parece importante a realização de mais estudos com alto rigor metodológico e uma proposta de abordagem *standard* para esta doença severa.

4. BIBLIOGRAFIA

- Agarwal, A., Begum, S., Chudasama, M., Raidullah E. (2013). Elderly patients with severe anemia refusing blood transfusion: case studies and review of literature. *Journal of Asian Scientific Research*, 1173-1180.
- Bagan, J. V., Scully, C., Zapater, E., Basterra, J., Bagan, L. (2011). Osteoradionecrosis of the jaw. *Clinic Rev Bone Miner Metab*, 47-53. Doi:10.1007/s12018-011-9081-y.
- Bakker, D. J. (2012). Clostridial Myonecrosis (Gas Gangrene). *Undersea and Hyperbaric Medicine*, 29-38.
- Ben-David, M. A., Diamante, M., Radawsky, J. D., Vineberg, K. A., Stroup, C., Murdoch-Kinch, C.-A., Zwetchkenbaum, S. R., Eisbrush, A. (2007). Lack of Osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: Likely contributions of both dental care and improved dose distribution. *International Journal Radiation Oncology Biology Physiology*, 68(2), 396-402. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.059.
- Bennet, M. H., Feldmeier, J., Hampson, N., Smee, R., Milross, C. (2009). Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-42. doi: 10.1002/14651858.CD005005.pub2.
- Bessereau, J., Annane, D. (2010). Treatment of Osteoradionecrosis of the jaw: the case against the use of hyperbaric oxygen. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 68, 1907-1910. doi: 10.1016/j.joms.2010.02.005.
- Bitterman, N., Bitterman, H.(2006). Oxygen Toxicity. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 731-765). Netherlands: Springer.
- Chang, D. T., Sandow, P. R., Morris, C. G., Hollander, R., Scarborough, L., Amdur, R. J., Mendenhall, W. M.(2007). Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of Osteoradionecrosis of the mandible? *Head and Neck*, 29, 528-536. doi:10.1002/hed.20538.
- Chang, E. I., Leon, P., Hoffman, W. Y., Schmidt, B. L. (2012). Quality of life for patients requiring surgical resection and reconstruction for mandibular

- Osteoradionecrosis 10-year experience at the University of California San Francisco. *HEAD AND NECK*, 34, 207-212. doi: 10.1002/hed.21715.
- Cheng, S.-J., Lee, J., Ting, L., Tseng, I., Chang, H., Chen, H., Kuo, Y., Hahn, L., Kok, S. (2006). A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary Osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, 64(1), 90-97. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.021.
- Chopra, S., Kamdar, D., Ugur, O. E. T., Chen, G., Peshek, B., Marunick, M., Kim, H., Lin, H.-S., Jacobs, J. (2011). Factors predictive of severity of Osteoradionecrosis of the mandible. *HEAD AND NECK*, 33, 1600-1605. doi:10.1002/hed.21654.
- Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., Harris, M. (2010). Osteoradionecrosis of the jaws- a current overview- part 1. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 14, 3-16. doi: 10.1007/s10006-009-0198-9.
- Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., Harris M. (2010). Osteoradionecrosis of the jaws- current overview- part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 14, 81-95. doi: 10.1007/s10006-010-0205-1.
- Cognetti, D. M., Weber, R. S., Lai, S. Y. (2008). Head and Neck Cancer An Evolving Treatment Paradigm.1911-1932. doi:10.1002/cncr.23654
- D`Souza, J., Lowe, D., Rogers, S. N. (2007). The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37,783-787. doi:10.1016/j.ijom.2007.05.007.
- D`Souza, J., Goru, J., Goru, S., Brown, J.,Vaughan, E. D., Rogers, S. N. (2014). Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52, 356-362. doi:10.1016/j.bjoms.2014.01.003.
- Delanian, S., Chatel, C., Porcher, R., Depondt, J., Lefaix, J.-L. (2011). Complete restoration of refractory mandibular Osteoradionecrosis by prolonged treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate combination (PENTOCOLO): A

- phase II trial. *International Journal Radiation Oncology Biol. Phys.*, 80(3), 832-839. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
- Delanian, S., Depondt, J., Lefaix, J.-L. (2005). Major healing of refractory mandible Osteoradionecrosis after treatment combining Pentoxifylline and Tocopherol: A phase II trial: . *HEAD AND NECK*, 27, 114-123. doi: 10.1002/hed.20121.
- Devaraj, D., Srisakthi D. (2014). Hyperbaric Oxygen Therapy- Can it be the new era in dentistry? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), 263-265. doi: 10.7860/JCDR/2014/7262.4077.
- Dhanda, J., Hall, T. J. H., Wilkins, A., Mason, V., Catling, J. (2009). Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen therapy in the United Kingdom. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47, 210-213. doi:10.1016/j.bjoms.2008.08.018.
- Direção-Geral da Saúde. (2014). Portugal- Doenças Oncológicas em números. Lisboa. ISSN: 2183-0746.
- Edwards, M. L. (2010). Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: History and principles. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 20(3), 284-297. doi:10.1111/j.147-4431.2010.00535.x.
- Esposito, M., Grusovin, M. G., Patel, S., Worthington, H. V., Coulthard, P. (2008). Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants (review). *The Cochrane library*, 1-17. doi: 10.1002/14651858.CD003603.pub2.
- Fok, T. C. O., Jan, A., Peel, S. A. F., Evans, A. W., Clokie, C. M. L., Sándor, G. K. B. (2008). Hyperbaric oxygen results in increased vascular endothelial growth factor (VEGF) protein expression in rabbit calvarial critical-sized defect. *Journal Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(4), 417-422. doi:10.1016/j.tripleo.2007.07.015.
- Freiberger, J. J., Yoo, D. S., Dear, G. L., McGraw, T. A., Blakey, G. H., Burgos, R. P., Kraft, K., Nelson, J. W., Moon, R. E., Piantadosi, C. A. (2009). Multimodality surgical and Hyperbaric management of mandibular Osteoradionecrosis. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, 75(3), 717-724. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.025.

- Freiberger, J. J., Yoo, D. S., Dear, G. L., McGraw, T. A., Blakey, G. H., Burgos, R. P., Kraft, K., Nelson, J. W., Moon, R. E., Piantadosi, C. A (2009). Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 67, 96-106. doi:10.1016/j.joms.2008.12.003.
- Freiberger, J. J. (2010). Evidence Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 68, 1903-1906. doi: 10.1016/j.joms.2010.02.001.
- Fritz, G. W., Gunsolley, J. C., Daniel, O., Laskin, D. M. (2010). Limited Evidence to Demonstrate that the Use of Hyperbaric Oxygen (HBO) Therapy Reduces the Incidence of Osteoradionecrosis in Irradiated Patients Requiring Tooth Extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(11), 2653-2660. doi: 10.1016/j.jebdp.2011.06.008.
- Garden, S. A., Morrison, W. H., Wong P.-F., Tung, S.S., Rosenthal, D. I., Dong, L., Mason, B., Perkins, G. H., Ang, K. K (2007). Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *International Journal Radiation Oncology Biol. Phys.*, 67(2), 438-444. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.078.
- Gerlach, N. L., Barkhuysen, R., Kaanders, J. H. A. M., Janssens, G. O. R. J., Sterk, W., Merks, M. A. W (2008). The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37, 255-259. doi:10.1016/j.ijom.2007.11.013.
- Germonpré, P. (2006). Burns. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 479-494). Netherlands: Springer.
- Gill, A. L., Bell C. N. A. (2004). Hyperbaric oxygen:its uses, mechanisms of action and outcomes. *Q J Med*, 97(7),385-395. doi: 10.1093/qjmed/hch074.
- Godman, C. A., Chheda, K. P., Hightower, L. E., Perdrizet, G., Shin, D.-G., Giardina, C. (2010). Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress and Chaperones*, 15, 431-442. doi: 10.1007/s12192-009-0159-0.

- Goldwasser, B. R., Chuang, S.-K., Kaban, L. B., August, M. (2007). Risk Factor Assessment for the Development of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 65, 2311-2316. doi:10.1016/j.joms.2007.05.021.
- Hadi, H. A., Smerdon, G. R., Fox, S. W. (2015). Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *Journal of Dentistry*, 43, 382-388. doi:10.1016/j.jdent.2014.10.006.
- Hansen, T., Kunkel, M., Kirkpatrick, C. J., Weber, A. (2006). Actinomyces in infected osteoradionecrosis- underestimated? *Human Pathology*, 37, 61-67. doi:10.1016/j.humpath.2005.09.018.
- Jacobson, A. S., Buchbinder, D., Hu, K., Urken, M. L. (2010). Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology*, 47, 795-801. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.08.007.
- Jiang, Y. M., Zhu, X.-D., Qu, S. (2014). Incidence of osteoradionecrosis in patients who have undergone dental extractions prior to radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 26, 269-275. doi:10.1016/j.ajoms.2014.03.010.
- Joshi, V. K. (2010). Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology*, 46, 475-479. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.010.
- Katsura, K., Sasai, K., Sato, K., Saito, M., Hoshina, H., Hayashi, T. (2007). Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. *Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 105, 731-738. doi:10.1016/j.tripleo.2007.10.011.
- Kemmer, A. (2006). Crush injury and other acute traumatic ischemia. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 305-327). Netherlands: Springer.
- Kot, J., Houman, R., Müller, P. (2006). Hyperbaric chamber and equipment. *Handbook on Hyperbaric Medicine*, 611-636.
- Kranke, P., Bennet, M. H., James, M. M.-S., Schnabel, A., Debus, S. E. (2012). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds (review). *The Cochrane Library*, 1-62. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.

- Lambade, P. N., Lambade, D., Goel, M. (2013). Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 17, 243-249. doi:10.1007/s10006-012-0363-4.
- Lampl, L., Frey, G. (2006). Intra-cranial abscess. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 291-304). Netherlands: Springer.
- Lee, I. J., Koom, W. S., Lee, C. G., Kim, Y. B., Yoo, S. W., Keum, K. C., Kim, G. E., Choi, E. C., Cha, I. H. (2009). Risk factors and dose-effect relationship for mandibular Osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology*, 75(4) 1084-1091. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.052.
- Lin, H.-Y., Ku, C.H., Liu, D.-W., Chao, H.-L., Lin, C.-S., Jen, Y.-M. (2009). Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necrosis: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 74(4), 1077-1082. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.076.
- Lye, K. W., Wee, J., Gao, F., Neo, P. S. H., Soong, Y. L., Poon, C. Y. (2007). The effect of prior radiation therapy for treatment of nasopharyngeal cancer on wound healing following extractions: incidence of complications and risk factors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36, 315-320. doi:10.1016/j.ijom.2006.11.006.
- Lyons, A., Osher, J., Warner, E., Kumar, R., Brennan P. A. (2008). Osteoradionecrosis of the jaw : current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, 653-660. doi:10.1016/j.bjoms.2008.04.006.
- Lyons, A., Ghazali, N. (2014). Osteoradionecrosis- A review of current concepts in defining the extent of the disease and new classification proposal. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 52, 392-395. doi:10.1016/j.bjoms.2014.02.017.
- Madrid, C., Abarca, M., Bouferrache K. (2010). Osteoradionecrosis: An update. *Oral Oncology*, 46, 471-474. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.017.

- Magopoulos, C., Karakinaris, G., Telioudis, Z., Vahtsevanos, K., Dimitrakopoulos, I., Antoniadis, K., Delaroudis S. (2007). Osteoradionecrosis of the jaw due to biphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *American Journal of Otolaryngology*, 28, 158-163. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.08.004.
- Maier, A., Gaggl, A., Klemen, H., Stantler, G., Anegg, U., Fell, B., Karcher, H., Smolle-Juttner, F. M., Friehs, G. B. (2000). Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38, 173-176. doi:10.1054/bjom.1999.0285.
- Marcus, K. J., Tishler, R. B. (2010). Head and Neck Carcinomas Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, Late Effects. *Seminars in Radiation Oncology*, 20, 52-57. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.09.004.
- Marroni, A., Cronje, F. J., Meintjes, J., Cali-Corleo R. (2006). Dysbaric illness. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 173-216). Netherlands: Springer.
- Mathieu, D., Mathieu-Nolf, M., Linke, J.-C, Favory, R., Wattel, F. (2006). Necrotizing soft tissue infections. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 263-289). Netherlands: Springer.
- Mathieu, D., Tissier, S., Boulo, M. (2006). Non-healing wounds. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 401-427). Netherlands: Springer.
- Mathieu, D., Favory, R., Cesari, J.-F., Wattel, F. (2006). Carbon monoxide poisoning. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 239-261). Netherlands: Springer.
- Mathieu, D., Linke, J.-C., Wattel, F. (2006). Gas embolism. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 217-238). Netherlands: Springer.
- Mayer, R., Hamilton-Farrell, M. R., van der Kleij, A. J., Schmutz, J., Granström, G., Sicko, Z., Melamed, Y., Carl, U. M., Hartmann, K. A., Jansen, E. C., Ditri, L., Sminia, P (2005). Hyperbaric Oxygen and radiotherapy. *Strahlentherapie and Oncology*, 181, 113-123. doi: 10.1007/s00066-005-1277-y.

- Mesimeris, T. A. (2006). Compromised skin graft and flap. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 329-361). Netherlands: Springer.
- Miloro, M., Ghali, G. E., Larsen, P., Waite, P. (2012). *Peterson`s Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Connecticut: People`s Medical Publishing House- USA.
- Moon, R. E. (2014). Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. *UHM*, 159-166.
- Musbah, T. M., Mupparapu, M. (2013). Diagnosis and management of late onset osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of Orofacial Sciences*, 5(1), 71-73. doi:10.4103/0975-8844.113711.
- Nabil, S., Ramli, R.(2012). The use of buccal fat pad flap in the treatment of osteoradionecrosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41, 1422-1426. doi:10.1016/j.ijom.2012.04.001.
- Nabil, S., Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40, 229-243. doi: 10.1016/j.ijom.2010.10.005.
- Nabil, S., Samman, N. (2012). Risk factor for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 113(1) 54-69. doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.042.
- Nakahara, K., Yamashita, S., Ideo, K., Shindo, S., Suga, T., Ueda, A., Honda, S., Hirahara, T., Watanabe, M., Yamashita, T., Maeda, Y., Yonemochi, Y., Takita, T., Ando, Y (2014). Drastic Therapy for Listerial Brain Abcess Involving Combined Hyperbaric Oxygen Therapy and Antimicrobial Agents. *Journal of Clinical Neurology*, 10(4), 358-362. doi:10.3988/jcn.2014.10.4.358.
- Niewald, M., Fleckenstein, J., Holtmann, H., Spitzer, W. J., Rube, C. (2013). Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potencial risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiation Oncology*, 8, 1-12. doi:10.1186/1748-717X-8-227.

- Niinikoski, J. (2006). Physiologic effects on Hyperbaric Oxygen on wound healing processes. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 135-145). Netherlands: Springer.
- Nolen, D., Cannady, S. B., Wax, M. K., Scharpf, J., Puscas, L., Esclamado, R. M., Fritz, M., Freiburger, J., Lee, W. T (2014). Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head and Neck Surgery*, 1701-1704. doi: 10.1002/hed.23520.
- Oh, H.-K., Chambers, M. S., Martin, J. W., Lim, H.-J., Park, H.-J. (2009). Osteoradionecrosis of the Mandible: Treatment Outcomes and Factors Influencing the Progress of Osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 1378-1386. doi: 10.1016/j.joms.2009.02.008.
- Pedersen, T. O., Xing, Z., Finne-Wistrand, A., Hellem, S., Mustafa, K. (2013). Hyperbaric oxygen stimulates vascularization and bone formation in rat calvarial defects. *International Journal of Maxillofacial Surgery*, 42, 907-914. doi:10.1016/j.ijom.2013.01.003.
- Peleg, M., Lopez, E. A. (2006). The treatment of Osteoradionecrosis of the Mandible: The Case of Hyperbaric Oxygen and Bone Graft Reconstruction. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 64, 956-960. doi: 10.1016/j.joms.2006.02.017.
- Peterson, D. E., Doerr, W., Hoven, A., Pinto, A., Saunders, D., Elting, L. S., Spijkervet, F. K. L., Brennan M. T. (2010). Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*, 18, 1089-1098. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6.
- Pitak-Arnop, P., Sader, R., Dhanuthai, K., Masarata, P., Bertolus, C., Chaine, A., Bertrand, J.-C., Hemprich, A. (2008). Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. *EJSO the journal of Cancer Surgery*, 34, 1123-1134. doi:10.1016/j.ejso.2008.03.014.
- Rice, N., Polyzois, I., Ekanayake, K., Omer, O., Stassen, L. F. A. (2014). The management of osteoradionecrosis of the jaw - A review. *The Surgeon*, 1-9. doi: 10.1016/j.surge.2014.07.003.

- Roque, F., Simão, A. (2006). Barotraumatism. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 715-729). Netherlands: Springer.
- Sander, A. L., Henrich, D., Muth, C. M., Marzi, I., Barker, J. H., Frank, J. M. (2009). In vivo effect of hyperbaric oxygen on wound angiogenesis and epithelization. *Wound Repair and Regeneration*, 17, 179-184. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00455.x.
- Sasahara, G., Koto, M., Ikawa, H., Hasegawa, A., Takagi, R., Okamoto, Y., Kamada T. (2014). Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiation Oncology*, 9, 1-6. doi:10.1186/1748-717X-9-92.
- Shaw, J. J., Psoinos, C., Emhoff, T. A., Shah, S. A., Santry, H. P. (2014). Not just full of hot air: Hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. *surgical infections*, 15(3), 328-335. doi: 10.1089/sur.2012.135.
- Shaw, R. J., Butterworth, C. (2011). Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49, 9-13. doi:10.1016/j.bjoms.2009.11.016.
- Shaw, R. J., Dhanda, J. (2011). Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49, 2-8. doi:10.1016/j.bjoms.2009.10.036.
- Signoretto, C., Bianchi, F., Burlacchini, G., Canepari, P. (2007). Microbiological evaluation of the effects of hyperbaric oxygen on periodontal disease. *New Microbiologica*, 30, 431-437.
- Silvestre-Donat, F. J., Puente, S.A. (2008). Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. 24(1), 111-121.
- Spiegelberg, L., Braks, J. A. M., Groeneveldt, L. C., Djasim, U. M., van der Wal, K. G. H., Wolvius, E. B (2015). Hyperbaric Oxygen Therapy as a prevention modality for radiation damage in the mandibles of mice. *Journal of Cranio-Facial Surgery*, 43, 214-219. doi:10.1016/j.jcfs.2014.11.008.
- Store, G., Olsen, I. (2005). Scanning and transmission electron microscopy demonstrates bacteria in osteoradionecrosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34, 777-781. doi: 10.1016/j.ijom.2005.07.014.

- Tahir, A. R. M., Westhuyzen, J., Dass, J., Collins, M. K., Webb, R., Hewitt, S., Fon, P., Mckay, M. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for cronic radiation-induced tissue injuries: Australasia`s largest study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 11, 68-77. doi:10.1111/ajco.12289.
- Teguh, D. N., Levendag, P. C., Noever, I., Voet, P., van der Est, H., van Roij, P., Dumans, A. G., de Boer, M. F (2008). Early Hyperbaric Oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: Early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, 75(3), 711-716. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.056.
- Thackham, J. A., McElwain, D. L. S., Long, R. J. (2007). The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair and Regeneration*, 16, 321-331. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00372.x.
- Thom, S. R. (2005). Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am Journal Physiol Heart Circ*, 290, 1378-1386. doi: 10.1152/ajpheart.00888.2005.
- Thom, S. R., Bhopale, V. M., Velazquez, O. C., Goldstein, L. J., Thom, L. H., Buerk, D. G. (2012). Hyperbaric oxygen- its mechanisms and efficacy. *Plas Reconstr Surg*, 127(1), 1-16. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf.
- Thong, P. S. P., Olivo, M., Chin, W. W. L., Bhuvareswari, R., Mancner, K., Soo, K.-S. (2009). Clinical application of fluorescent endoscopic using. *British Journal of Cancer*, 101, 1580-1584. doi: 10.1038/sj.bjc.6605357.
- Vann, R. D., Butler, F. K., Mitchell, S. J., Moon, R. E. (2011). Decompression illness. *The Lancet*, 377, 153-164.
- Wahl, M. J. (2006). Osteoradionecrosis prevention myths. *International Journal Radiation Oncology Biol. Phys.*, 64(3), 661-669. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.10.021.
- Wattel, F. (2006). A History of Hyperbaric Medicine. *Handbook on Hyperbaric Medicine*, 1-11.
- Wattel, F., Mathieu, D. (2006). Methodology for assessing Hyperbaric Oxygen therapy in clinical practice. Em D. Mathieu, *Handbook on Hyperbaric Medicine* (pp. 163-170). Netherlands: Springer.

- Weaver, L. K., Hopkins, R. O., Chan, K. J., Churchill, S., Elliott, C. G., Clemmer, T. P., Orme, J. F., Thomas, F. O., Morris, A. H (2002). Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 347(14), 1057-1067.
- Williamson, R. A. (2007). An experimental study of the use of hyperbaric oxygen to reduce the side effects of radiation treatment for malignant disease. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36, 533-540. doi:10.1016/j.ijim.2007.03.003.
- Zhuang, Q., Zhang, Z., Fu, H., He, J., He, Y. (2011). Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw? *Medical Hypotheses*, 77, 63-65. doi:10.1016/j.mehy.2011.03.024.