

## MANEJO TERAPÊUTICO E PREVENTIVO DA OSTEORADIONECCROSE

### THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MANAGEMENT OF OSTEORADIONECCROSIS

Caroliny Ramos Barbosa <sup>1</sup>

Luciana Estevam Simonato<sup>2</sup>

**RESUMO:** A osteoradioneccrose (ORN) dos maxilares é uma consequência secundária das mais graves em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. Trata-se de uma doença na qual o osso irradiado torna-se devitalizado e exposto através da perda da integridade da pele e da mucosa, persistindo sem cicatrização. O objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre o manejo preventivo e terapêutico da ORN dos maxilares. O estudo constituiu-se em uma revisão de literatura elaborada através do levantamento bibliográfico nas bases de dados da PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), utilizando os termos descritores “osteoradioneccrose”, “radioterapia” e “assistência odontológica”. Foram identificados aspectos relacionados à prevenção e as diversas formas de tratamento da ORN, tais como oxigenoterapia hiperbárica, abordagem farmacológica e cirúrgica. Concluiu-se, por meio das informações obtidas na literatura, que a prevenção ainda é a melhor conduta, sendo o cirurgião-dentista um dos profissionais fundamentais nesse contexto. Com relação ao tratamento, observa-se que normalmente há uma combinação de medidas conservadoras e ressecção cirúrgica, sendo que a mais utilizada é a antibioticoterapia tópica ou sistêmica.

1893

**Palavras-chave:** Osteoradioneccrose. Radioterapia. Assistência Odontológica.

**ABSTRACT:** Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most serious secondary consequences in patients undergoing head and neck radiotherapy. It is a disease in which the irradiated bone becomes devitalized and exposed through the loss of skin and mucosa integrity, persisting without healing. The aim of the present study was to review the literature on the preventive and therapeutic management of ORN in the jaws. The study consists of a literature review elaborated through a bibliographic survey in the PubMed and Virtual Health Library (BVS) databases, using the descriptors “osteoradionecrosis”, “radiotherapy” and “dental care”. Aspects related to prevention and the different forms of treatment of ORN were identified, such as hyperbaric oxygen therapy, pharmacological and surgical approach. It was concluded, through the information obtained in the literature, that prevention is still the best conduct, with the dentist being one of the fundamental professionals in this context. Regarding treatment, it is observed that there is usually a combination of conservative measures and surgical resection, the most used being topical or systemic antibiotic therapy.

**Keywords:** Osteoradionecrosis. Radiotherapy. Dental Care.

<sup>1</sup>Graduanda de odontologia no ano 2022. Instituição de ensino: Universidade Brasil. E-mail: carolramosbarbosa123@gmail.com

<sup>2</sup> Doutora em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil. E-mail: lucianasimonato@gmail.com.

## I INTRODUÇÃO

A osteorradionecrose (ORN) dos maxilares está entre as mais graves complicações orais da radioterapia na região de cabeça e pescoço e se manifesta pela exposição de osso necrótico que persiste por mais de três meses em uma área que previamente, recebeu acima de 50 Gy de radiação. (MCCAUL, 2012)

Pacientes que foram expostos a uma longa carga de radioterapia, devido ao câncer de cabeça e pescoço, adquirem danos colaterais que interferem significativamente na vida do indivíduo. Entre esses efeitos, podem-se citar mucosite, hipossalivação, cáries por radiação, trismo e ORN. Já os sinais radiográficos incluem a diminuição da densidade óssea, destruição da cortical e perda do trabeculado na porção esponjosa. (MARX, 1983)

Os tratamentos de eleição para a erradicação de tumores da cabeça e pescoço passam pela cirurgia associada ou não à quimioterapia e radioterapia, ou a ambas. Normalmente, sendo a radioterapia como tratamento coadjuvante. (SALAZAR et al., 2008)

O tratamento de doenças malignas com radiação ionizante salvou inúmeras vidas nos últimos 50 anos. No entanto, uma pequena porcentagem de pacientes tratados com radiação para câncer de cabeça e pescoço desenvolverá ORN da mandíbula. Pacientes tratados com mais de 6.000 cGy de radiação têm uma incidência de aproximadamente 9% de desenvolver ORN mandibular. Uma nova técnica de radiação chamada radioterapia de intensidade modulada (IMRT) foi relatada como tendo uma incidência menor. Alguns desses pacientes desenvolverão osso mandibular intraoral exposto e muitos irão se curar espontaneamente e sem complicações, mas alguns desenvolverão osteomielite e até fraturas da mandíbula levando a eventual necrose dos tecidos moles. (BETTONI et al., 2019)

O cumprimento de medidas protocolares antes, durante e após a radioterapia de cabeça e pescoço previne e minimiza a ocorrência de complicações como a ORN. (SALAZAR et al., 2008)

As consultas de controle após o término da radioterapia são imprescindíveis e devem ser garantidas pela conscientização do paciente sobre a importância das medidas preventivas. (DOS SANTOS, 2015)

A duração da radioterapia, o campo e a dose de radiação são fatores determinantes para a extensão e intensidade das sequelas locais. Sendo os principais campos de radiação no tratamento coadjuvante em tumores localizados em cavidade oral e glândulas salivares. (JHAM; FREIRE, 2006) Tal como, torna-se essencial que o cirurgião-dentista tenha conhecimento sobre esses casos assim como do protocolo de atuação que deve adaptar para o tratamento das complicações decorrentes do tratamento radioterapêutico. (RAGGHIANI, 2002)

Por esses motivos, aconselha-se que os profissionais envolvidos na reabilitação desses pacientes prestem muita atenção a quaisquer novos sinais clínicos, e, principalmente se o paciente tiver condições orais favoráveis, deve-se aguardar certo tempo, após a radioterapia em cabeça e pescoço, para que o paciente seja submetido a procedimentos cirúrgicos como exodontia, pois no local não há vascularização, o que dificulta a cicatrização da cirurgia, podendo causar assim ORN. (ALDUNATE et al., 2010)

## 2 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre o manejo preventivo e terapêutico da ORN dos maxilares.

1895

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

A radioterapia é uma coadjuvante no tratamento oncológico, também no tratamento cirúrgico-radioterápico de cabeça e pescoço. Quando bem tratado e diagnosticado não gera interferências no meio bucal. (CURI; DIB; KOWALSKI, 2000)

De modo que para um tratamento odontológico em pacientes que foram submetidos a radioterapia exige-se um maior cuidado, realizando-se assim uma anamnese minuciosa, para que possa ser identificada qualquer desencadeamento de situações adversas principalmente de maneira traumática, como extrações dentárias, próteses inadequadas podendo gerar um risco de ORN. (CARDOSO, 2005)

### 3.1 Fisiopatologia

A radiação deixa os tecidos com pouca vascularização, resultando em um quadro de necrose avascular na mandíbula. Os pacientes podem desenvolver áreas de osso exposto na

boca e conseqüente perda de dentes e estruturas de suporte. As infecções crônicas resultantes podem levar à osteomielite e fístulas orocutâneas de tecidos moles. (WEST et al., 2019)

Figura 1 – Aspecto radiográfico de fratura patológica provocada pela ORN.



FONTE: Disponível em: <https://radiopaedia.org/cases/mandibular-osteoradionecrosis-with-fracture>, acesso em 15/04/2022.

1896

Figura 2 – Aspecto de exposição óssea.



FONTE: Disponível em: <https://oralcancerfoundation.org/complications/osteoradionecrosis/>, acesso em 15/04/2022.

### 3.2 Características clínicas e diagnóstico

A ORN é caracterizada por uma exposição óssea devido uma abertura na pele ou mucosa oral, que persiste por três meses ou mais como uma ferida que não cicatriza. (GLENNY et al., 2010) Essa condição é gerada a partir de um distúrbio metabólico e de homeostase do tecido. (DANIELSSON, 2019)

Quando em estágio inicial, o diagnóstico da ORN pode ser prejudicado pelo fato dela se apresentar de maneira assintomática. Quando há sintomatologia presente, a literatura relata: dor, cárie de radiação, mau hálito, xerostomia, ulceração, dentre outros sinais e sintomas. (MILANI, 2019; SATHASIVAM, 2018) Nos casos mais severos é possível observar fístulas orofaciais, fraturas patológicas e dores intensas. (DANIELSSON, 2019)

No exame radiográfico, é possível observar uma radiolucidez mal definida na área de ORN. Porém, é possível localizar certa radiopacidade quando há a separação do tecido ósseo necrosado das estruturas vitais remanescentes. (BARBIRATO, 2017; RIVERO, 2017) Quando não é possível diagnosticar de maneira correta a ORN utilizando apenas a radiografia, faz-se necessário o uso de uma tomografia computadorizada (TC). A TC é mais detalhada, abrangendo solução de continuidade corticais e perda do trabeculado medular na área sintomática. (MILANI, 2019; RIVERO, 2017)

Quando analisada histologicamente, os osteócitos na área da ORN apresentam-se aparentemente destruídos, há a ausência de odontoblastos e falta de novo material osteóide. Mesmo com outras possibilidades de exames de imagem, o exame clínico do osso cronicamente exposto ainda se faz soberano. (RIVERO, 2017)

Imagens como radiografias, imagens panorâmicas, TC, ressonâncias magnéticas (RM) devem ser revisadas. Não há estudos de laboratório que sejam diagnósticos para ORN da mandíbula por si só, além da biópsia. A taxa de sedimentação e a proteína C reativa (PCR) podem estar elevadas na osteomielite. (BETTONI et al., 2019)

Portanto, o diagnóstico da ORN deve contemplar os seguintes tópicos: sinais e sintomas como dor, drenagem de secreção, fístulas, úlceras da mucosa oral com exposição

óssea; necrose óssea visualizada em exame radiológico e ausência de recidiva tumoral. (DANIELSSON, 2019)

Já foram propostas diversas classificações para a ORN, sendo que os quadros abaixo mostram as classificações propostas por Notani et al. (2003), Store; Boysen (2000) e Epstein et al. (1997), respectivamente. Ainda não existe um consenso quanto à classificação mais adequada para a doença.

Quadro 1. Classificação da ORN segundo Notani et al. (2003).

<b>Grau I</b>	Limitada ao osso alveolar
<b>Grau II</b>	Até o canal dentário inferior
<b>Grau III</b>	Ultrapassando o canal dentário, ou com fratura patológica ou fístula

Fonte: Notani et al. (2003).

Quadro 2. Classificação da ORN segundo Store; Boysen (2000).

<b>Estádio 0</b>	Apenas defeito da mucosa
<b>Estádio I</b>	Evidência radiológica de osso necrótico, mas com mucosa intacta
<b>Estádio II</b>	Osteonecrose radiológica com osso desnudado intraoralmente
<b>Estádio III</b>	Osso radionecrótico exposto clinicamente e por imagenologia, com presença de fístulas cutâneas e infecção

Fonte: Store; Boysen (2000).

Quadro 3. Classificação da ORN segundo Epstein et al. (1997).

<b>Estádio I</b>	Resolvida, curado (A) Ausência de fratura (B) Fratura patológica
<b>Estádio II</b>	Crônica, persistente (A) Ausência de fratura (B) Fratura patológica
<b>Estádio III</b>	Ativa, progressiva (A) Ausência de fratura (B) Fratura patológica

Fonte: Epstein et al. (1997).

### 3.3 Prevenção

Assim como em outras doenças, é possível prevenir a ORN. Inicialmente, é importante se atentar ao exame clínico e fazer uma avaliação minuciosa da condição bucal do indivíduo. A adequação do meio bucal incluindo: avaliação periodontal, endodontia, restauração e exodontia, é de suma importância para o paciente e deve ser realizado antes do início da RT. No caso de exodontias, o procedimento deve ser realizado com no mínimo 10 dias antes da radioterapia, porém, o tempo ideal seriam 21 dias antes. (ELIYAS et al., 2013; MCCAUL, 2012; BEECH et al. 2014; JOSHI, 2010)

Alguns casos são indicados para exodontia: dentes com grande destruição por cárie, doença periodontal, dentes decíduos com rizólise fisiológica, dentes com comprometimento pulpar, lesões periapicais extensas, restos radiculares, dentes impactados parcialmente e dentes próximos ao tumor. (SENA et al., 2001; ANTÔNIO; MAIA; DIAS, 2001; FOSSA et al., 2003)

As práticas de medidas preventivas são de extrema importância para que procedimentos invasivos não sejam necessários. O uso tópico de flúor em gel a 1% previne cáries e pode ser aplicado em moldeiras próprias. Outra opção é o bochecho diário com flúor. No caso de infecções, como a candidíase, deve-se realizar bochechos diários com digluconato de clorexidina 0,2% ou 0,1% em solução aquosa. (SENA et al., 2001)

Ainda assim, em alguns casos, a exodontia se faz necessária. Portanto, o cirurgião-dentista deve fazer o uso de técnicas cirúrgicas minimamente traumáticas, assim como prescrever a antibioticoterapia. Esse tipo de procedimento após a radioterapia, potencializa o risco de desenvolvimento da ORN. (PITAK-ARNNOP et al., 2008)

### 3.4 Tratamento

O tratamento das lesões de ORN deve ser um tratamento multidisciplinar, com oncologistas, cirurgiões-dentistas e estomatologistas e que pode ser sistematizado em três tipos: conservador, cirúrgico simples e cirúrgico radical. (PITAK-ARNNOP et al., 2005)

Por se tratar de um tratamento ainda desafiador, inicialmente, a literatura preconiza procedimentos mais conservadores. É realizado o desbridamento e limpeza da ferida

cirúrgica com soluções antimicrobianas, por antibioticoterapia e cirurgias de pequeno porte como a sequestrectomia. (DE CASTRO, 2002)

O uso de oxigênio sob alta pressão atmosférica é um tipo de terapia utilizada e denomina-se oxigenação hiperbárica. Ela pode estar associada ou não à cirurgia. Os tecidos comprometidos pela radiação tendem a cicatrizar devido o ambiente criado por esse tratamento devido ao aumento de tensão de oxigênio na área comprometida, neoformação vascular, aumento do número de células e aumento da atividade celular. O oxigênio age como um bacteriostático e bactericida e aumenta a colagenase. (DE CASTRO, 2002)

Entre as técnicas alternativas listadas pela literatura, podemos citar: tratamento farmacológico com o uso de pentoxifilina e tocoferol com ou sem clodronato (BEM-DAVID; MAXIMILIANO; JEFFREY, 2007), proteínas morfogênicas que induzem a diferenciação óssea (BMPs) (MITCHELL; LOGAN, 1998), laser para reparação de fraturas ósseas, na neoformação óssea ou com comprovado efeito bio-estimulador nos osteoblastos e de bio-modulação de células mesenquimais não diferenciadas em osteoblastos e osteócitos. (NAGASAWA, 1991; THORN et al., 2000; TRELLES; MAYOYO, 1987; TUNER, 2004; WURZLER et al., 1998)

1900

### 3.5 Complicações

A ORN pode levar a algumas complicações. Devido a diminuição da densidade óssea, o paciente pode estar sujeito a fraturas, destruição da cortical e perda do trabeculado na porção esponjosa. A mandíbula é um osso mais denso que a maxila, portanto, devido sua menor vascularização, ela é a região mais acometida pela ORN após a extrações dentárias, traumatismos por próteses e cáries extensas. (SALAZAR et al., 2008)

Geralmente, a ORN é associada a alguns sinais e sintomas. Dentre eles: fístulas intra ou extrabucais, trismo, dificuldades mastigatórias, dor, fratura patológica, infecção local e drenagem de secreção purulenta. (CURI; DIB; KOWALSKI, 2000)

As fístulas são um sinal de disseminação de infecção local e podem levar a infecção sistêmica e até sepse se não forem tratadas adequadamente. (CHRONOPOULOS et al., 2018)

A ulceração e necrose da mucosa com osso exposto, acarreta inevitavelmente, à infecção e necrose do osso. O osso exposto muitas vezes leva à irritação dos tecidos moles orais circundantes. (CHRONOPOULOS et al., 2018)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se, por meio das informações obtidas na literatura, que a prevenção ainda é a melhor conduta, sendo o cirurgião-dentista um dos profissionais fundamentais nesse contexto. O cirurgião-dentista pode realizar procedimentos atraumáticos odontológicos, não comprometendo a integridade e a saúde do paciente oncológico. Com relação ao tratamento, observa-se que normalmente há uma combinação de medidas conservadoras e ressecção cirúrgica, sendo que a mais utilizada é a antibioticoterapia tópica ou sistêmica.

## REFERÊNCIAS

- ALDUNATE, J.L.C.B.; COLTRO, P.S.; BUSNARDO, F.F.; FERREIRA, M.C. Osteoradionecrosis in face: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Bras Cir Plast.* 2010; 25(2): 381-7.
- ANTÔNIO, A.M.; MAIA, F.; DIAS, R. Reações adversas da radioterapia: cuidados pré, trans e pós-operatório. *Rev Odontol.* 2001; 9(19):12-9.
- BARBIRATO, D.S. Radioterapia da cabeça e pescoço: complicações bucais e atuação do cirurgião-dentista. *Ciência Atual - Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José.* 2017; 10(2): 2-15.
- BEECH, N.; ROBINSON, S.; PORCEDDU, S.; BATSTONE, M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J.* 2014; 59(1): 20-8.
- BEM-DAVID, M.; MAXIMILIANO, D.; JEFFREY, R. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after IMRT for head and neck cancer; likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(2): 396-402.
- BETTONI, J.; OLIVETTO, M.; DUISIT, J.; CAULA, A.; BITAR, G.; LENGELE, B.; TESTELIN, S.; DAKPÉ, S.; DEVAUCHELLE, B. Tratamento da osteoradionecrose mandibular por retalhos livres de periósteo. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 57(6): 550-6.
- CARDOSO, M.F.A. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiologia Brasileira.* 2005; 38(2):107-15.
- CHRONOPOULOS, A.; ZARRA, T.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. Osteoradionecrose dos maxilares: definição, epidemiologia, estadiamento e achados clínicos e

radiológicos. Uma revisão concisa. *Int Dent J Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2005; 46(1):8-21.

CURI, M.M.; DIB, L.L.; KOWALSKI, L.P. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg Rev*. 2000; 29(6):430-4.

DANIELSSON, D. Osteoradionecrosis, an increasing indication for microvascular head and neck reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg Rev*. 2019; 49(1): 1-6.

DE CASTRO, R.F. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev Odontol UNICID*. 2002; 2(1):63-74, 2002.

DOS SANTOS, R. Osteoradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*. 2015; 20(2):23-9.

ELIYAS, S.; AL-KHAYATT, A.; PORTER, R.W.J.; BRIGGS, P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane database Syst Rev*. 2013; 28(2):123-34.

EPSTEIN, J.; VANDER, M.E.I.J.E.; MCKENZIE, M.; WONG, F.; LEPAWSKY, M.; STEVENSON-MOORE, P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 83(6):657-62.

FOSSA, B.C.; CATALANO, G.; ONOFRIO, A.; DE PAS, T.; BOCCI, C.; CIOCCA, M.; DE PAOLI, F.; ORECCHIA, R. Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients. *Radiother Oncol*. 2003; 66(1):49-56.

GLENNY, A.M.; FURNESS, S.; WORTHINGTON, H.V.; CONWAY, D.I.; OLIVER, R.; CLARKSON, J.E. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Oral Health Group*. 2010; 123(12): 1-98.

JHAM, B.C.; FREIRE, A.R. Complicações bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006; 72(5): 705-8.

JOSHI, V.K. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncol*. 2010; 46(6): 475-9.

MARX, R.E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983; 41(5):283-8.

MCCAUL, L.K. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update*. 2012; 39(2): 135-8.

MILANI, C.M. Mandibular osteoradionecrosis treated with platelets rich fibrin and Bichat fat pad: case report. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2019; 60(2): 90-4.

- MITCHELL, M.J.; LOGAN, P.M. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics*. 1998; 18(1):1125.
- NAGASAWA, A. Application of laser therapy in dentistry. In: Ohshiro T. Low-reactive laser therapy-practical application. John Wiley & Sons. 1991, p.76-85.
- NOTANI, K.; YAMAZAKI, Y.; KITADA, H.; SAKAKIBARA, N.; FUKUDA, H.; OMORI, K. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003; 25(3):181-6.
- PITAK-ARNNOP, P.; SADER, R.; DHANUTHAI, K.; MASARATANA, P.; BERTOLUS, C.; CHAINE, A. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34(2):1123-34.
- RAGGHIANTI, M. Tratamento radioterápico: parte II - estratégias de atendimento clínico. *Salusvita*. 2002; 21(1):87-95.
- RIVERO, J.A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacological management using pentoxifylline, alpha-tocopherol and clodronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017; 124(5): 464-71.
- SALAZAR, M.; VICTORINO, F.R.; PARANHOS, L.R.; RICCI, I.D.; GAETI, W.P.; CAÇADOR, N.P. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão de literatura. *Revista Odonto*. 2008; 16(31): 62-8.
- SATHASIVAM, H.P. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study. *Head & Neck*. 2018; 40(1): 46-54.
- SENA, C.; SOUZA, F.; MORAIS, L.; PINTO, L., MELO, N. Protocolo de conduta para tratamento de pacientes portadores de câncer bucal que realizarão radioterapia. *FOA*. 2001; 3(1):62-6.
- STORE, G.; BOYSEN, M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000; 25(5):378-84.
- THORN, J.J.; HANSEN, H.S.; SPECHT, L.; BASTHOLT, L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(10):1088-93.
- TRELLES, M.A.; MAYOYO, E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med*. 1987; 7(3):36-45.
- TUNER, J.L. The laser therapy handbook. Chap. 4, 2004, p. 129-33.
- WEST, J.L.; FRENKEL, M.B.; RENFROW, J.J.; WILSON, J.A. Osteoradionecrose craniocervical tratada com oxigênio hiperbárico neoadjuvante e adjuvante em combinação com fusão espinal posterior. *Neurocirurgia Mundial*. 2019; 126(3):107-112.

WURZLER, K.K.; DE WEESE, T.L.; SEBALD, W.; REDDI, A.H. Radiation induced impairment of bone healing can be overcome by recombinant human. J Craniomaxillofac Surg. 1998; 9(2):131-7.