



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TRATAMENTO
DAS REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS PELA TERAPIA DO
CANCRO ORAL**

Trabalho submetido por
Maria Rita Castelo Gonçalves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TRATAMENTO
DAS REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS PELA TERAPIA DO
CANCRO ORAL**

Trabalho submetido por
Maria Rita Castelo Gonçalves
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Rogério Figueiredo Maia

junho de 2019

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Paulo Maia, expresso a minha profunda gratidão por todo o apoio, disponibilidade, interesse, dedicação, paciência e excelente profissionalismo ao longo deste percurso. Foi um privilégio e um gosto tê-lo como professor e orientador.

Aos meus pais por toda a educação, valores e amor que me transmitiram. Agradeço toda a força dada ao longo deste caminho. São o meu refúgio, a minha referência, o meu apoio. É a vocês que devo tudo aquilo que sou e tudo o que conquistei. Obrigado, são as pessoas mais importantes da minha vida.

A toda a minha família que, embora não mencionada, expresso um reconhecimento por toda a ajuda neste longo caminho.

À minha parceira Rita, à Annie, à Marta, à Maria, à Paula, à Paty e aos restantes amigos por todo o companheirismo, amizade e apoio. Fizeram destes anos, os melhores da minha vida.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz que, ao longo destes anos, foi a minha segunda casa, proporcionando-me momentos inesquecíveis. A todos os professores e funcionários que nos transmitiram uma educação de excelência tornando-nos profissionais exemplares tanto a nível pessoal como profissional.

A todos, expresso a minha sincera gratidão, muito obrigado.

RESUMO

Atualmente, o cancro é um problema de saúde de grande relevância, sendo considerado uma doença que abrange parte da população mundial.

Apesar do elevado número de doentes com esta patologia, a esperança de vida pós cancro está a aumentar, graças à terapêutica utilizada, o que se traduz na diminuição da morbilidade e mortalidade.

Contudo, hoje em dia, muitos cancros conseguem ser prevenidos, quando os fatores de risco conseguem ser evitados. Outros não, todavia, quando encontrados precocemente, podem ser tratados através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Relativamente ao cancro da cabeça e pescoço, o mais comum é usar uma combinação destas três.

Relativamente à radiação esta, é usada em doses de modo a afectar o tumor e provocar o mínimo de alterações nas estruturas vizinhas contudo, na zona da cabeça e pescoço, altas doses de radiação, em áreas como a mucosa oral, pele, maxila, mandíbula e glândulas salivares podem originar reações adversas tais como a xerostomia, mucosite, osteoradionecrose, condroradionecrose, osteomielite ou até periodontite que podem surgir durante ou após o tratamento.

A ligação entre a oxigenoterapia hiperbárica e as reações adversas causadas pela terapia do cancro oral baseia-se numa série de mecanismos dos quais se destacam a proliferação dos fibroblastos, síntese de colagénio, angiogenese de capilares, melhora na mineralização das fraturas ósseas, aumento da saliva estimulada, diminuição da sensação de boca seca, aumento da atividade dos neutrófilos, inibição das bactérias patogénicas, diminuição da inflamação e a promoção do mecanismo de cicatrização, estimulação do metabolismo ósseo, remodelação óssea, fornecimento sanguíneo, osteointegração, entre outros.

Apesar de vários estudos sustentarem esta ligação bem como a existência de benefícios, a evidencia científica atualmente descrita é insuficiente, o que impossibilita o estabelecimento de uma ligação causal entre ambas as partes. Para se obter uma resposta concreta à temática desta monografia são necessários mais estudos e investigações.

Palavras-chave: oxigenoterapia; cancro oral; osteonecrose; complicações da radioterapia

ABSTRACT

Nowadays, cancer is a major health problema and it is considered to be a disease that covers part of the world's population. Despite the high number of patients with this pathology, post-cancer life expectancy is increasing, thanks to the therapy used, which decrease the morbidity and mortality. However, currently, many cancers can be prevented, when risk factors can be avoided. Others do not, however, when found early, can be treated through surgery, radiotherapy or chemotherapy. For head and neck cancer, the most common is to use a combination of these three.

This radiation is used in doses to affect the tumor and cause minimal changes in neighboring structures, but in the area of the head and neck, high doses of radiation, in areas such as oral mucosa, skin, jaw and salivar glands can cause adverse reactions such as xerostomia, mucositis, osteoradionecrosis, chondroradionecrosis, osteomyelitis or even periodontitis that may occur during or after treatment.

The relationship between hyperbaric oxygen therapy and adverse reactions caused by oral cancer therapy is based on several mechanisms, such as fibroblast proliferation, collagen synthesis, capillary angiogenesis, improvement in bone fracture mineralization, inhibition of salivary increase of pathogenic bacteria, reduction inflammation and promotion of the healing mechanism, stimulation of bone metabolismo, bone remodeling, blood irrigation, osseointegration, among others.

Although several studies support this connection, as well as the existence of benefits, the scientific evidence currently described is insufficient, which makes it impossible to establish a causal link between the two parties. Further research is needed to get a concrete answer to the subject of this monograph.

Key words: hyperbaric oxygen therapy, oral cancer, osteonecrosis, radiotherapy complications

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	15
1. Cancro.....	15
2. Radioterapia	15
3. Reações adversas.....	18
3.1 Osteoradionecrose.....	21
3.2 Osteomielite	25
3.3 Condroradionecrose	26
3.4 Xerostomia.....	27
3.5 Mucosite.....	29
3.6 Periodontite	29
4. Oxigenoterapia Hiperbárica	30
4.1 Câmaras hiperbáricas	31
4.2 Recomendações.....	34
5. Efeitos da Oxigenoterapia hiperbárica	37
5.1 Osteoradionecrose.....	37
5.2 Xerostomia.....	42
5.3 Osteomielite	42
5.4 Periodontite	43
5.5 Condroradionecrose	44
5.6 Implantes.....	45
III. CONCLUSÃO	49
IV. BIBLIOGRAFIA	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Ortopantomografia de caso clínico com osteonecrose do maxilar. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.....	40
Figura 2 – Caso clínico de Osteonecrose do Maxilar, vista intra oral das zonas de necrose óssea, sem incisão a) e com incisão b). Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018....	40
Figura 3 - Caso clínico de osteonecrose maxilar com incisão, a) descolamento e exposição do sequestro ósseo, b) remoção do sequestro ósseo. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.	40
Figura 4 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar a executar-se tratamento com L-PRF. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.....	41
Figura 5 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar. Sutura pós tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.	41
Figura 6 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar após uma semana de tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.	41
Figura 7 - Caso clínico de osteonecrose maxilar após cinco meses de tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.	41

LISTA DE SIGLAS

OTH – Oxigenoterapia Hiperbática

ORN - Osteoradionecrose

L-PRF – Plasma rico em fibrina e leucócitos

I. INTRODUÇÃO

Atualmente uma das terapêuticas mais utilizada na área oncológica, para impedir células tumorais de crescer e se dividir, é a radioterapia, contudo, a sua toxicidade com a difícil aplicação totalmente localizada no tumor, leva a que quando da sua aplicação seja também abrangido tecido saudável, originando lesões neste tecido (Moura, 2016).

Para a maioria das neoplasias da cabeça e pescoço, a radioterapia é o tratamento standard (Spiegelber et al., 2014). Estas neoplasias exigem doses elevadas de radiação, podendo atingir ou ultrapassar os 70 Gy (Palmela, 2010). Requerem um tratamento agressivo e prolongado, que traz grandes complicações ao paciente, daí haver uma preocupação com a sua qualidade de vida (Ravi, Vaishnavi, Gnanam & Krishnakumar Raja, 2017).

Contudo, a radioterapia também provoca efeitos adversos, dependendo sempre do local irradiado, da dose da radiação, do fraccionamento e da associação com outras terapias (Palmela, 2010).

Grandes doses de radiação em várias áreas tais como a mucosa oral, pele, maxila, mandíbula e glândulas salivares podem originar reações adversas que podem surgir durante ou após o tratamento. São o resultado da radiação ionizante que é feita em tecidos normais que se encontram no campo de radiação que inevitavelmente são atingidos, atenta a dificuldade em incidir apenas no tumor (Tolentino et al., 2011).

Dentro dos efeitos adversos, existem dois grupos: as complicações agudas (como a mucosite) que podem evoluir para crónicas; e as crónicas (como a xerostomia e cáries dentárias) (Palmela, 2010).

De facto, as sequelas da radioterapia podem persistir durante anos e cabe ao médico dentista decidir como minimizar a dor e a morbilidade bem como o momento certo para o fazer. É evidente que o aspeto mais importante a considerar nestes casos é a urgência/necessidade da exposição à radiação, a quantidade desta, o estado geral e o prognóstico de cada caso (Tolentino et al., 2011).

Apesar do tratamento com a radioterapia permitir a recuperação dos pacientes com cancros da cabeça e pescoço, é necessário ter mais atenção aos efeitos secundários deixados por esta. (Chrcanovic, Reher, Sousa & Harris, 2010; Zhuang, Zhang, Fu, He & He, 2011)

Atualmente a radioterapia fracionada é uma opção mais eficiente no que toca à proteção dos tecidos à volta das lesões, contudo, as lesões adversas, tanto agudas como crónicas, causadas pela radioterapia continuam a existir, sendo as crónicas as de mais difícil tratamento oferecendo mais desconforto ao paciente (Sonstevold, Johannessen, Reed, Salvesen & Stuhr, 2017).

Os pacientes podem experienciar disfunções na fala, na deglutição, alterações estéticas na aparência, alteração sensorial e dor crónica, podendo estes fatores levar a saúde mental deficiente (Valdez & Brennan, 2018).

A organização mundial de saúde define qualidade de vida como a percepção de um indivíduo sobre a sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que a pessoa vive e em relação aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações. As manifestações clínicas do cancro oral e os seus efeitos provenientes do tratamento, podem levar a efeitos negativos na qualidade de vida do paciente (Valdez & Brennan, 2018).

Os profissionais devem sempre ter em conta que cada caso é único e que devem ser pesados os prós e contras, (Tolentino et al., 2011) bem como o risco de até se induzir neoplasias através da radiação, e verificar todas as terapêuticas existentes ao seu dispor, como a recente radioterapia – modular - que permite uma maior precisão em relação ao sítio aplicado, aumentando a dose na área tumoral e diminuindo os defeitos nos tecidos vizinhos (Palmela 2010).

Atualmente, a Oxigenoterapia Hiperbárica (OTH) também tem sido usada em patologias crónicas causadas pelo uso da radioterapia (Tahir et al., 2014), tanto como tratamento único ou como tratamento adjunto da cirurgia (Svalestad, Heelem, Thorsen & Johannessen, 2015) de modo a promover a cura/cicatrização através da indução da

angiogénese e aumento da tensão de oxigénio nos tecidos hipóxicos (Svalestad et al., 2015; Williamson, 2007).

A OTH tem sido sugerida como terapia adjuvante no controlo da necrose rádio-induzida e reconstrução de lesões teciduais (Cihan, 2017). Através do uso da OTH, há uma rápida entrega de oxigénio puro em zonas de isquemia, elevando assim a pressão deste no plasma (Hadi, Smerdon & Fox, 2014).

A inalação de oxigénio puro a uma pressão de duas ou três atmosferas, promove um aumento da tensão de oxigénio nos tecidos, o que faz com que haja uma transferência de oxigénio aos sítios infetados, inibindo o crescimento bacteriano (Shaw, Psinos, Emhoff, Shah & Santry, 2014).

Neste contexto, uma grande quantidade de oxigénio penetra no sangue, é dissolvido no plasma e chega aos tecidos. Estes ficam em hiper-oxigenação provocando efeitos terapêuticos tais como a estimulação da lise bacteriana por parte dos leucócitos, aumento da proliferação dos fibroblastos e colagénio e estimulação da neovascularização dos tecidos isquémicos irradiados (Lima, Oliveira, Carvalho, Cimerman & Savio, 2014).

Ao longo da presente monografia irão ser abordados temas como a relação cancro e radioterapia; as reações adversas causadas pela terapia do cancro, nomeadamente a osteoradionecrose, osteomielite, condroradionecrose, xerostomia, mucosite e a periodontite; uma breve história sobre a oxigenoterapia hiperbárica, as câmaras hiperbáricas e as suas recomendações; concluindo-se com os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da osteoradionecrose, xerostomia, osteomielite, periodontite, condroradionecrose e na colocação de implantes dentários.

Em suma, com esta monografia pretende-se analisar a possível relação de tratamento das reações adversas derivadas da terapia do cancro oral com a utilização da oxigenoterapia hiperbárica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Cancro

Hoje em dia, o cancro é um problema de saúde global de grande relevância, (Bennett, Feldmeier, Hampson, Smee & Milross, 2016) é uma doença que abrange grande parte da população mundial. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, por ano, mais de 12 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro (Tahir et al., 2014).

Apesar do elevado número de doentes com esta doença, atualmente, a esperança de vida pós cancro está a aumentar, cada vez mais a terapêutica utilizada aumenta os benefícios a longo prazo, que se traduzem na diminuição da morbilidade (Tahir et al., 2014) e mortalidade também.

Sabe-se hoje que o cancro resulta da perda dos mecanismos de regulação da homeostasia celular traduzida por uma proliferação celular descontrolada e/ou resistência das células à morte por apoptose (Bjerkvig, Johansson, Miletic & Niclou, 2009; Lundberg & Weinberg, 1999)

Muitos cancros conseguem ser prevenidos, quando os fatores de risco são conhecidos como por exemplo, o tabaco, e é evitado. Outros não, porém, quando diagnosticados precocemente, podem ser tratados através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia (Organização mundial de saúde, 2018).

2. Radioterapia

A radioterapia é o tratamento utilizado para muitos cancros, de acordo com os últimos dados, mais de 70% dos pacientes com tumores malignos necessitam de tratamento com radioterapia (Wei et al., 2019). Relativamente ao cancro da cabeça e pescoço, onde se inclui o cancro oral, cancro da orofaringe, cancro da hipofaringe e laringe (Bessereau & Annane, 2010), o mais comum é usar uma combinação de cirurgia, radioterapia (Curi, Condezo, Ribeiro & Cardoso, 2018; Sonstevold et al., 2017; Zhuang et al., 2011) e quimioterapia (Fox et al., 2015).

É uma terapêutica que começou por ser usada nos anos 70 como uma terapia adjuvante, tendo apenas nos anos 90 começado a ser usada isoladamente ou como adjuvante da quimioterapia, ambas as formas como tratamentos primários e é como permanece nos dias de hoje (Nolen et al., 2014).

A radioterapia é um tratamento bem aceite no combate ao cancro (Bennett, Feldmeier, Smee & Milross, 2018; Bessereau & Annane, 2010; Nolen et al., 2014).

Os tumores da cabeça e pescoço (observa-se um aumento da casuística) na sua maioria são carcinoma das células escamosas, incluindo tumores na cavidade oral, laringe, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, são um tipo heterogéneo de cancro. A sua incidência anual é cerca de 700.000, sendo a mortalidade cerca de 380.000 (Sonstevold et al., 2017).

O grande objetivo da radioterapia é aumentar o controlo do tumor, diminuindo os efeitos adversos nos tecidos normais (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008). Por isso pode ser usada como tratamento primário em combinação com a cirurgia, em combinação com a quimioterapia ou como cuidado paliativo, (Chrcanovic et al., 2010; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008; Jiang, Zhu & Qu, 2014) sendo considerada mais eficaz após a cirurgia (Goiato et al., 2012). Pode ter fontes externas ou internas, em que na externa inclui-se baixas doses de radiação, numa grande área tumoral e na fonte interna existe uma dose alta de radiação, numa pequena área tumoral (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008).

A radioterapia consiste no uso de radiação ionizante que impede o crescimento celular, causando danos no ADN e noutros componentes celulares, de forma direta ou indireta, através da formação de radicais livres (Sonstevold et al., 2017). Os radicais livres vão interagir com os lípidos, alteram a estrutura das proteínas bem como a permeabilidade da membrana resultando em reações oxidativas que afetam o ADN das células (Chouinard, Giasson & Fortin, 2016).

Para pacientes com tumores da cabeça e pescoço, o protocolo geral consiste normalmente em doses diárias de 2 Gy, durante cinco dias (Sonstevold et al., 2017), durante cinco a sete semanas, até perfazer uma dose de 50-70Gy (Silvestre-Donat & Puente Sandoval,

2008; Sonstevold et al., 2017), ou até mesmo ultrapassar os 70 Gy (Palmela, 2010). Para se conseguir a oxigenação das células tumorais entre sessões, as doses de radioterapia são fraccionadas de maneira a que estas fiquem mais sensíveis à radiação e de forma a dar-se algum reparo subletal entre o tecido normal e o tecido tumoral (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008).

Na zona da cabeça e pescoço, a radiação ionizante é usada em elevadas doses de modo a afectar o tumor e provocar o mínimo de alterações nas estruturas vizinhas contudo, altas doses de radiação (já consideradas entre 50-60 Gy), vão acabar por prejudicar, por exemplo, as glândulas salivares, levando a um decréscimo da produção de saliva, bem como a uma alteração na sua consistência (Fox et al., 2015).

De facto, grandes doses de radiação em várias áreas tais como a mucosa oral, pele, maxila, mandíbula e glândulas salivares podem originar reacções adversas que podem surgir durante ou após o tratamento. São o resultado da radiação ionizante que é feita em tecidos normais que se encontram no campo de radiação que inevitavelmente são atingidos, por dificuldade em incidir apenas no tumor (Tolentino et al., 2011).

Histologicamente o tecido irradiado é caracterizado por atrofia, alteração morfológica das células, aumento do depósito de colagénio, diminuição da quantidade de vasos sanguíneos, e dilatação dos restantes vasos (Svalestad et al., 2015). Outros efeitos que podem ocorrer nos tecidos são a diminuição da proliferação da medula óssea, uma redução do número de células a nível do perióstio e a nível endotelial e também a formação de uma matriz de colagénio extracelular. Por outro lado, a radiação parece ter um efeito direto nos osteoblastos, alterando a sua proliferação, diferenciação e sensibilidade às células apoptóticas (Chouinard et al., 2016).

Consoante a dose de radiação usada, as células normais podem ser mortas ou perderem a sua capacidade de mitose devido ao dano vascular provocado. Este dano vascular provoca um gradiente pobre em oxigénio; há um decréscimo na produção de oxigénio e um aumento da fibrose. Por isso, os pacientes submetidos a radioterapia ficam sujeitos ao aparecimento de necrose tecidual que envolve os tecidos moles, cartilagens e estruturas ósseas (Cihan, 2017).

O problema principal do uso da radioterapia parece ser a hipóxia do tecido, causada pela perda gradual da microvasculatura (Chouinard et al., 2016). Esta terapia afeta os tecidos normais à volta do tumor, podendo torná-los hipovasculares, hipocelulares e hipoxicos (Fernandes, 2009; Martínez, Rodríguez & Noriega, 2014; Teguh et al., 2009;). Cria uma ferida crónica que não cicatriza visto originar um tecido necrótico. Consequentemente há perda da mucosa espontaneamente ou devido a trauma, ou a aceleração do desenvolvimento da aterosclerose e arteriosclerose em vasos de grande calibre e, no caso da mandíbula, a obliteração da artéria alveolar inferior, fator que desencadeia necrose por isquemia. Esta obliteração provoca hipovascularidade periférica, diminuição do fluxo sanguíneo, hipoxia, alterações na remodelação óssea. É necessário colagénio para sintetizar osteoide, que por sua vez serve para a remineralização óssea (Monteiro, Barreira & Medeiros, 2005).

A radioterapia não só atinge o tumor como também atinge os tecidos normais deixando marcas tanto a curto como a longo prazo (Wei et al., 2019). Ou seja, tanto destrói as células tumorais como também provoca lesões nos tecidos normais, em que os tecidos mais afetados são aqueles que possuem uma taxa de regeneração rápida (Cihan, 2017).

Os pacientes sujeitos a esta terapêutica veem a sua qualidade de vida afetada devido aos efeitos secundários provenientes da radiação (Tahir et al., 2014), sendo a mandíbula a região anatómica da cabeça e pescoço onde isso pode suceder (Bessereau & Annane, 2010; Martínez et al., 2014).

3. Reações adversas

Nos últimos anos, vários autores tentaram conceber teorias para explicar o aparecimento das reações adversas causadas pelo uso de radioterapia no tratamento do cancro, como é o caso da libertação de histamina, a teoria da radiação, trauma, infeções, e a mais aceite a teoria da hipóxia, hipovascularidade e hipocelularidade (Zhuang et al., 2011).

Doses elevadas de radiação podem produzir muitas reações adversas de onde se destacam a, disgeusia, (Chouinard et al., 2016; Jiang et al., 2014; Tolentino et al., 2011) disfagia, (Chouinard et al., 2016; Bhide, Newbold, Harrington & Nutting, 2012; Nolen et al., 2014) mucosite, (Bhide et al., 2012; Chouinard et al., 2016; Esposito & Worthington, 2013;

Jiang et al., 2014; Martínez et al., 2014; Monteiro et al., 2005; Tolentino et al., 2011) cáries de radiação, (Chouinard et al., 2016; Jiang et al., 2014; Tolentino et al., 2011) fibrose, (Chouinard et al., 2016; Ravi et al., 2017; Sonstevold et al., 2017; Svalestad et al., 2015; Wei et al., 2019) xerostomia, (Bhide et al., 2012; Chouinard et al., 2016; Esposito & Worthington, 2013; Jensen et al., 2010; Jiang et al., 2014; Martínez et al., 2014; Monteiro et al., 2005; Ravi et al., 2017; Sonstevold et al., 2017; Svalestad et al., 2015; Tolentino et al., 2011) diminuição da abertura da boca, (Chouinard et al., 2016; Svalestad et al., 2015; Tolentino et al., 2011) atrofia da pele (Sonstevold et al., 2017; Svalestad et al., 2015) e mucosas (Martínez et al., 2014; Svalestad et al., 2015), necrose do tecido mole, (Tolentino et al., 2011; Jiang et al., 2014) perda de inserção periodontal, (Tolentino et al., 2011) deficiente cicatrização, aumento da taxa de fistulas, estenoses, linfedema, estenose da artéria carótida (Nolen et al., 2014) ou até mesmo candidíase (Chouinard et al., 2016; Tolentino et al., 2011) porém, umas das complicações mais severas é a osteoradionecrose que pode ocorrer durante ou após o tratamento (Chouinard et al., 2016).

Os efeitos adversos provocados pela radioterapia em tecidos e órgãos podem ser classificados em agudos (Cihan, 2017) como a mucosite, (Bhide et al., 2012; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) a disfagia, a xerostomia, (Bhide et al., 2012) dermatite, (Bhide et al., 2012; Martínez et al., 2014) dor, (Bhide et al., 2012) descamação purulenta, (Nabil & Samman, 2012) perda de paladar (Nabil & Samman, 2012; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) que aparecem desde o início da radioterapia; subagudos, que aparecem entre três a seis meses após a radioterapia e crônicos (Cihan, 2017) como a xerostomia, fibrose da pele, (Bhide et al., 2012; Nabil & Samman, 2012) osteoradionecrose dos maxilares (Bhide et al., 2012; Nabil & Samman, 2012; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) disfagia de grau 3, perda de audição neurosensorial, necrose da cartilagem da laringe, (Bhide et al., 2012) cáries de radiação, trismos, (Nabil & Samman, 2012; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) mielite (Nabil & Samman, 2012) que surgem seis a doze meses após a radiação (Cihan, 2017).

O grau, progresso e a não reversibilidade destas reações adversas está relacionado com a dose de radiação, o campo que engloba a radiação, o grau de hipovascularidade e hipocelularidade dos tecidos, a idade aquando do diagnóstico e a capacidade de cura das células epiteliais expostas (Tolentino et al., 2011).

Cihan (2017) refere ainda outras características do paciente como a idade, o sexo, diferenças genéticas, a tolerância do tecido à radiação, a dose total de radiação, a dose fracionada, o tipo de fracionamento, o volume do alvo a ser irradiado, a distribuição da dose no tecido, o período total de tratamento, o tipo de fonte da radiação e os níveis energéticos, a ter-se em conta para o aparecimento das complicações radioterapêuticas.

Em consequência os pacientes afetados diminuem a sua qualidade de vida, nomeadamente a nível social, visto não gostarem de falar e comer com outras pessoas. São pacientes que revelam um decréscimo do fluxo salivar ficando com uma saliva mais viscosa com menos bicarbonato, lisozima e imunoglobulinas, o que leva a uma sensação de boca seca; dificuldade em comer, falar e engolir, criando um ambiente propício a infeções e saúde oral precária (Fox et al., 2015).

Porém se o paciente em tratamento com radioterapia for objeto de cuidados orais antes e depois do tratamento, bem como se tiver assistência a lesões durante o mesmo pode prevenir ou pelo menos diminuir a incidência e severidade destas complicações. (Tolentino et al., 2011)

Apesar de tudo, é de frisar que cada vez mais a esperança de vida pós cancro está a aumentar, graças ao aumento dos benefícios da terapêutica utilizada do tratamento a longo prazo, originando a diminuição da morbilidade. (Tahir et al., 2014) Considera-se que cerca de 50% da população sujeita a este tratamento, já é considerada sobrevivente a longo prazo (Bennett et al., 2016)

Apesar do tratamento com a radioterapia permitir a recuperação dos pacientes com cancros da cabeça e pescoço, devemos estar mais atentos aos efeitos secundários deixados por esta. (Chrcanovic et al., 2010; Zhuang et al., 2011)

Por isso, os profissionais devem estar atualizados e considerar todas as terapêuticas existentes, como é o caso da radioterapia por intensidade modulada que é uma nova abordagem do tipo de radiação. Optimiza a transmissão da radiação em zonas irregulares, permite a preservação das estruturas normais, como as glândulas salivares, esófago, nervos óticos, tronco encefálico e a espinhal medula; permite também que o tratamento

seja feito numa única fase; e oferece a possibilidade de fornecer doses maiores de radiação em zonas de doença mais avançada (Bhide et al., 2012).

O uso da radioterapia de intensidade modulada ainda deve ser otimizado para o tratamento do cancro da cabeça e pescoço. A conservação de órgãos quando se usa a radioterapia por intensidade modulada requer o uso de mais campos de tratamentos, o que resulta em maior volume de tecido normal exposto a uma dose de radiação menor. Estes fatores aumentam o risco de neoplasias malignas rádio-induzidas comparativamente com a radioterapia 3D. Por isso mesmo, a radioterapia de intensidade modulada não deve ser recomendada em situações em que não oferece vantagens enquanto se utiliza radioterapia radical. Isto inclui pequenos volumes-alvo, como tumores da laringe em estágio T1, oro faringe ipsilateral e cavidade oral (Bhide et al., 2012).

3.1 Osteoradionecrose

A radiação *per si* afeta as pequenas artérias e reduz a circulação, por exemplo, de uma mandíbula já pobremente vascularizada. Isto provoca uma lesão na capacidade de remodelação óssea, o que leva a uma diminuição da massa óssea bem como da densidade, originando um osso vulnerável. Um dano na remodelação óssea constitui um risco quando se pretende fazer cirurgia após a radioterapia, biopsias, extrações ou a colocação de implantes. Com o dano vascular, cria-se um ambiente hipoxico e hipovascular no osso, deixando-o propicio a inflamações que podem levar ao aparecimento de osteoradionecrose (Spiegelber et al., 2014), a complicação mais debilitante (Monteiro et al., 2005; Shaw et al., 2018; Wahl, 2006;) e com alta taxa de morbidade (Jenwitheesuk et al., 2018; Shaw et al., 2018; Tahir et al., 2014) que pode ocorrer durante ou após o tratamento (Chouinard et al., 2016).

Existem algumas teorias para explicar o aparecimento desta patologia na sequência da utilização da radioterapia. De acordo com a teoria de Marx (Pitak-Arnop et al., 2008) a radiação provoca hipovascularização, hipocelularidade e hipoxia no tecido ósseo. Uma vez exposto na cavidade oral após uma extração ou outro trauma, o osso diminui a capacidade de cicatrização aumentando o potencial para necrosar. Uma segunda teoria refere que existe a supressão dos osteoclastos por radiação direta afetando o turnover

ósseo. Existe ainda a teoria fibro-atrófica que refere a fraca habilidade dos fibroblastos em produzir colagénio originando um tecido fraco e frágil (Chouinard et al., 2016).

Seja qual for a teoria em que nos fundamentamos, o tratamento para a osteoradionecrose tem como objetivo repor a vascularização permitindo o processo de cicatrização, alcançando a hemóstase. A escolha do tratamento é feita com base na severidade da patologia. O tratamento conservador consiste no desbridamento (eliminação do tecido necrótico), irrigação e profilaxia antibiótica de modo a evitar a infeção secundária. Porém, este tipo de abordagem é apenas feito em casos de localizações específicas. Estando em causa fratura patológica, fistula oro cutânea ou espessura total desvitalizada, o osso não responde a este tratamento, sendo o mais indicado uma abordagem cirúrgica como a ressecção, reconstrução com enxerto ósseo e fistulectomia (Chouinard et al., 2016).

A etiologia mais comum desta patologia é o trauma cirúrgico, mais propriamente as extrações dentárias; se bem que podem ocorrer sem a existência de trauma. Existem também fatores sistémicos e locais que podem favorecer o desenvolvimento da osteoradionecrose (ORN). Dentro dos sistémicos encontra-se a imunodeficiência, malnutrição, patologia vascular periférica, abuso de álcool e tabaco, tudo isto associado ao cancro oral. Dentro dos fatores locais que podem influenciar o aparecimento desta patologia são a localização e tamanho do tumor, xerostomia e saúde oral precária.

Quando é sintomática, a osteoradionecrose pode ser bastante dolorosa e debilitante para alguns pacientes (Dhanda, Pasquier, Newman & Shaw, 2016).

A osteoradionecrose surge aproximadamente três anos após a radioterapia (D'Souza, Lowe & Rogers, 2014) e é definida como sendo tecido ósseo exposto, irradiado que não cicatriza por um período de 3 meses (Chouinard et al., 2016; Dhanda et al., 2016; Shaw et al., 2018; Zhuang et al., 2011) a 6 meses (Jiang et al., 2014; Nabil & Samman, 2012; Wahl, 2006), com ausência de doença neoplásica local (Chouinard et al., 2016; Jiang et al., 2014).

No entanto a osteoradionecrose tanto pode estabilizar como ir agravando gradualmente, sendo bastante difícil de controlar (Chrcanovic et al., 2010).

Histologicamente caracteriza-se por artrite obliterativa, hiperemia, hialização, perda celular, hipovascularização, trombozes e fibroses. Tudo isto leva a distúrbios hemostáticos, levando à diminuição da difusão do oxigênio (Chrcanovic et al., 2010). A inflamação óssea provoca danos irreversíveis nos osteócitos e no sistema microvascular havendo um decréscimo da microvascularização, o tecido torna-se hipovascular, hipocelular e hipóxico. Todas estas características impedem a cicatrização do osso podendo levar à sua necrose com ou sem infecção. Estas alterações no osso resultam em lesões no sistema de remodelação (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos), causando atrofia, osteorradionecrose e fraturas patológicas (Tolentino et al., 2011).

Esta patologia tem uma prevalência entre os 0,9% e os 35%, sendo mais comum no sexo masculino (Chouinard et al., 2016). Afeta maioritariamente a mandíbula, (Esposito & Worthington, 2013; Zhuang et al., 2011), nas zonas posteriores, com doses de radiação superiores a 60 Gy (Shaw et al., 2018) principalmente quando ocorrem extrações de molares, na zona irradiada, causado pela falta de aporte sanguíneo na mesma (Wahl, 2006) e alta densidade óssea (Tolentino et al., 2011), pode também afetar outros ossos como o esterno, o crânio ou a pélvis (Esposito & Worthington, 2013).

Os sinais clínicos característicos desta patologia podem ir de leves (D'Souza et al., 2014) e assintomáticos (D'Souza et al., 2014; Lyons, Osher, Warner, Kumar & Brennan, 2014), como a osso exposto necrótico, trismos, (Chouinard et al., 2016; Tolentino et al., 2011) fratura patológica, (Chouinard et al., 2016; Dieleman, Phan, Van den Hoogen, Kaanders & Merckx, 2017; D'Souza et al., 2014; Monteiro et al., 2005; Shah, Chauhan & Solanki, 2017; Tolentino et al., 2011) sequestro ósseo, ulceração, parestesia, inchaço, fístula oro cutânea (Monteiro et al., 2005) corrimento purulento, (Jiang et al., 2014; Monteiro et al., 2005) ou até dor severa associada (Dhanda et al., 2016; D'Souza et al., 2014; Monteiro et al., 2005; Lyons et al., 2014; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008; Shaw et al., 2018; Spiegelber et al., 2014; Wahl, 2006; Zhuang et al., 2011).

Existem fatores que podem favorecer o aparecimento desta patologia tais como o local primário do tumor, o estágio do tumor, o tipo e dose da radiação, o tipo de cirurgia, (Chouinard et al., 2016; Monteiro et al., 2005) a área, o tempo decorrido desde a irradiação, a quimioterapia, estado pré-mórbido da dentição, trauma protético crónico, procedimento cirúrgico no maxilar (Chouinard et al., 2016), estado nutricional e o

consumo de tabaco e álcool (Chouinard et al., 2016; Dhanda et al., 2016). Dentro destes, a dose e o campo de radioterapia utilizados, são os fatores mais influentes para se desenvolver a osteoradioencrose (Monteiro et al., 2005).

Quando se está na presença de altas doses de radiação, as células da cartilagem óssea são destruídas e a lâmina é substituída por uma formação sólida incapaz de crescer. Há também a diminuição do número de células hematopoiéticas, o que induz a apoptose nessa linhagem. Tudo isto afeta os microvasos locais, resultando em isquemia e lesões. Com o desenvolvimento das lesões, a perda de vasos leva à malnutrição do osso; a disfunção dos osteoblastos e osteoclastos promove o desequilíbrio entre a formação/absorção óssea; a ativação dos miofibroblastos leva a uma deposição excessiva de matriz extracelular. A degeneração de tecidos ósseos normais e a excessiva formação de tecidos fibróticos patológicos resultam numa mandíbula frágil acompanhada de lesões nos tecidos moles como hiperpigmentação, pele seca, fistula oro-cutânea ou fraturas patológicas (Zhuang et al., 2011).

Para além das condições que podem levar ao aparecimento da osteoradionecrose, como já se referiu o seu principal fator etiológico são as cirurgias dento-alveolares efectuadas, pouco antes, durante e principalmente após a radioterapia, sendo que fazer extrações após a radioterapia aumenta o risco de osteoradionecrose cerca de duas vezes mais do que se forem feitas atempadamente antes da radioterapia (Monteiro et al., 2005).

Ainda dentro dos efeitos etiológicos podemos considerar a idade avançada, (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) doses de radiações superiores a 60 Gy (Shaw et al., 2018; Tahir et al., 2014; Wahl, 2006) ou 65 Gy, (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) a inclusão da mandíbula no campo de radiação, (Dieleman et al., 2017; Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) o hiperfraccionamento das doses de radiação, a combinação de radioterapia de fonte externa e interna, (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008) doenças dentárias, (Tahir et al., 2014) biopsias ósseas, cirurgia de resgate (salvage surgery), trauma induzido por prótese, doença periodontal e extrações antes ou após a radioterapia (Jiang et al., 2014).

No caso das extrações e de maneira a prevenir o aparecimento da doença, devem ser feitas antes do início da radioterapia (Shaw et al., 2018; Wahl, 2006), cerca de 21 dias antes de

forma a permitir o início da cicatrização e a formação de novo tecido (Chouinard et al., 2016), ou fazer profilaxia antibiótica no caso de serem feitas pós-radioterapia (Shaw et al., 2018; Wahl, 2006).

As extrações ou outras manobras invasivas, deve ser feita uma cobertura antibiótica, extrair com o menor trauma possível, alveoloplastia com sutura de encerramento sem tensão e terapia com oxigênio hiperbárico, se necessário (Palmela, 2010).

O tratamento da Osteonecrose depende do grau em que a patologia se encontra. Por exemplo, um baixo grau pode ser tratado com terapia antibiótica de longo prazo, enquanto que em casos mais severos, está previsto a remoção do osso afetado (Spiegelber et al., 2014). Deve também ser feito apenas quando existe dor, função afetada ou infecção ativa (Lyons et al., 2014). O tratamento convencional combina o desbridamento, sequestrectomia, antisepticos orais, melhoria da higiene oral, analgésicos, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos parentais. No caso deste tratamento primário falhar, a mandibulectomia pode ser proposta (Bessereau & Annane, 2010).

Pacientes com saúde oral precária, estão também mais predispostos ao trauma dentário, o que aumenta o risco de desenvolvimento da osteoradionecrose. Por esta razão é que pacientes edêntulos têm um baixo risco de vir a desenvolver esta patologia (Nabil & Samman, 2012).

No sentido de combater esta patologia, a prevenção é a chave (Wahl, 2006), uma vez que quando reconhecida, a osteoradionecrose torna-se irreversível e difícil de cuidar (Zhuang et al., 2011).

3.2 Osteomielite

Para além das complicações da osteoradionecrose, a radioterapia pode também originar osteomielites secundárias, alterações mastigatórias e fonéticas, fraturas patológicas ou infeções sistémicas (Monteiro et al., 2005).

No caso da osteomielite, é uma patologia descrita há muitos anos, caracterizada por uma inflamação óssea (Lima et al., 2014) e crónica (Devaraj & Srisakthi, 2014) causada por um agente infeccioso (Lima et al., 2014). Representa um grave problema de saúde, no sentido em que os microrganismos responsáveis pela infeção óssea podem permanecer no osso necrótico durante longos períodos (Devaraj & Srisakthi, 2014; Lima et al., 2014), especialmente em tecidos cujo desbridamento cirúrgico não foi efetuado de forma eficaz (Lima et al., 2014).

Apesar do progresso positivo na utilização de cirurgia (do osso afetado) e terapia antibiótica (Savvidou et al., 2018), o tratamento é bastante difícil devido à escassez de vasos sanguíneos no osso, bem como à dificuldade de penetração dos antibióticos (Memar, Yekani, Alizadeh & Baghil, 2019). Daí, estas infeções derivadas de bactérias multirresistentes serem responsáveis por taxas de morbilidade e mortalidade significativas (Goerger et al., 2016).

A osteomielite pode ser dividida em crónica ou refratária. Relativamente à primeira, é caracterizada pela persistência de organismos patogénicos, resposta inflamatória leve, com incidência de necrose e fistulas no tecido ósseo. Por outro lado, a osteomielite refratária é uma infeção óssea crónica que persiste ou reaparece após as intervenções serem concluídas (Memar et al., 2019).

A maior complicação nesta patologia é a existência de uma barreira entre o hospedeiro e a infeção. Essa barreira pode ser supuração, ou osso necrótico, o que faz com que a ação do sistema imune do hospedeiro seja limitada (Devaraj & Srisakthi, 2014). Este tipo de infeções no osso e articulações, têm sido consideradas um problema maior, limitando a eficácia do tratamento e comprometendo os resultados (Goerger et al., 2016).

3.3 Condroradionecrose

Outra reação adversa resultante de uma radioterapia agressiva é a condroradionecrose, uma complicação tardia (Halkud et al., 2014; Roh, 2009) que, apesar de ser rara (a sua incidência encontra-se abaixo dos 1% porém, esta percentagem aumenta se for usada quimioradioterapia (Halkud et al., 2014; Roh, 2009)), é grave e pode ser fatal se não for controlada agressivamente (Halkud et al., 2014).

A nível tecidual, a radiação induz uma inflamação que origina artrite e extensas trombozes nos vasos circundantes da cartilagem laríngea. O pericondrío sofre isquemia, fibrose e obliteração das artérias deixando de conseguir fornecer nutrientes à cartilagem, podendo levar à morte do tecido (Gessert et al., 2017).

Quando a laringe é afetada pela radioterapia, os seus tecidos podem sofrer alterações hipovasculares, hipocelulares e hipóxia, prejudicando a síntese de colagénio e a produção celular (Roh, 2009). A radiação induz o aparecimento de vasculite, oclui o lúmen intravascular e vasos linfáticos levando a uma obliteração, atrofia e fibrose do pericondrío da laringe (Halkud et al., 2014), provando edema da mesma, degeneração da pele, pericondrite e necrose da cartilagem, levando à degeneração de tecidos e a formação de feridas crónicas que não cicatrizam (Roh, 2009).

Estas alterações levam os pacientes a referir clinicamente eritema da pele, dor, disfagia, perda de peso (Roh, 2009), rouquidão, dispneia (Halkud et al., 2014; Roh, 2009), secura, dor severa e formação de fístula após o uso de radiação numa dose igual ou superior a 70Gy (Halkud et al., 2014), podendo alguns pacientes também experienciar edema da laringe, ulceração e cartilagem exposta (Roh, 2009).

Normalmente esta patologia surge após um período latente de 3-4 meses devido à hipovascularização prolongada, que resulta na diminuição da resistência e capacidade reparadora do tecido irradiado, o que leva a uma cartilagem da laringe instável e defeituosa, alterando assim o tamanho das vias aéreas, mobilidade e estrutura (Halkud et al., 2014).

3.4 Xerostomia

Outro dos efeitos secundários mais comuns no tratamento do cancro da cabeça e pescoço é a xerostomia induzida pela radioterapia (Fox et al., 2015). A xerostomia resulta da radiação nas glândulas salivares, provocando a lesão e/ou morte das células acinares, afetando a rede vascular e levando à fibrose glandular (Palmela, 2010).

Quando a radiação atinge as glândulas salivares, provoca a sua inflamação o que leva a uma perda do fluxo salivar (hiposialia). As glândulas salivares são bastante sensíveis à

radiação, ficando suscetíveis com baixas radiações; doses baixas provocam efeitos reversíveis, contrariamente doses superiores a 70Gy, cujas alterações provocadas nas glândulas podem ser irreversíveis originando degeneração e fibrose do tecido glandular. Consequentemente, com a diminuição do fluxo salivar, há um aumento das colónias de streptococcus mutans, lactobacillus e candida; há a diminuição da humidade e lubrificação, desconforto noturno e dificuldade em manter por exemplo, uma prótese removível (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008).

A xerostomia afeta cerca de 74% dos pacientes alterando a sua qualidade de vida, estado nutricional (Sherlock, Way & Tabah, 2018), originando tanto problemas médicos como fisiológicos. A sensação de boca seca provém tanto da alteração da quantidade como da qualidade de saliva, proveniente da radiação nas glândulas salivares major e minor (Teguh et al., 2009), conduz a uma redução na saliva e viscosidade anormal. Consequentemente, os pacientes podem apresentar disfunção esofágica e esofagite crónica (Palmela, 2010), dor oral, dificuldade na seleção de alimentos (em termos nutricionais e consistência dos mesmos), alterações no tempo necessário para terminar uma refeição (Sherlock et al., 2018), na qualidade do sono (Palmela, 2010; Sherlock et al., 2018) e do paladar (Palmela, 2010; Ravi et al., 2017), dificuldades na fala (Ma, Rivers, Serra & Singh, 2019; Ravi et al., 2017; Sherlock et al., 2018; Teguh et al., 2009), na mastigação (Palmela, 2010; Ravi et al., 2017; Teguh et al., 2009), na fonação (Palmela, 2010) e no engolir (Ma et al, 2019; Palmela, 2010; Teguh et al., 2009); o que leva a problemas sociais (Teguh et al., 2009), como depressões e limitações na vida social (Ma et al, 2019), nutricionais e saúde oral precária (Teguh et al., 2009).

A diminuição da função das glândulas salivares resulta na diminuição da função oral, sensação de queimadura, lábios gretados e um aumento da susceptibilidade a infeções orais e cáries. A composição da saliva também é alterada, havendo um aumento da sua viscosidade (Tolentino et al., 2011), redução da capacidade tampão (Palmela, 2010; Tolentino et al., 2011), alteração da concentração dos electrólitos bem como alteração dos sistemas antibacterianos não-ímmunes e ímmunes (Tolentino et al., 2011).

Uma das formas de evitar a xerostomia é reduzir a dose de radiação na glândula parótida e submandibular (Ma et al, 2019). A sua recuperação depende da dose de radiação, do volume da glândula afectada e da natureza da glândula salivar (Tolentino et al., 2011).

Outras opções para tratar esta situação são o uso de sialogogos (como a pilocarpina), substitutos salivares, acupuntura, vitaminas, oxigénio hiperbárico (Ma et al, 2019).

3.5 Mucosite

Outro dos efeitos mais agudo e mais comum experimentado por pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e do pescoço é a mucosite (Tolentino et al., 2011) caracterizada por uma reação inflamatória da mucosa orofaríngea (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008). O dano causado na mucosa ocorre devido ao decréscimo da renovação celular no epitélio causando atrofia da mucosa e ulceração (Tolentino et al., 2011). Com o crescimento destas úlceras a alimentação do paciente vai piorando, o que o leva a realizar uma dieta líquida (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008).

Os sintomas surgem aproximadamente (Tolentino et al., 2011) cerca de duas semanas após o início da radioterapia (Palmela, 2010) ou ao fim da terceira semana de tratamento (Tolentino et al., 2011), podendo persistir durante semanas após o mesmo (Palmela, 2010).

Dentro dos sintomas destaca-se dor, sensação de queimadura e desconforto, que é agravado com o contacto com alimentos picantes. Nos casos em que a radiação afeta a mucosa faríngea, os pacientes podem ter dificuldade em engolir e na fala. Clinicamente, a mucosite é caracterizada por inflamação, eritema, atrofia da mucosa, exulceração e ulceração da mucosa oral com ou sem pseudomembranas (Tolentino et al., 2011).

3.6 Periodontite

A radiação afeta também o periodonto, havendo perda da inserção do mesmo, originando uma periodontopatia grave e incapacidade de mastigação (Palmela, 2010).

A periodontite é descrita como uma patologia inflamatória dos tecidos de suporte do dente, causada por microrganismos específicos que destroem progressivamente o ligamento periodontal e osso alveolar com a formação de bolsas, recessões ou ambas (Tanwar, Hungund & Dodani, 2016).

A lesão do tecido periodontal origina hipoxia derivado de um influxo de células com alta requisição de oxigénio e interrupção de fornecimento sanguíneo (Gajendrareddy et al., 2017).

Sob estas condições, o perfil microbiológico altera-se passando de uma população aeróbia para uma população anaeróbia, presentes numa bolsa periodontal. Estas condições, durante a patologia ativa, criam um ambiente hostil para um aumento das lesões nos tecidos (Gajendrareddy et al., 2017).

O tratamento visa a eliminação da inflamação e a progressão da doença, melhorar a estética e criar de um ambiente saudável. A terapia não cirúrgica periodontal é o pilar da terapia periodontal, sendo a primeira opção de tratamento no controlo da doença (Tanwar et al., 2016).

4. Oxigenoterapia Hiperbárica

Com a utilização de OTH há uma melhoria nas lesões dos tecidos irradiados (Bennett et al., 2016).

As lesões tardias causadas pelo uso de radiação, são uma indicação para o uso de tratamento com oxigénio hiperbárico aprovada pelo comité da terapia com oxigénio hiperbárico da sociedade médica submarina e hiperbárica (Feldmeier, 2011).

Há mais de 30 anos que esta terapia é usada para lesões rádio-induzidas tardias sendo considerada uma boa alternativa para um tratamento conservador (Wei et al., 2019).

Primeiramente, esta terapia começou a ser usada em 1943 (Devaraj & Srisakthi, 2014), seguidamente passou a ser usada em ambiente clínico nos anos de 1950 e, a partir de 1980, a sua extensão clínica tem sido mais clara, sendo desde então utilizada no tratamento de várias patologias (Cihan, 2017).

O oxigénio é essencial à vida, tendo o papel principal na energia e respiração celular (Edwards, 2010). É o primeiro requisito para a vida. Ajuda a crescer e a desenvolver os seres humanos. Promove a cura/cicatrização através da proliferação vascular e

multiplicação celular (Devaraj & Srisakthi, 2014). Através da OTH, o oxigênio é levado ao tecido hipoxio aumentando o gradiente de oxigênio no sangue, favorecendo o processo de cura e facilitando a reconstrução do tecido irradiado, prevenindo a necrose (Chouinard et al., 2016). É uma terapia usada de forma adjuvante em pacientes com inflamações, alterações imunológicas (Lima et al., 2014), infecções e tecidos isquêmicos (Lima et al., 2014; Memar et al., 2019; Wei et al., 2019).

A medicina hiperbária consiste no tratamento de doenças num meio ambiente com uma pressão superior à atmosférica, em meios hiperbáricos (Fernandes, 2009).

A OTH é definida como sendo um tratamento em que os pacientes inalam oxigênio a 100% (Chouinard et al., 2016; Chrcanovic et al., 2010; Devaraj & Srisakthi, 2014; Esposito & Worthington, 2013; Fox et al., 2015; Fernandes, 2009; Goiato et al., 2012; Lima et al., 2014; Memar et al., 2019; Rossi, Soares, Liphhaus, Dias & Silva, 2005; Savvidou et al., 2018; Shaw et al., 2014; Sherlock et al., 2018; Shah et al., 2017; Sonstevold et al., 2017; Tanwar et al., 2016; Thom, 2011; Wei et al., 2019) com uma pressão superior à pressão atmosférica (Memar et al., 2019; Tanwar et al., 2016) ou uma pressão igual ou superior a 1,5 (Chrcanovic et al., 2010), até 3 atmosferas absolutas (Shah et al., 2017), durante um certo período de tempo (Memar et al., 2019), sendo que a pressão mais usada situa-se entre 2 a 3 atmosferas (Fox et al., 2015; Thom, 2011).

Tem duas etapas: primeiramente, cria-se um ambiente rico em oxigênio inóspito ao crescimento de bactérias e de seguida aumenta-se as defesas do hospedeiro contra células estranhas (Shaw et al., 2014).

O objetivo é tentar combater um tecido hipoxio, restaurar a defesa orgânica e aumentar a capacidade fagocítica; porque um tecido hipóxico, pode levar a uma infecção, uma vez que nesse meio, os neutrófilos polimorfonucleares têm a sua capacidade fagocítica diminuída (Fernandes, 2009).

4.1 Câmaras hiperbáricas

Na utilização desta terapêutica, são necessárias câmaras capazes de suportar ambientes com elevadas pressões – câmaras hiperbáricas (Fernandes, 2009; Lima et al., 2014),

usadas há mais de 300 anos (Cihan, 2017) – dentro das quais se respira oxigénio puro (Fernandes, 2009).

Em relação às câmaras, existem três tipos:

- de grupo com elevada pressão;
- para uma única pessoa com elevada pressão;
- para uma única pessoa com baixa pressão, sendo esta última a mais recente (Edwards, 2010).

As câmaras de grupo são usadas para duas a catorze pessoas, em que os pacientes recebem o oxigénio através de (Thom, 2011) máscaras, toucas próprias para a cabeça ou através de um tubo endotraqueal (Chrcanovic et al., 2010; Edwards, 2010; Fernandes, 2009; Memar et al., 2019; Thom, 2011). Estas câmaras, não só acolhem uma maior quantidade de pessoas, como também são adaptáveis a pacientes mais graves, pois há a permissão de haver um responsável no interior da câmara que pode resolver complicações que possam surgir (Edwards, 2010). Já as câmaras unitárias possuem oxigénio comprimido no seu interior (Thom, 2011).

Após o uso da OTH há um aumento da capacidade microvascular (Fernandes, 2009; Svalestad et al., 2015) na pele irradiada; aumento da densidade e área dos microvasos sanguíneos e linfáticos; e a indução da neoangiogénese após 6 meses do uso da mesma (Svalestad et al., 2015).

A pressão elevada causa um aumento de oxigénio no plasma do paciente (Fox et al., 2015; Hadi et al., 2014), aumentando os níveis de oxigénio nos tecidos (Fox et al., 2015), sendo que o aumento desta pressão resulta num aumento da pressão de oxigénio tanto a nível arterial como a nível tecidual (cerca de 200 mmHg e 400 mmHg respectivamente) (Fernandes, 2009). Isto leva a uma neovascularização do tecido danificado (Fox et al., 2015; Lima et al., 2014; Savvidou et al., 2018; Wei et al., 2019), através de dois processos: há um estímulo angiogénico, que aumenta o crescimento de novos vasos sanguíneos, através das células do endotélio, que por sua vez, estimulam o recrutamento e a diferenciação de células progenitoras de novos vasos, num processo designado por vasculogénese (Thom, 2011). Leva também à ativação tanto da síntese de colagénio

(Dhanda et al., 2016; Fox et al., 2015) e células estaminais como à ativação dos fibroblastos (Fox et al., 2015; Nolen et al., 2014).

Nos pacientes submetidos a esta terapia há um aumento da pressão parcial do oxigênio no sangue arterial e simultaneamente um aumento do gradiente de oxigênio entre os capilares e os tecidos, aumentando a oxigenação celular, quebrando o ciclo vicioso da isquemia (Rossi et al., 2005). Provoca também vasoconstrição (Memar et al., 2019; Rossi et al., 2005) e uma diminuição de edemas (Memar et al., 2019; Rossi et al., 2005; Savvidou et al., 2018; Wei et al., 2019) (através da supressão das citocinas pró-inflamatórias, ativando a quimiotaxia dos macrófagos e aumentando a atividade bactericida por parte dos leucócitos, inibindo assim a produção de toxinas (Savvidou et al., 2018)) e pressões compartimentais (Rossi et al., 2005).

Ou seja, quando há uma baixa tensão de oxigênio, há um influxo dos neutrófilos, isto porque, quando os neutrófilos estão ativos, consomem uma grande quantidade de oxigênio logo, há uma diminuição destes nos tecidos hipoxios e, com isso, há um dano prejudicial nos tecidos. A OTH aumenta a concentração de oxigênio, ajudando a reverter a situação dos tecidos hipoxios, bem como a sobrevivência dos neutrófilos e todo o processo de cura/cicatrização (Devaraj & Srisakthi, 2014). Além de reverter a hipoxia; estimula a formação de colagénio que forma uma matriz essencial para a angiogénese e cicatrização (Fernandes, 2009). Com a OTH há uma ajuda na cicatrização tecidular através da proliferação de epitélio; formação de novo tecido de granulação (Rossi et al., 2005); estimulação dos fibroblastos para aumentar a síntese de colagénio e promoção da angiogénese capilar (Cihan, 2017; Dhanda et al., 2016; Rossi et al., 2005).

Posto isto, os efeitos criados pela OTH podem ser divididos em dois: efeitos a curto prazo e efeitos a longo prazo.

Dentro dos primeiros encontram-se a redução do edema, ativação da fagocitose e efeito anti-inflamatório (Chouinard et al., 2016; Teguh et al., 2009), vasoconstrição (Chouinard et al., 2016) e transferência de oxigênio (Teguh et al., 2009). Já dentro dos efeitos a longo prazo destacam-se a estimulação dos fibroblastos para a produção de colagénio, osteoneogénese e neovascularização (Chouinard et al., 2016; Teguh et al., 2009).

Infelizmente, a OTH não recupera tecidos mortos ou tecidos em morte que estejam no campo irradiado, como as glândulas salivares ou osso; apenas promove a revascularização de tecidos fibrosos hipoxios, hipocelulares e hipovasculares (Williamson, 2007).

4.2 Recomendações

Relativamente às recomendações para o tratamento hiperbárico, estas são baseadas em três componentes:

- o nível de evidência;
- a interpretação da evidência e
- o tipo ou força da prática recomendada (Mathieu, Marroni & Kot, 2017).

Segundo o Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, em 2017 as indicações aceites são (Mathieu et al., 2017):

Envenenamento por monóxido de carbono; fraturas expostas com lesão por esmagamento; radionecrose ou lesões rádio-induzidas; doença descompressiva; embolismo gasoso; infeções por bactérias anaeróbias e mistas; surdez súbita; atraso na cicatrização; enxerto e retalho de pele comprometido; reimplante de membros; síndrome de reperfusão vascular; osteomielite crónica refratária; necrose da cabeça do fémur; queimaduras; oclusão da artéria central retinal; pneumatose cistoide intestinal; doença falciforme; cistite intersticial; lesão cerebral em pacientes selecionados e neuroblastoma.

Por outro lado, as indicações não aceites são: mediastinite pós-esternotomia; otite externa maligna; enfarte agudo do miocárdio; retinite pigmentosa e paralisia facial (do sino).

Existem também condições não indicadas como desordens do espectro do autismo; insuficiência placentária; esclerose múltipla; paralisia cerebral; zumbidos ou fase aguda do acidente vascular cerebral (Mathieu et al., 2017).

Dentro da medicina dentária, segundo Fernandes (2009), as indicações terapêuticas da OTH estão divididas em três categorias, desde a tipo 1 (fortemente recomendada), tipo 2 (recomendada) e tipo 3 (opcional).

Dentro do tipo 1 encontram-se a osteoradionecrose na mandíbula, a prevenção da osteoradionecrose após extração dentária e radionecrose de tecidos moles (Fernandes, 2009).

Dentro das recomendações do tipo 2 encontram-se a osteoradionecrose de outros ossos que não a mandíbula, lesões dos tecidos moles radioinduzidos, cirurgia e implante em tecidos irradiados (ação preventiva) e osteomielite crónica e refratária (Fernandes, 2009).

Dentro das recomendações do tipo 3 encontram-se a radionecrose laríngea (Fernandes, 2009).

Esta terapia também acarreta efeitos secundários que, apesar de não serem comuns, podem acontecer entre outros miopia transitória (Chouinard et al., 2016; Chrcanovic et al., 2010; Fernandes, 2009), que acaba por se reverter entre dias a semanas após o final do tratamento (Fernandes, 2009), barotrauma ótico ou pulmonar que pode levar a embolismo (Chrcanovic et al., 2010). Pode também haver riscos de convulsões (Bessereau & Annane, 2010; Fernandes, 2009; Ravi et al., 2017; Shaw & Butterworth, 2011; Shaw et al., 2018), avc, enfarte do miocárdio (Shaw & Butterworth, 2011) e casos de disfunção da trompa de Eustáquio (Bessereau & Annane, 2010; Ravi et al., 2017; Shaw & Butterworth, 2011; Shaw et al., 2018). Em teoria, existe também a doença descompressiva (Bessereau & Annane, 2010; Ravi et al., 2017; Shaw & Butterworth, 2011), se a descompressão não for controlada, podendo haver um risco de explosão devido tanto ao ambiente de puro oxigénio tanto da pressão da própria câmara (Shaw & Butterworth, 2011), barotrauma do ouvido médio (Bessereau & Annane, 2010; Chouinard et al., 2016; Ravi et al., 2017; Rossi et al., 2005), que pode levar à ruptura do tímpano (Bessereau & Annane, 2010; Ravi et al., 2017; Rossi et al., 2005), claustrofobia (Shaw et al., 2018), exacerbação de cataratas, toxicidade pulmonar e do sistema nervoso central (Rossi et al., 2005) ou até fibrose pulmonar (Ravi et al., 2017), pneumotorax, embolia aérea arterial, exacerbação de infeção viral aguda, toxicidade pulmonar por oxigénio, edema pulmonar agudo (Chouinard et al., 2016), toxicidade por oxigénio (Chouinard et

al., 2016; Esposito & Worthington, 2013) trauma nos ouvidos, sinusites e fadiga (Esposito & Worthington, 2013).

É preciso ter em atenção que o oxigénio hiperbárico age como medicação, exerce efeitos específicos no corpo humano, tem contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas, sendo importante ter em conta que a indicação desta terapia, é exclusivamente médica e deve ser realizada por um médico ou sob a sua supervisão (Rossi et al., 2005).

É uma terapia segura (Fernandes, 2009) se não ultrapassar as 2 horas e uma pressão superior a 3 ATM (Memar et al., 2019) e os efeitos secundários que provoca são raros, sendo necessário cautela e aumentar os cuidados especialmente na presença de pneumotorax com mecanismo valvular, toracotomia, antecedentes de pneumotorax espontâneo, susceptibilidade a convulsões, doenças infecciosas das vias respiratórias altas, dispepsias flatulentas ou sinupatias agudas ou crónicas (Fernandes, 2009). É também recomendado que o paciente esteja livre de cancro antes de iniciar o tratamento com OTH (Feldmeier, 2011).

Estes riscos da OTH podem ser minimizados (Chrcanovic et al., 2010) na medida em que previamente ao início da terapia, os pacientes devem ser submetidos a uma pré-examinação (Memar et al., 2019) tais como uma radiografia ao peito e um electrocardiograma, juntando acompanhamento de um otorrinolaringologista e oftalmologista (Chrcanovic et al., 2010).

Por outro lado, as principais desvantagens da OTH são o custo e a duração elevados (Chouinard et al., 2016; Chrcanovic et al., 2010; Esposito & Worthington, 2013; Palmela, 2010; Shaw & Butterworth, 2011; Wahl, 2006), o atraso para o tratamento definitivo, locais limitados à sua utilização (Chouinard et al., 2016), requer um compromisso com o paciente (Esposito & Worthington, 2013) e apenas alguns hospitais ou centros de mergulho é que possuem as câmaras específicas para realizarem o tratamento (Chrcanovic et al., 2010).

É um tratamento caro, contudo, menos caro do que as novas terapias contra o cancro tais como: radiação de intensidade modulada, novos agentes quimioterapêuticos ou fatores de crescimento modular (Feldmeier, 2011).

5. Efeitos da Oxigenoterapia hiperbárica

5.1 Osteoradionecrose

A OTH tem sido usada desde 1960, no tratamento das complicações rádio-induzidas provenientes do cancro da cabeça e pescoço, incluindo a osteoradionecrose, condronecrose da laringe e infeções nos tecidos moles (Nolen et al., 2014).

A terapia com oxigénio hiperbárico tem sido também indicada em casos de necroses infecciosas em tecidos moles, isquemias periféricas agudas, osteomielite aguda ou crónica refratária ou em casos de necrose rádio-induzida (Rossi et al., 2005). O seu uso demonstrou também trazer melhoria na xerostomia (Cihan, 2017; Sherlock et al., 2018; Tahir et al., 2014), proctite de radiação ou cistite (Tahir et al., 2014), enterite, mielite, plexopatia ou radionecrose da parede torácica, osso e cérebro. Atualmente, a OTH tem sido usada no ramo da oncologia radiológica como terapia adjuvante em casos de radionecrose (Cihan, 2017).

Relativamente à osteoradionecrose, os sintomas tanto podem surgir meses ou até anos após a exposição à radiação. Devido à sua estrutura mineralizada e vascularização arterial, a mandíbula diz-se ser o osso mais susceptível ao desenvolvimento desta patologia. Também a área dos pré-molares e molares é bastante afetada (Monteiro et al., 2005).

No que toca à utilização da OTH para ajudar a osteoradionecrose, esta é recomendada no tratamento de osteoradionecrose mandibular e está recomendada como prevenção de osteoradionecrose mandibular depois de extrações (Mathieu et al., 2017). Tem sido indicada no tratamento de osteoradionecrose, devido ao seu efeito antimicrobial e capacidade de promover a cicatrização (Silva et al., 2017). Deduz-se que a OTH, como terapia adjuntiva, previne a perda óssea associada a baixa pressão de oxigénio, bem como ajuda na cicatrização de fratura (Hadi et al., 2014).

Esta terapia quebra o círculo vicioso da hipoxia através do aumento da oxigenação pela angiogénese; controlando a infeção através da morte de fungos bacterianos e da produção de radicais livres bactericidas; e através da estimulação da replicação de fibroblastos e desenvolvimento de uma matrix de colagénio, promovendo o crescimento de novos capilares e melhorando a fagocitose dos leucócitos (Chrcanovic et al., 2010).

O aumento diário da tensão de oxigénio no osso hipoxio, promove um crescimento dos capilares, proliferação dos fibroblastos, síntese de colagénio, angiogénese de capilares e melhora a mineralização das fraturas ósseas (Chrcanovic et al., 2010). A OTH acelera a diferenciação dos osteoblastos e aumenta os estágios iniciais da mineralização (Hadi et al., 2014). Tem também uma influência positiva no que toca aos parâmetros microarquitetonicos do osso mandibular irradiado, suprimindo o número de osteoclastos aumentando a viabilidade óssea (Spiegelber et al., 2014).

De forma a tratar a osteoradionecrose, o uso da OTH juntamente com a cirurgia é sugerido como tratamento primário. A OTH sozinha não funciona na cicatrização e, sem uma cirurgia agressiva não resolve a patologia (Chrcanovic et al., 2010), tal como não “ressuscita” osso morto (Chrcanovic et al., 2010; Monteiro et al., 2005), nem recupera na totalidade o dano causado pela radiação. Apenas casos suaves de osteoradionecrose são capazes de ser tratados com a OTH (Chrcanovic et al., 2010).

Quando se usa a OTH no tratamento da osteoradionecrose, o alvo, não é o osso necrótico, mas sim o tecido vivo que está comprometido (Chrcanovic et al., 2010).

A OTH pós-operatória não é um tratamento de escolha quando a cirurgia falha. O seu propósito é preparar o paciente para o desbridamento cirúrgico, não para tentar recuperar resultados falhados. Se a OTH não for realizada logo após a cirurgia, basta ser um dia depois da cirurgia, para quaisquer resultados só aparecerem 2 semanas mais tarde (Chrcanovic et al., 2010).

Especificamente, o protocolo da OTH nesta patologia consiste em 20 a 30 “mergulhos” antes do início do tratamento, e 10 após extrações dentárias, com oxigénio puro humidificado, a 2.0-2.5 atmosferas, durante 90-120 minutos, ao dia (Chrcanovic et al., 2010).

O tratamento profilático com a OTH tornou-se o tratamento de escolha, a gestão ótima para a prevenção de osteoradionecrose (Shaw & Butterworth, 2011).

Conclui-se assim que a OTH deve ser aplicada em casos de prevenção de osteoradionecrose em pacientes previamente irradiados, que vão reabilitar a cavidade oral (Bessereau & Annane, 2010).

Não há evidências de que a OTH melhore um diagnóstico de osteoradionecrose na mandíbula. Contudo, melhora a qualidade de vida do paciente, nomeadamente a mastigação, a saliva muito viscosa, a sensação de boca seca e a dor após a radioterapia (Bessereau & Annane, 2010). Foi demonstrado em estudos observacionais e sobre a qualidade de vida, que os pacientes se sentem melhor tanto a nível físico como psicológico quando é usada a OTH (Sonstevold et al., 2017). Esta terapia não deve ser usada de forma generalizada na osteoradionecrose mandibular, excetuando quando é necessário a ressecção/reconstrução cirúrgica (Bessereau & Annane, 2010; Dieleman et al., 2017).

A chave para combater a osteoradionecrose é a prevenção, que se encontra no pré-tratamento dentário, de modo a reduzir os focos sépticos e outros factores de agressão (Palmela, 2010).

Contudo, é necessária mais pesquisa para confirmar o uso da OTH nesta patologia (Spiegelber et al., 2014).

Atualmente, existem novas abordagens para o tratamento de osteonecrose, nomeadamente o uso de plasma rico em fibrina e leucócitos (L-PRF), como na figura 4. A fibrina rica em plaquetas tem sido cada vez mais usada em procedimentos orais e maxilofaciais. É considerado um produto sanguíneo rico em citocinas e fatores de crescimento, o que acelera e melhora a cicatrização tanto de tecidos duros como de tecidos moles. Os fatores de crescimento e proteínas têm potencial para nutrir o local do osso exposto após o desbridamento, ajudando na cicatrização do tecido mole onde o suprimento sanguíneo está comprometido (Bilimoria, Young, Patel & Kwok, 2018).

Combinando a técnica de desbridamento piezoeléctrico minimamente invasiva com o uso de citocina e fibrina rica em plaquetas enriquecidas com fatores de crescimento, poderia haver o aceleramento da cicatrização tecido mole de maneira a prevenir a infeções, melhorando o conforto do paciente, removendo o osso necrótico. No âmbito geral, os resultados desta nova técnica parecem trazer mais benefícios quando usados em lesões de tamanho pequeno a moderado (1-2 cm) e quando o paciente não é imunossuprimido.

O tratamento parece ser um bom meio termo entre a cirurgia ressectiva e o tratamento convencional não cirúrgico (Bilimoria et al., 2018).

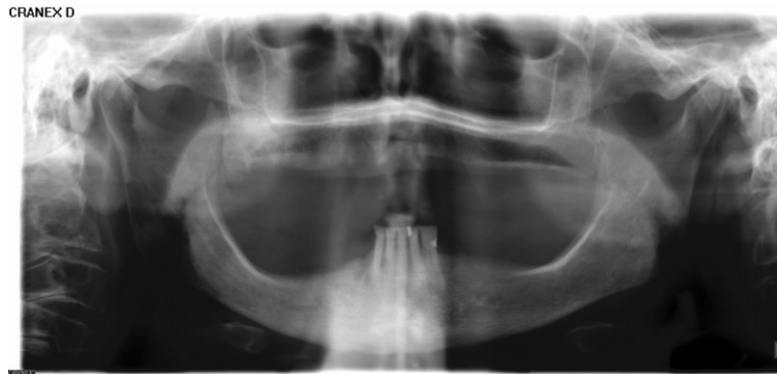


Figura 1 - Ortopantomografia de caso clínico com osteonecrose do maxilar. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.

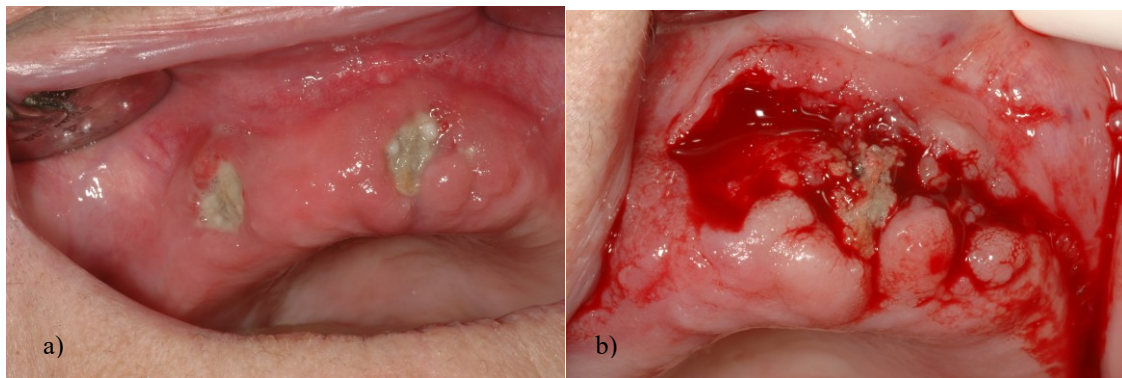


Figura 2 – Caso clínico de Osteonecrose do Maxilar, vista intra oral das zonas de necrose óssea, sem incisão a) e com incisão b). Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.

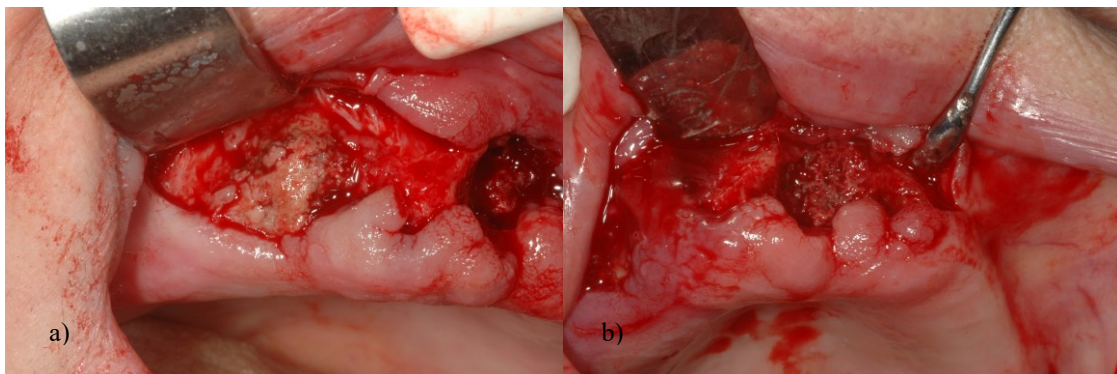


Figura 3 - Caso clínico de osteonecrose maxilar com incisão, a) descolamento e exposição do sequestro ósseo, b) remoção do sequestro ósseo. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.

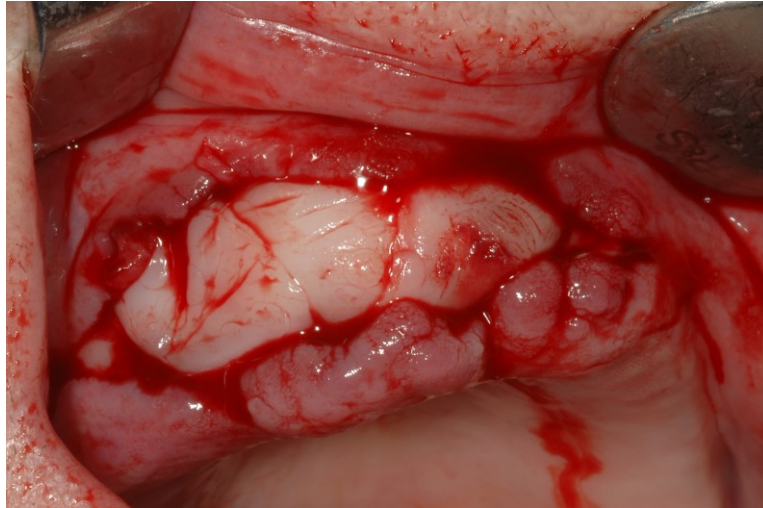


Figura 4 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar a executar-se tratamento com L-PRF. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.



Figura 5 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar. Sutura pós tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.



Figura 6 - Caso Clínico de osteonecrose maxilar após uma semana de tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.



Figura 7 - Caso clínico de osteonecrose maxilar após cinco meses de tratamento. Cedido por: Prof. Doutor Paulo Maia, 2018.

Também o uso de pentoxifilina, vitamina E e bifosfonatos parece ser promissor no tratamento desta patologia (Bessereau & Annane, 2010; Dieleman et al., 2017).

5.2 Xerostomia

Outra aplicação da OTH é em casos de xerostomia induzida pela radioterapia, um dos efeitos secundários mais comuns no tratamento do cancro da cabeça e pescoço (Fox et al., 2015). A xerostomia prejudica a função orofaríngea e pode estar associada a infeções orais e doenças dentárias (Tahir et al., 2014).

Hoje em dia, o tratamento para a xerostomia induzida pela radioterapia inclui substitutos salivares, agonistas muscarínicos (pilocarpina, cevimeline), simulação gustativa e acupuntura. Recentemente a OTH começou a ser usada para tratar esta xerostomia (Fox et al., 2015).

A OTH pode ser uma terapia segura e efetiva no tratamento das lesões rádio-induzidas nos tecidos das glândulas salivares e no tratamento dos sintomas da xerostomia. Deve ser uma opção em aberto quando está disponibilizada e pode impedir a necessidade de realizar extrações dentárias em doentes de alto risco (Sherlock et al., 2018).

Em geral, pacientes sujeitos à OTH para tratar a xerostomia induzida, apresentam um aumento da saliva estimulada, diminuição da sensação de boca seca e tendência a melhorar a qualidade de vida no que toca (Fox et al., 2015) a boca seca e saliva viscosa (Fox et al., 2015; Ma et al., 2019).

Foi proposto que a OTH melhorava a longo prazo a xerostomia, mas a falta de evidência dos ensaios clínicos leva a que o seu uso não seja do agrado geral (Sonstevold et al., 2017).

5.3 Osteomielite

Um desequilíbrio entre a formação osteoblástica e a reabsorção osteoclastica pode provocar alterações ósseas tais como osteoporose, cancro metastático ou osteomielite (Hadi et al., 2014).

Relativamente à osteomielite crónica, a OTH tem sido indicada no tratamento, devido ao seu efeito antimicrobial e capacidade de promover a cicatrização (Silva et al., 2017).

A OTH pode ajudar no tratamento através do aumento da atividade dos neutrófilos, inibição das bactérias patogénicas, melhora os efeitos dos antibióticos, diminui a inflamação e melhora o mecanismo de cicatrização (Memar et al., 2019).

No caso dos antibióticos, há uma relação sinérgica com a OTH pois esta modifica o ambiente bioquímico tornando-o desfavorável à reprodução das bactérias; além de ser bactericida contra as bactérias anaeróbias (Rossi et al., 2005).

Através do uso desta terapia, há a supressão do crescimento de bactérias anaeróbias, hiper-oxigenação dos tecidos, o que aumenta a proliferação dos fibroblastos e colagénio, a neovascularização de tecidos isquémicos, e a estimulação da lise bacteriana através dos leucócitos (Goerger et al., 2016).

Os efeitos da OTH como a modulação imunológica, redução de mediadores pró-inflamatórios e redução dos efeitos isquémicos-reperfusão em tecidos isquémicos são extremamente importantes no tratamento desta infeção. O seu uso em conjunto com outras medidas terapêuticas, torna estas medidas mais eficazes. O tempo de cicatrização é acelerado, os resultados estéticos são melhorados e o custo final do tratamento é reduzido (Lima et al., 2014).

Apesar da OTH ser usada no tratamento da osteomielite crónica durante as últimas décadas, há falta de suporte para a sua eficácia (Savvidou et al., 2018).

5.4 Periodontite

No que toca à periodontite, é um termo que indica uma variedade de manifestações clínicas derivadas de uma infeção proveniente dos tecidos de suporte dos dentes. Na periodontite, o epitélio juncional migra em sentido apical da raiz, com a consequente formação de uma bolsa. O início e a progressão da doença periodontal devem-se à

presença de elevados níveis de bactérias patogénicas (Signoretto, Bianchi, Burlacchini & Canepari, 2007).

A OTH inibe o crescimento de bactérias anaeróbias subgingivais, anaeróbias facultativas e bacteroides melaninogenicus, promovendo assim a cura do periodonto, ajudando no tratamento da periodontite agressiva (Devaraj & Srisakthi, 2014).

No que toca à periodontite crónica generalizada, o uso da OTH como adjuvante no seu tratamento, melhora os parâmetros clínicos tais como a profundidade de sondagem e nível de inserção, havendo um benefício da OTH sobre o periodonto (Devaraj & Srisakthi, 2014).

A OTH tem sido usada com sucesso de forma a eliminar ou reduzir as bactérias periodontopatogénicas e de maneira a curar ou prevenir a doença periodontal. A OTH afeta a angiogénese, o metabolismo ósseo, o turnover ósseo e também o crescimento e sobrevivência das bactérias anaeróbicas (principal etiologia da doença periodontal). O uso da OTH como nova aposta na periodontite, permite uma melhoria na prescrição de antibióticos e desinfetantes orais (Signoretto et al., 2007).

A OTH aumenta a distribuição do oxigénio local, especialmente na base da bolsa periodontal, conseguindo assim uma inibição do crescimento das bactérias anaeróbias e, permitindo aos tecidos isquémios, uma adequada percentagem de oxigénio de maneira a recuperarem o metabolismo celular, promovendo uma rápida melhora. A OTH reduz também o valor do IG para zero, e a saúde gengival persiste por pelo menos dois meses (Signoretto et al., 2007).

5.5 Condroradionecrose

Já a aplicação da OTH na condroradionecrose, o uso no tecido irradiado parece preservar o leito vascular aumentando a neovascularização e a cicatrização. O uso da OTH pode ser eficaz no tratamento da condroradionecrose, podendo eliminar a necessidade de cirurgia e podendo habilitar os pacientes que sofreram traqueostomias a utilizarem as suas próprias vias aéreas. Também pode ser positiva caso a remoção do tecido necrótico seja

feita precocemente, havendo assim a possibilidade de salvar a função laríngea (Roh, 2009).

Quando feito um correto diagnóstico, um desbridamento precoce, o uso da OTH e medicamentos pode ajudar a salvar o funcionamento da laringe, contudo são necessários mais estudos para comprovar o efeito da OTH dado a raridade desta patologia (Halkud et al., 2014).

5.6 Implantes

O tratamento cirúrgico de neoplasias malignas, pode resultar em anomalias anatômicas, que interferem na função oral normal, sendo a sua recuperação o maior desafio para a equipa cirurgião – médico dentista (Goiato et al., 2012).

Para isso, a colocação de implantes é bastante importante para a recuperação destes pacientes pois promovem a melhora da mastigação, fala e reduzem o trauma da mucosa, especialmente em pacientes com xerostomia, melhorando a qualidade de vida (Goiato et al., 2012).

O número de pacientes com cancro da cabeça e pescoço reabilitados com próteses implanto-suportadas tem vindo a aumentar desde a última década (Curi et al., 2018).

Desde os últimos anos, que os implantes são mais usados em pacientes com cancro oral, de maneira a fazer a sua reabilitação. Porém, a elevada taxa de insucesso relativamente à sua colocação, em pacientes submetidos a radioterapia, pode ser devido à redução da vascularização causada pela radiação (Shah et al., 2017).

O uso da OTH como terapia adjunta em casos de colocação de implantes em zonas irradiadas permanece controverso (Curi et al., 2018).

Originalmente, a radioterapia era considerada uma contraindicação para a colocação de implantes, pois colocar implantes numa área irradiada apresenta mais riscos e perda dos implantes (Goiato et al., 2012).

A radiação afeta também as células progenitoras de osso, alterando a sua capacidade de síntese de novo osso, e as células responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoclastos, podem migrar para o osso após a radioterapia, promovendo a reabsorção óssea, daí o risco de um implante falhar numa zona irradiada ser cerca de 2-3 vezes superior do que em osso não irradiado (Goiato et al., 2012).

A osteointegração dos implantes parece estar comprometida caso seja usada radiação superior a 50Gy. Com estas doses, pode haver um maior risco de perda do implante (Curi et al., 2018).

Com a intenção de reduzir os efeitos da radioterapia, a OTH tem sido usada como adjuvante no protocolo de colocação de implantes em zonas irradiadas (Goiato et al., 2012).

O seu uso em pacientes que vão colocar implantes em zonas irradiadas, tem obtido resultados positivos. As condições da OTH atuam sinergicamente com os fatores de crescimento ósseos, estimulam a angiogénese, o metabolismo ósseo, a remodelação óssea, o fornecimento sanguíneo e a osteointegração (Goiato et al., 2012).

O aumento da tensão de oxigénio em ossos e tecidos moles irradiados promove a proliferação fibroblástica, o crescimento de capilares, síntese de colagénio e a angiogénese capilar; características necessárias à integração de implantes (Martínez et al., 2014).

Neste tipo de casos, a OTH é sugerida como solução para a osteointegração devido à suposta melhora da vascularização tecidual, mas são necessários mais ensaios para avaliar a efetividade desta terapia em casos de colocação de implantes em pacientes irradiados na zona maxilofacial (Shah et al., 2017).

Contudo, ainda não há consenso sobre a questão se a OTH deve ser usada antes da colocação de implantes dentários em pacientes irradiados na zona da cabeça e pescoço. Num estudo comprovou-se que em pacientes irradiados que receberam OTH, houve um efeito positivo na taxa de sobrevivência do implante. Por outro lado, num ensaio aleatório, em que se comparou o uso da terapia profilática antibiótica, com ou sem o uso da OTH,

não houve diferenças estatísticas relativamente à taxa de sobrevivência do implante, perda de osso peri-implante ou desenvolvimento de osteoradionecrose (Chouinard et al., 2016). Esposito & Worthington (2013) referiram também que a OTH em pacientes sujeitos a radiação, que necessitam de implantes parece não oferecer quaisquer benefícios clínicos, não sendo necessário usar a OTH como tratamento adjunto, contudo, são necessários mais testes e ensaios para comprovar esta teoria.

De facto, Goiato et. al., (2012) referem que a literatura mostrou que os implantes podem ser colocados em zonas ósseas irradiadas, se seguirem um rígido protocolo, mesmo aqueles que não são submetidos à OTH.

III. CONCLUSÃO

A radioterapia em conjunto com a cirurgia, são maioritariamente usadas em casos de tumores malignos na região craniomaxilofacial, porém está assente que a radiação ataca não só o tumor em si, mas também os tecidos saudáveis à volta do tumor.

Após o uso da radioterapia, alguns pacientes vão experienciar lesões rádio-induzidas, que podem aparecer entre meses ou até anos após o uso da radiação.

Sabe-se que uma das complicações mais comum é sem dúvida a xerostomia, que afeta bastante a qualidade de vida do paciente, tanto a nível fisiológico como social. A complicação mais aguda é a mucosite, que origina uma completa alteração da alimentação do paciente. Já a osteoradionecrose é a complicação tardia mais debilitante para o paciente, pois é bastante dolorosa e difícil de tratar, podendo levar a fraturas patológicas. Por outro lado, a condroradionecrose é uma reação adversa muito perigosa. Apesar de ser rara, se não for tratada agressivamente pode ser fatal, pois altera as vias aéreas do paciente. Outra reação adversa difícil de tratar é a ostemielite, pois as bactérias que provocam esta infeção podem permanecer no local durante muito tempo. Acrescentando o facto de os antibióticos terem dificuldade em penetrar no osso irradiado, pouco vascularizado. O periodonto também sai afetado com o uso da radiação, uma vez que esta cria um ambiente hipóxico, alterando a população bacteriana de aeróbia para anaeróbia dentro da bolsa periodontal, podendo originar uma periodontopatia.

Felizmente as complicações rádio-induzidas são bastante raras, considerando a maioria dos oncologistas uma percentagem de 5% correspondente a lesões rádio-induzidas graves.

Na tentativa de tratar estas complicações, a oxigenoterapia hiperbárica tem sido proposta como uma boa alternativa para um tratamento conservativo. É considerado um tratamento seguro, quando é feito nas condições apropriadas, pois trata-se de um ambiente inflamável devido às variações de pressões e ao oxigénio puro. Apesar de não serem comuns, esta terapia também acarreta efeitos secundários, dentro dos quais se destacam alterações

visuais temporárias, barotrauma do ouvido médio, disfunção das trompas de Eustáquio ou doença descompressiva.

Através da estimulação dos fibroblastos para a produção de colagénio, da osteoneogénese e da neovascularização, a OTH parece ter efeitos positivos na osteoradionecrose, xerostomia, osteomielite, periodontite, condroradionecrose e na colocação de implantes. Contudo, em algumas destas reações, as opiniões dividem-se e o seu uso não é apoiado por todos.

No que toca à osteoradionecrose, há autores que defendem a sua utilização como uma medida profilática, outros como uma terapia adjuvante, não havendo evidência científica suficiente para determinar o seu uso.

O mesmo acontece com a xerostomia, que apesar das melhoras que a OTH provoca na saliva, a falta de ensaios clínicos leva a que o seu uso não seja do agrado geral.

No caso da osteomielite, apesar de se usar a OTH há décadas, por causa da supressão do crescimento de bactérias anaeróbias e a estimulação da lise bacteriana através dos leucócitos, há falta de evidências que apoiam esta teoria.

Relativamente à periodontite, o aumento da oxigenação nos tecidos periodontais pode ser útil como terapia adjuvante em casos complexos da periodontite. A terapia não cirúrgica periodontal é o pilar da terapia periodontal, sendo a primeira opção de tratamento no controlo da doença. A OTH tem sido vista como um possível avanço na terapia não cirúrgica, pois foi demonstrado que o uso da OTH em combinação com a terapia supragengival e subgengival tem uma ação sinérgica em casos de periodontite e que a OTH tem efeitos benéficos, que podem ser mantidos por mais de um ano, em casos de periodontite severa.

A OTH tem demonstrado um efeito benéfico a nível periodontal, contudo, é pouco conhecido o seu efeito na regeneração da matriz extracelular na bolsa periodontal. No entanto, as pesquisas de métodos alternativos ao fornecimento local de oxigénio são justificadas devido aos possíveis efeitos secundários da OTH.

No que toca à doença periodontal, é necessária mais pesquisa sobre se uma maior quantidade de oxigénio interage com a flora bacteriana da periodontite.

Na condroradionecrose, o uso da OTH juntamente com medicamentos e um desbridamento cirúrgico precoce, pode salvar o funcionamento da laringe, contudo são necessários mais estudos para comprovar esta ligação devido a raridade desta patologia.

No caso da colocação de implantes as opiniões também se dividem, questionando o facto de por um lado, a OTH ajudar na proliferação fibroblástica, no crescimento de capilares, síntese de colagénio e a angiogenese capilar; características necessárias à integração de implantes; mas por outro, alguns ensaios clínicos demonstrarem que o uso da OTH não traz qualquer benefício clínico aos pacientes que irão ser reabilitados com os mesmos.

Apesar de vários estudos atestarem a possibilidade de uma associação entre a utilização da OTH como tratamento das reações adversas causadas pela terapia com cancro oral, a evidencia científica até hoje publicada não é suficiente para estipular uma relação verdadeira na sua utilização. A inconsistência de alguns dados, exige a elaboração de mais estudos de maneira a comprovar a veracidade desta relação.

São necessários mais estudos sobre o potencial efeito da OTH nestas reações adversas, uma vez que se trata de uma terapia usada há décadas em inúmeras patologias. Um aprofundamento deste tema, poderá ajudar a comunidade médica na decisão entre terapias conservativas ou radicais.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Bennett, M. H., Feldmeier, J., Hampson, N. B., Smee, R., Milross, C. (2016). Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 4.
- Bennett, M. H., Feldmeier, J., Smee, R., Milrossm, C. (2018). Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 4.
- Bessereau, J., Annane, D. (2010). Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw: The Case Against the Use of Hyperbaric Oxygen. *J Oral Maxillofac Surg*. 68, 1907-1910.
- Bhide, S. A., Newbold, K. L., Harrington, K. J., Nutting, C. M. (2012). Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *The British Journal of Radiology*. 85, 487-494.
- Bilimoria, R., Young, H., Patel, D., Kwok, J. (2018). The role of piezoelectric surgery and platelet-rich fibrina in treatment of ORN and MRONJ: a clinical case séries. *Oral Surgery*. 11, 136-143.
- Bjerkvig, R., Johansson, M., Miletic, H., Niclou, S. P. (2009). Cancer stem cells and angiogenesis. *Semin Cancer Biol*. 19(5): 279-84.
- Chouinard, A-F., Giassom, L., Fortin, M. (2016) Hyperbaric Oxygen Therapy for Head and Neck Irradiated Patients with Special Attention to Oral and Maxillofacial Treatments. *J Can Dent Assoc*. 82:g24.
- Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., Harris, M. (2010). Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* 14, 81-95.

- Cihan, Y. B. (2017). Is hyperbaric oxygen therapy available for all kinds of radiation necrosis?. *Société française de radiothérapie oncologique*. 21, 164-165.
- Curi, M. M., Condezo, A. F. B., Ribeiro, K. d. C. B., Cardoso, C. L. (2018) Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 47, 783-788.
- Devaraj, D., Srisakthi, D. (2014). Hyperbaric Oxygen Therapy – Can It Be the New Era in Dentistry?. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol-8(2):263-265.
- Dhanda, J., Pasquier, D., Newman, L., Shaw, R. (2016). Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clinical Oncology*. 28, 459-466.
- Dieleman, F. J., Phan, T. T. T., Van den Hoogen, F. J. A., Kaanders, J. H. A. M., Merks, M. A. W. (2017). The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 46, 428-433.
- D'Souza, J., Lowe, 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.
- Edwards, M. L. (2010). Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care*. 20(3): 284-288.
- Esposito, M., Worthington, H. V. (2013). Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9.
- Feldmeier, J. J. (2011) Hyperbaric oxygen for radiation injury: is it indicated?. *Current Oncology*. Volume 18, Number 5.

- Fernandes, T. D. F. (2009). Medicina Hiperbárica. *Acta Med Port.* 22, 323-334.
- Fox, N. F., Xiao, C., Sood, A. J., Lovelace, T. L., Nguyen, S. A., Sharma, A., Day, T. A. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 120, 22-28.
- Gajendrareddy, P. K., Junges, R., Cygan, G., Zhao, Y., Marucha, P. T., Engeland, C. G. (2017). Increased oxygen exposure alters collagen expression and tissue architecture during ligature-induced periodontitis. *J Periodontal Res.* 52(3): 644-649.
- Gessert, T. G., Britt, C. J., Maas, A. M. W., Wieland, A. M., Harari, P. M., Hartig, G. K. (2017). Chondroradionecrosis of the larynx: 24-year University of Wisconsin experience. *Head Neck.* 39, 1189-1194.
- Goerger, E., Honnorat, E., Savini, H., Coulangue, M., Bergmann, E., Simon, F., Seng, P., Stein, A. (2016). Anti-infective therapy without antimicrobials: Apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy. *IDCases.* 6, 60-64.
- Goiato, M. C., Santos, D. M. d., Pesqueira, A. A., Haddad, M. F., Garcia Jr, I. R., Biasoli, E. R., Moreno, A. (2012). Hyperbaric oxygen therapy treatment for the fixation of implant prosthesis in oncology patients irradiated. *Gerodontology.* 29, 308-311.
- 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.
- Halkud, R., Shenoy, A. M., Naik, S. M., Pasha, T., Chavan, P., Sidappa, K. T. (2014). Chondroradionecrosis of Larynx a Delayed Complication of Radiotherapy: Management and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol.* 5(2):128-133.

- Jensen, S. B., Pedersen, A. M. L., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C. G., Davies, A. N., Dutilh, J., Fulton, J. S., Jankovic, L., Lopes, N. N. F., Mello, A. L. S., Muniz, L. V., Murdoch-Kinch, C. A., Nair, R. G., Napeñas, J. J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., Bultzingslowen, I. v., Weikel, D. S., Elting, L. S., Spijkervet, F. K. L., Brennan, M. T. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 18, 1061-1079.
- Jenwitheesuk, K., Mahakkanukrauh, A., Punjaruk, W., Jenwitheesuk, K., Chowchuen, B., Jinaporntham, S., Uraivan, K., Limrattanapimpa, P. (2018). Efficacy of Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy in Osteoradionecrosis. *BioResearch Open Access*. Volume 7.1.
- Jiang, Y., Zhu, X., Qu, S. (2014). Incidence of osteoradionecrosis in patients who have undergone dental extraction prior to radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 26, 269-275.
- Lima, A. L. L., Oliveira, P. R., Carvalho, V. C., Cimerman, S., Savio, E. (2014). Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 18(5): 526-534.
- Lundberg, A. S., Weinberg, R. A. (1999) Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer*. 35(14): 1886-94.
- Lyons, A., Osher, J., Warner, E., Kumar, R., Brennan, P. A. (2014). Osteoradionecrosis – A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 52, 392-395.
- Ma, S. J., Rivers, C. I., Serra, L. M., Singh, A. K. (2019). Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol*. 10(1):1-13.

- Martínez, M., Rodríguez, R. R., Noriega, J. C. L. (2014). Rehabilitación protésica implanto-soportada previo protocolo de terapia de oxígeno hiperbárico, posterior a resección de carcinoma epidermoide de piso de boca y radioterapia. Reporte clínico. *Revista Odontológica Mexicana*. 18(3): 199-203.
- Mathieu, D., Marroni, A., Kot, J. (2017). Consensus Conference Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 47(1):24-32.
- Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109, 440-447.
- Monteiro, L., Barreira, E., Medeiros, L. (2005). Osteorradionecrose dos Maxilares. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*. 46, 49-62.
- Moura, M. N. d. (2016). *Aplicação de Oxigenoterapia Hiperbárica num caso de gastrite rádica* (Tese de Mestrado). Universidade de Lisboa, Portugal.
- Nabil, S., Samman, N. (2012). Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol*. 113, 54-69.
- 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 Neck*. 36, 1701-1704.
- Palmela, P. (2010). *Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos*. Lisboa, Portugal: Círculo Médico.
- Pitak-Arnop, P., Sader, R., Dhanuthai, K., Masaratana, P., Bertolus, C., Chaine, A., Bertrand, J.-C., Hemprich, A. (2008). Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol*. 34(10): 1123-34.

- Ravi, P., Vaishnavi, D., Gnanam, A., Krishnakumar Raja, V. B. (2017). The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck – a systematic review of literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 118, 359-362.
- Roh, J-L. (2009). Chondroradionecrosis of the Larynx: Diagnostic and Therapeutic Measures for Saving the Organ from Radiotherapy Sequelae. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.* Vol. 2, No. 3: 115-119.
- Rossi, J. F. M. R., Soares, P. M. F., Liphaut, B. L., Dias, M. D., Silva, C. A. A. (2005). Uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em Pacientes de um Serviço de Reumatologia Pediátrica. *Rev Bras Reumatol.* V. 45, n. 2, p. 98-102.
- Savvidou, O. D., Kaspiris, A., Bolia, I. K., Chloros, G. D., Goumenos, S. D., Papagelopoulos, P. J., Tsiodras, S. (2018). Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Management of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review of the Literature. *Orthopedics.* 41(4): 193-199.
- Shah, D. N., Chauhan, C. J., Solanki, J. S. (2017). Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in irradiated maxillofacial dental implant patients: A systematic review with meta-analysis. *J Indian Prosthodont Soc.* 17, 109-19.
- Shaw, J. J., Psinos, 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.* Volume 15, Number 3.
- Shaw, R., Butterworth, C., Tesfaye, B., Bickerstaff, M., Dodd, S., Smerdon, G., Chauhan, S., Brennan, P., Webster, K., McCaul, J., Nixon, P., Kanatas, A., Silcocks, P. (2018). HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomised controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible: study protocol for a randomised controlled trial. *European Clinical Trials Database.* 19:22.

- 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.
- Sherlock, S., Way, M., Tabah, A. (2018). Hyperbaric oxygen treatment for the management of radiation-induced xerostomia. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 62, 841-846.
- 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.
- Silva, M. L., Tasso, L., Azambuja, A. A., Figueiredo, M. A., Salum, F. G., Silva, V. D. d., Cherubini, K. (2017). Effect of hyperbaric oxygen therapy on tooth extraction sites in rats subjected to bisphosphonate therapy-histomorphometric and immunohistochemical analysis. *Clin Oral Invest*. 21, 199-210.
- Silvestre-Donat, F. J., Puente Sandoval, A. (2008) Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol*. 24(1): 111-121.
- Sonstevold, T., Johannessen, A. C., Reed, R. K., Salvesen, G. S., Stuhr, L. (2018) Hyperbaric oxygen treatment did not significantly affect radiation injury in the mandibular área of rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 125, 112-119.
- 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-Maxillo-Facial Surgery*. 43, 214-219.
- Svalestad, J., Hellem, S., Thorsen, E., Johannessen, A. C. (2015). Effect of hyperbaric oxygen treatment on irradiated oral mucosa: microvessel density. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 44, 301-307.

- Tahir, A. R. M., Westhuyzen, J., Dass, J., Collins, M. K., Webb, R., Hewitt, S., Fon, P., Mckay, M. (2015). Hyprbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 11, 68-7.
- Tanwar, J., Hungund, S. A., Dodani, K. (2016). Nonsurgical periodontal therapy: A review. *J Oral Res Rev*. 8, 39-44.
- Teguh, D. N., Levendah, P. C., Noever, I., Voet, P., Van der Est, H., Van Rooij, P., Dumans, A. G., Boer, M. F. d., Van der Huls, M. P. C., Sterk, W., Schmitz, P. I. M. (2009). Early Hyperbaric Oxygen Therapy For Reducing Radiotherapy Side Effects: Early Results Of A Randomized Trial In Oropharyngeal And Nasopharyngeal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 75, No. 3, pp. 711-716.
- Thom, S. R. (2011). Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 127(suppl 1): 131S-141S.
- Tolentino, E. S., Centurion, B. S., Ferreira, L. H. C., Souza, A. P., Damante, J. H., Rubira-Bullen, I. R. F. (2011). Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 19(5): 448-54.
- Valdez, J. A., Brennan, M. T. (2018). Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent Clin N Am*. 62, 143-154.
- Wahl, M. J. (2006). Osteoradionecrosis Prevention Myths. *Int. J. Radiation Oncology Biol.* Vol. 64, No. 3, pp. 661-669.
- Weil, J., Meng, L., Hou, X., Qu, C., Wang, B., Xin, Y., Jiang, X. (2019) Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Management and Research*. 11, 167-177.

Williamson, R. A. (2007). An experimental study of the use of hyperbaric oxygen to reduce the side effects of radiation treatment for malignant disease. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 36, 533-540.

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.