

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

Cinthia Fidelis

Priscilla Beltran

OSTEORRADIONECCROSE: FORMAS DE TRATAMENTOS

Taubaté –SP

2019

Cinthia Fidelis
Priscilla Beltran

OSTEORRADIONECCROSE: FORMAS DE TRATAMENTOS

Trabalho de Graduação
apresentado ao Departamento
de Odontologia da Universidade
de Taubaté, como requisito para
a obtenção do grau de Bacharel
em Odontologia

Orientador: Prof. Me. Alexandre
Cursino de Moura Santos

Taubaté - SP
2019

SIBi – Sistema Integrado de Bibliotecas / UNITAU

F451o Fidelis, Cinthia Oliveira Pereira
Osteorradição: formas de tratamentos / Cinthia Oliveira Pereira
Fidelis; Priscilla Beltran Augusto dos Santos. – 2019.
34f.

Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté, Departamento
de Odontologia, 2019.

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos,
Departamento de Odontologia.

1. Radioterapia. 2. Osteorradição. 3. Tratamento. I. Santos,
Priscilla Beltran Augusto dos. II. Título.

CDD – 616.992

CINTHIA OLIVEIRA PEREIRA FIDELIS
PRISCILLA BELTRAN AUGUSTO DOS SANTOS
OSTEORRADIONECROSE: FORMAS DE TRATAMENTOS

Trabalho de Graduação
apresentado ao Departamento
de Odontologia da Universidade
de Taubaté, como requisito para
a obtenção do grau de Bacharel
em Odontologia.

Data: 25 de Junho 2019

Resultado: Aprovado

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos

Universidade de Taubaté

Assinatura _____

Prof. Me. Celia Regina de Paula

Universidade de Taubaté

Assinatura _____

Prof. Dr. Mario Celso Peloggia

Universidade de Taubaté

Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Dedico nosso trabalho primeiramente a Deus, pois sem ele nada seria possível.

A minha família que sempre esteve ao meu lado. Meus pais José e Zuleica, pelo cuidado, dedicação, pelos conselhos, orações e todo amor.

Meu esposo Paulo por sua paciência, por aguentar meu estresse e sempre me incentivando. Ao meu filho Enzo Daniel, minha grande inspiração, te amo filho!

Meus Sogros João Bosco e Isola Nara por sempre me apoiarem e me ajudarem.

Minhas eternas amigas Priscilla Beltran e Ana Helena, por sempre estarem me ajudando, me socorrendo, aconselhando, por serem verdadeiras, atenciosas. Obrigada por tudo!

Cinthia Fidelis

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar não só esse trabalho de graduação, como também a minha formação em si, para essas pessoas que são extremamente importantes e fundamentais em minha vida.

Primeiro, eu gostaria de dedicar a Deus, pois só ele sabe o quanto fez para que eu conseguisse me formar no curso de Odontologia, que eu tanto sonhava.

Dedicar e agradecer à minha família e familiares, por todo apoio emocional e financeiro, pela paciência e amor que vocês têm.

Obrigada mãe Elaine Cristina, pai Marcelo Henrique e minhas irmãs Pâmella Beltran e Barbara Beltran, vocês são tudo para mim!

Dedicar ao meu noivo, Jorge Yago de Oliveira, que sempre fez e faz de tudo por mim, obrigada por sempre me incentivar, apoiar, ajudar, e acreditar em meu potencial, eu não teria conseguido sem você! Te amo muito.

Dedicar e agradecer à família Oliveira, por ser a minha segunda família, por sempre estarem comigo, me incentivando, apoiando e ajudando, vocês são maravilhosos.

Dr^a. Thammy Rebeca, que sempre esteve de portas abertas e disposta a ajudar, obrigada por todos os ensinamentos passados, apoio e colaboração com os materiais.

Às minhas colegas de classe, que sempre estenderam a mão quando precisei, em especial a Renata e a Duda.

Às minhas duas amigas maravilhosas que sempre estiveram comigo, Cinthia e Ana Helena vocês são demais.

Obrigada a todos, vocês foram fundamentais nessa conquista!

Priscilla Beltran

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter nos permitido chegar até aqui, por estar sempre ao nosso lado, cuidando de cada detalhe, nos guiando, dando força, saúde, sabedoria, nos capacitando para realizar nosso grande sonho. Obrigada Senhor! Te amamos!

Ao Professor Alexandre Cursino orientador do nosso trabalho, por toda sua atenção, orientação e empenho em nos ajudar.

À professora Celia Regina e professor Mario Celso Peloggia, por aceitarem participar da nossa banca examinadora.

À querida professora Isabel que nos ajudou muito com sua disciplina de metodologia.

À UNITAU, ao departamento de Odontologia e a todos os professores que fizeram parte da nossa jornada.

RESUMO

A American Cancer Society (ACS) define o câncer como um grupo de doenças representadas pela multiplicação desordenada de células defeituosas ou atípicas, que não conseguem ser rastreadas pelo sistema imunológico. Estima-se que em 2020 o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões, visto que esses pacientes terão que passar por terapias antineoplásicas como a quimioterapia, cirurgia, radioterapia e que essas terapias podem causar efeitos colaterais, como: xerostomia, mucosite, cárie de radiação, osteorradição necrose. A osteorradição necrose é uma das mais graves alterações, a qual leva o paciente a sentir dor, odor fétido na cavidade oral, disgeusia, trismo, dificuldade de mastigação, deglutição e fonação, desconforto e eventual fratura patológica e infecção local ou sistêmica levando em muitos casos o paciente a ser submetidos a ressecção cirúrgica. Sendo assim, o presente estudo buscou as formas de tratamento para a osteorradição necrose ; através de revisão de literatura. Obtendo como resultado: a antibioticoterapia, oxigenoterapia hiperbárica, irrigação com gluconato de clorexidina (0,12%), terapia pentoclo e ozonioterapia. Concluindo-se que a melhor forma de tratar a osteorradição necrose é impedir que ela aconteça, através da prevenção, sendo o Cirurgião-dentista, responsável por remover todo o foco de infecção do paciente antes de entrar em tratamento oncológico.

Palavras-chave : Radioterapia; Osteorradição necrose; Tratamento.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	PROPOSIÇÃO	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
4	DISCUSSÃO	27
5	CONCLUSÕES	32
6	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Os casos de câncer estão crescendo significativamente nos últimos anos, e um dos tratamentos para combatê-los é a radioterapia que apresenta grandes benefícios, porém pode causar alguns efeitos colaterais, os quais podem ser manifestados na cavidade oral. Um dos mais severos é a osteorradionecrose (ORN), que se caracteriza pela necrose óssea que ocorre devido a hipóxia, hipovascularização e hipocelularização tecidual.

É importante que o paciente receba tratamento odontológico antes, durante e após tratamento antineoplásico. Entretanto, muitos pacientes não fazem o devido acompanhamento com o cirurgião dentista levando a ocorrência de problemas tardios, entre eles a osteorradionecrose que podem causar ao paciente dor, odor fétido na cavidade oral, disgeusia, trismo, dificuldade de mastigação, deglutição e fonação, desconforto e eventual fratura patológica e infecção local ou sistêmica.

Existem tratamentos propostos para este tipo de patologia que podem ser aplicados individualmente ou em conjunto visando a melhoria dos sintomas e por consequência da qualidade de vida dos pacientes. Desta maneira é sempre oportuno conhecer e discutir os tratamentos que podem ser disponibilizados para o tratamento da osteorradionecrose.

2 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo foi a de verificar as formas de tratamentos para a Osteorradionecrose.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Grimaldi et al., em 2005, fizeram uma revisão de literatura destacando os fatores predisponentes à osteorradionecrose e as suas características clínicas e radiográficas, bem como algumas formas de tratamento. Os carcinomas de cabeça e pescoço correspondem a 10% dos tumores malignos e daqueles, aproximadamente, 40% se manifestam na boca, sendo 90% deles o carcinoma espinocelular. As formas de tratamento tradicionais para o paciente com neoplasia maligna são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia se constitui numa arma eficaz contra o câncer; ela destrói grande quantidade de células neoplásicas e células sadias adjacentes acabam sendo afetadas também. Demonstraram que a dose de radiação usada em cabeça e pescoço varia, e é expressa por Centigray (cGy), equivalendo a 100 rad.; doses maiores que 6000 cGy podem levar à osteorradionecrose mandibular. A osteorradionecrose se manifesta de forma precoce ou tardia, tendo uma evolução benigna e limitada ou grave e extensa. As alterações da atividade celular e do metabolismo, causadas pela irradiação do tecido ósseo, ficam em latência e assintomáticas podendo aparecer tardiamente, quando o tecido ósseo entra em contato com o meio bucal séptico, em caso de “infecção dentária periapical ou periodontal, extração dentária, biópsia expondo o tecido ósseo ou ferida gengival de origem protética.” Os pacientes permanecem em risco por tempo indefinido. Em casos iniciais de osteorradionecrose deve ser feito desbridamento e limpeza da ferida cirúrgica com soluções antimicrobianas, antibioticoterapia, sequestrectomia, e em casos refratários é indicada a oxigenação hiperbárica.

Kreisner et al., em 2005, realizaram uma revisão de literatura sobre a osteorradionecrose, que é uma complicação da radioterapia em neoplasias malignas. As neoplasias malignas requerem tratamentos mais complexos como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. As irradiações podem causar alterações nos tecidos, podendo levar à xerostomia, dor, mucosite, cárie dentária e até mesmo a osteorradionecrose. Esses tecidos não serão revascularizados espontaneamente, pois as células sofrem hipóxia dificultando a sua função. A osteorradionecrose pode se desenvolver logo no primeiro ano após a radioterapia ou se manter por anos, tem uma progressão lenta e sem expectativa de cura e também é mais comum em mandíbula, por sua pobre vascularização no tecido ósseo. A associação de microrganismos a doenças periodontais e doenças dentárias aumenta a chance do osso adjacente ser infectado. São vários os tipos de tratamentos para osteorradionecrose, entre eles a antibioticoterapia que é indicada para pacientes com menor comprometimento sistêmico. Podemos associar procedimento cirúrgico à utilização de antibióticos potentes quando o comprometimento for maior, com dor exacerbada e frequente; ou oxigenação hiperbárica usada tanto na prevenção como no tratamento da osteorradionecrose; ou ainda e Laser utilizado para melhorar o fluxo sanguíneo da área irradiada e ajudar no processo de cicatrização e alívio da dor.

Monteiro et al., em 2005, através de revisão de literatura buscaram informações sobre a osteorradionecrose e suas formas de tratamentos com objetivo de ajudar o cirurgião-dentista na conduta de tratamento dentro da rotina clínica. Uma das definições da osteorradionecrose é a perda da vitalidade óssea devido à irradiação sofrida, originando a perda da integridade da mucosa e exposição do osso lesado. Segundo os autores, eles encontraram três tipos de

tabelas que classificam a osteorradionecrose, a tabela de Notani et al que classifica em 3 graus; grau 1: que limita ao osso alveolar, grau 2: até ao canal dentário inferior e grau 3: ultrapassando o canal dentário, ou com fratura patológica ou fistula; a tabela de Store et al que classificaram em 4 estágios, atendendo a critérios clínicos e radiológicos: estágio 0: apenas defeito da mucosa, estágio I: evidência radiológica de osso necrótico mas com mucosa intacta, estágio II: osteonecrose radiológica com osso desnudado intraoralmente, estágio III: osso radionecrótico exposto clinicamente e por imaginologia com presença de fistula cutânea e infecção; e a tabela de Epstein et al classificando as lesões relativamente a sua evolução, estágio I: resolvida, estágio II: crônica persistente (não progressiva), estágio III: ativa progressiva (sintomática). Há três formas de tratamentos de acordo com o grau da osteorradionecrose; o conservador: (envolve irrigação, antibióticoterapia, curetagem da lesão, eliminação de hábitos nocivos podendo estar associado ou não com a oxigenoterapia hiperbárica); cirurgia simples: (osteotomia do tecido afetado ou ressecção mandibular marginal); cirurgia radical: (mandibulectomia segmentada associada a reconstrução e ao enxerto ósseo). O papel do cirurgião-dentista é fundamental dentro de uma equipe multidisciplinar. Contudo, ainda são necessário mais estudos para sua eficácia e eficiência de suas formas e técnicas aplicadas a osteorradionecrose.

Pereira et al., em 2007, pesquisaram por meio de uma revisão de literatura, sobre a Osteorradionecrose que afeta pacientes que recebem radiação na cabeça e pescoço. A osteorradionecrose se apresenta como osso exposto e desvitalizado, sem cicatrização da pele ou mucosa; trata-se de um dano tardio causado pela radiação. A radiação reduz a vascularização dos

tecidos, causa hipóxia, diminui a atividade celular, a formação de colágeno e dificulta a cicatrização das feridas. O tratamento da osteorradionecrose pode ser conservador ou cirúrgico. O cirurgião-dentista deve buscar conhecimento sobre a osteorradionecrose, para trabalhar na prevenção e no tratamento adequado da osteorradionecrose.

Salazar et al., em 2008, fizeram uma revisão de literatura e conseguiram revisar os efeitos e os respectivos tratamentos para os efeitos colaterais da radioterapia de cabeça e pescoço. Inclusive, conseguiram obter uma opção de tratamento para a osteorradionecrose que é a oxigenação hiperbárica, que consiste na entrada do paciente em uma câmara, onde se respira oxigênio em alta pressão atmosférica, produzindo maior concentração deste elemento nos tecidos, melhorando a cicatrização da área afetada. Embora a oxigenação hiperbárica seja uma imensa ajuda para pacientes com osteorradionecrose, os tecidos mortos devem ser removidos, uma vez que um sequestro ósseo não retornará às suas funções normais. A oxigenação hiperbárica deve ser utilizada como um coadjuvante do tratamento cirúrgico, induzindo intensa angiogênese da região afetada pelo aumento da oxigenação. Os pacientes sob tratamento oncológico necessitam de cuidados especiais; é importante que o cirurgião-dentista conheça essas reações adversas do tratamento radioterápico na boca e nas regiões circunvizinhas, atuando na tentativa de amenizar o desconforto e melhorar a condição de vida do seu paciente.

Martins Junior et al., em 2008, fizeram estudo retrospectivo de cinco pacientes com osteorradionecrose mandibular pós-tratamento radioterápico de cabeça e pescoço, tratados cirurgicamente no Hospital Santa Catarina de Blumenau / SC entre 2004 e 2007, com intuito de descrever o tratamento de

pacientes portadores de osteorradiocrose mandibular baseado no protocolo estabelecido por Marx e suas complicações. Segundo os autores, o estadiamento de MARX se dá em 3 níveis da seguinte forma: Estágio I - Paciente exibe exposição óssea no campo de irradiação que não cicatriza por um período mínimo de seis meses, não há presença de fatura patológica, fístula cutânea ou lise óssea na basilar da mandíbula. O tratamento para esta fase é descrito como trinta sessões de oxigenoterapia a 2.4 atm por 90 minutos. Pacientes que se beneficiam com esta abordagem apresentam um relaxamento dos tecidos irradiados, sequestro espontâneo do osso exposto e formação de tecido de granulação. Ainda assim, serão submetidos à mais dez sessões adicionais para uma cicatrização total. Os pacientes que não obtiveram sucesso com esse tratamento entrarão no Estágio II- São pacientes com uma área grande de osso não vital que não foi capaz de ser reabsorvido e /ou sequestrado pela indução da angiogênese pela oxigenoterapia. Esse osso não viável requer debridamento cirúrgico. Essa abordagem deve ser de forma que não haja um comprometimento do suprimento sanguíneo dos tecidos adjacentes, realizado de forma intra-oral com limitação da reflexão dos tecidos moles. Esse tratamento ainda inclui extração de elemento dentário envolvido e ressecção óssea até se conseguir um sangramento vivo do remanescente ósseo. O retalho cirúrgico é então fechado primariamente e o paciente submetido a mais dez sessões de oxigenoterapia hiperbárica. A oxigenoterapia hiperbárica é a única modalidade conhecida que consegue reverter as alterações teciduais tardias causadas pela irradiação por gerar um aumento na concentração do gradiente de oxigênio e difundi-lo às áreas afetadas. Pacientes recuperados com esse tratamento podem ser reabilitados com próteses dentárias. Aqueles que evoluem para deiscência

da ferida cirúrgica com nova exposição óssea são considerados no Estágio III - que são aqueles pacientes com uma grande área de exposição óssea e de tecidos moles não viáveis. Esse estágio deverá ser abordado com mandibulectomia regional total, estabilização óssea, seguida de dez sessões de oxigenoterapia hiperbárica, com planejamento para reconstrução mandibular tardia, que normalmente deverá se dar em três meses. Por tanto, pacientes incluídos no último estágio são aqueles que não se beneficiaram com o tratamento dos estágios I e II ou aqueles que se apresentam inicialmente com fratura patológica, fístula cutânea ou osteólise na basilar mandibular. Destes cinco casos estudados, um paciente foi submetido à mandibulectomia seguida de reconstrução rígida associada à enxertia ilíaca, outros 3 pacientes foram submetidos à mandibulectomia seguimentar com reconstrução rígida sem enxertia, e 1 a mandibulectomia marginal. Em dois casos houve fechamento da ferida intrabucal e ausência de sintomatologia dolorosa. Os três casos foram submetidos a trinta sessões de hiperbárica antes e dez depois da cirurgia, e outro paciente foi submetido à mandibulectomia marginal. Nos casos em que se realizou maior ressecção sem enxertia houve abertura da ferida cutânea com exposição da placa de reconstrução e necessidade de encaminhamento para cirurgia de reconstrução microvascular. Foram observadas algumas complicações como fistula extraoral, perda de parafusos, exposição do material sintético rígido. O protocolo estabelecido por Marx, o qual relaciona o estadiamento da osteorradionecrose com o tratamento adequado, incluindo cirurgia e oxigênio terapia, mostrou-se eficaz.

Morais et al., 2008, relataram caso clínico de paciente irradiada em região de cabeça e pescoço dois anos atrás, para tratamento de lesão tumoral maligna

em base de crânio. Ela procurou o cirurgião-dentista com queixa de múltiplos dentes destruídos e limitação de abertura de boca, redução do fluxo salivar e odor fétido; em exame radiográfico observaram-se múltiplos focos dentários em ambos os maxilares. A paciente foi submetida a 20 sessões de oxigenoterapia hiperbárica com duração de 90 minutos cada, das quais 10 foram pré-operatórias. Após cirurgia de remoção dos focos dentários foram instituídas mais 10 sessões de oxigenoterapia hiperbárica, associada à terapêutica medicamentosa e promoção de saúde bucal. Três anos depois não foram observadas quaisquer alterações de normalidade. O oxigênio hiperbárico é um bactericida; quando associado à antibioticoterapia evita um possível quadro infeccioso, além de atuar no processo de reparação tecidual. A oxigenoterapia hiperbárica é um procedimento seguro quando usado de forma correta com técnica adequada por pessoas treinadas.

Okuyama, em 2009, realizou um trabalho de graduação baseado em revisão de literatura avaliando a oxigenoterapia hiperbárica na prevenção e no tratamento da osteorradionecrose, pois ela contribui com a neoformação vascular e aumenta o número de células, favorecendo a cicatrização do tecido agredido. A oxigenoterapia hiperbárica tem contraindicações absolutas; uma delas é o paciente em vigência de quimioterapia antineoplásica, pois poderá facilitar a proliferação celular. A oxigenoterapia hiperbárica deve ser associada a outro tratamento, principalmente cirurgia, para remover o tecido ósseo que esteja necrosado, tendo resultados melhores quando usada como terapia coadjuvante.

Conduta et al., em 2009, em revisão de literatura, enfatizaram a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da osteorradionecrose em face.

Observaram que os fatores mais importantes para ocorrer a osteorradionecrose são a dose de radiação utilizada, o estadiamento do tumor, a presença de doenças periodontais e as extrações dentárias. Clinicamente a osteorradionecrose se manifesta por meio de dor local, halitose, exposição óssea, trismo, fístula e drenagem de secreção. Uma das formas de tratamento estudada foi a antibioticoterapia e drogas antifibróticas usadas em casos mais iniciais; em casos mais avançados é necessário um tratamento mais invasivo como a cirurgia de debridamento radical dos tecidos ósseos e remoção dos tecidos moles desvitalizados, associada à reconstrução. Para a reconstrução da mandíbula são utilizados retalhos livres de tecido ósseo: como o retalho de fíbula, de crista ilíaca, de escápula e radial do antebraço. Já para a maxila, os mais usados são os retalhos ântero-lateral da coxa e radial do antebraço. Trata-se de tecidos bem vascularizados, que fornecem preenchimento e cobertura cutânea adequada ao defeito remanescente. A osteorradionecrose possui um tratamento de extrema complexidade, sendo necessário sempre focar em sua prevenção.

Almeida et al., em 2010, através de um relato de caso, realizaram um estudo com o objetivo de mostrar um caso clínico com tratamento conservador de osteorradionecrose, visto que a terapia hiperbárica e a excisão cirúrgica (mandibulectomia) usadas em muitos casos têm um alto custo, sendo limitadas em hospitais públicos de saúde. Caso Clínico: paciente negra, do sexo feminino, 45 anos, foi tratada por carcinoma epidermoide, há 3 anos. Foi submetida à glossectomia parcial e radioterapia adjuvante (7500cGy) na região do tumor primário e no pescoço. A paciente foi encaminhada com condição dolorosa exibindo múltiplas áreas de exposição óssea, com cerca de 2,5 cm no seu maior

eixo. Foi prescrita irrigação com 20 ml de Gluconato de Clorexidina a 0,12%, em solução aquosa, três vezes ao dia, por período indefinido, associada com higiene oral rigorosa e remoção de possíveis irritantes locais. O acompanhamento clínico foi realizado semanalmente até se observar as primeiras melhoras e, posteriormente, foi realizado mensalmente. Após duas semanas de tratamento, houve remissão completa dos sintomas prodrômicos e, após seis meses, foi indicada sequestrectomia com antibioticoterapia profilática. O recobrimento total do defeito ósseo, com mucosa, ocorreu quatro semanas após a cirurgia, o que demonstra a eficácia do tratamento proposto.

Almeida et al. (2012), com objetivo de relatar um tratamento conservador e um controle da osteorradionecrose, fizeram uma pesquisa de campo, da qual participaram seis pacientes com diagnóstico de osteorradionecrose de mandíbula, medindo menos de 2 cm no maior eixo. O tratamento conservador foi baseado em irrigação local e caseira da lesão com 20 ml de gluconato de clorexidina a 0,12%, em solução aquosa, três vezes ao dia, com rigoroso acompanhamento ambulatorial. Obtiveram como resultado três pacientes com remissão parcial e três pacientes com remissão total; em todos os casos houve remissão total dos sinais prodrômicos.

Santos et al., em 2013, fizeram uma revisão de literatura com objetivo de orientar os cirurgiões-dentistas na conduta aos pacientes que estão com câncer ou já o tiveram. Essa doença no Brasil é considerada como um problema de saúde pública; os métodos tradicionais de tratamento oncológico são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento a ser escolhido dependerá da localização, do grau de malignidade, do estadiamento do tumor e da condição de saúde do indivíduo. São muitas as complicações orais que podem ser

observadas em pacientes que receberam radioterapia no tratamento de câncer bucal. Uma das complicações mais graves é a osteorradionecrose, a qual é resultado do osso não cicatrizado que evolui para necrose, com ou sem a presença de infecções. O cirurgião-dentista deve tomar alguns cuidados com o paciente irradiado, pelo risco de ocorrer a osteorradionecrose após procedimentos cirúrgicos de extração dentária, devido à hipocelularidade, hipovascularização e hipóxia do tecido ósseo. O paciente deve receber atenção especial na orientação de higiene, profilaxia dentária e fluoroterapia para manter os dentes íntegros sem a necessidade de intervenção cirúrgica ou periodontal.

Zanetin et al., em 2013, exploraram a literatura com o intuito de discutir sobre a indicação da oxigenoterapia hiperbárica para osteorradionecrose de mandíbula em pacientes que fizeram radioterapia em carcinoma epidermóide (CEC) de boca. A osteorradionecrose é uma complicação da radioterapia, visto que a radiação reduz a vascularização do tecido causando hipóxia, colocando em risco a atividade celular e a formação de colágeno. A oxigenoterapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica na qual o paciente vai inalar oxigênio puro, dentro de uma câmara hiperbárica, submetido a uma pressão superior à da atmosfera medida ao nível do mar, aumentando a atividade de oxigênio no sangue. A oxigenoterapia hiperbárica consegue reverter as alterações teciduais tardias causadas pela irradiação e produz efeitos sobre a angiogênese estimulando a microvascularização.

Santos et al., em 2015, fizeram uma revisão de literatura e relataram um caso clínico de osteorradionecrose utilizando como forma de tratamento o debridamento cirúrgico e a laserterapia de baixa intensidade. O câncer tem crescido nos últimos anos e há uma estimativa de o câncer de boca ser o oitavo

tipo de câncer mais frequente entre os homens e o nono entre as mulheres; a doença tem como uma de suas formas de tratamentos a radioterapia, a qual reduz o potencial de vascularização dos tecidos. A osteorradionecrose é uma das sequelas mais preocupantes da radioterapia, pois é um processo que pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada a partir de um trauma. No caso clínico, o exame intraoral mostrou edentulismo, dificuldade nos movimentos de abertura e fechamento bucal, mucosa alveolar inferior hipercorada, exposição óssea, edema, odor fétido, ausência de sangramento e parestesia na região indicada. Para solução do caso optaram por realizar o debridamento do tecido ósseo necrosado até ocorrer sangramento ósseo medular, indicando vitalidade óssea na região. Para o pós-operatório, foram prescritos antibiótico (cefalosporina de primeira geração), analgesia periférica, antisséptico bucal e laserterapia (laser de baixa intensidade vermelho e infravermelho), sendo uma aplicação diária com dose de 4 J/cm², comprimento de onda de 680 e 835 vermelho e infravermelho respectivamente, durante 45 dias, além de orientações quanto aos cuidados pós-cirúrgicos. Após quatro dias, a paciente relatou melhoras gradativas na condição funcional do sistema estomatognático, ausência de odor fétido e melhoras da qualidade de vida e de relação social. Porém, no que diz respeito às sequelas secundárias da radioterapia, a prevenção ainda é a melhor conduta.

Amorim, em 2016, fez uma revisão de literatura baseada em artigos científicos publicados entre os anos de 1983 a 2015 nas bases de dados SCIELO, BIREME, PUBMED. Sobre manejo da osteorradionecrose em pacientes oncológicos, na década de 1980 o tratamento da osteorradionecrose consistia na tentativa de eliminar o agente infeccioso presente na ferida, que se

apresentava em uma infecção do osso irradiado exposto ao meio bucal contaminado. O tratamento era profilaxia e raspagem da ferida, com soluções antimicrobianas e instrumentos cortantes, e o uso de antibióticos por longos períodos em altas doses. Os procedimentos cirúrgicos realizados eram de pequeno porte, e ocorriam em casos de sequestro ósseo. Atualmente o tratamento inicial mais utilizado ainda é o conservador, por meio de profilaxia da ferida cirúrgica com soluções antimicrobianas, que são prescritas para bochecho, como a solução de gluconato de clorexidina a 0,12%, três vezes ao dia, por tempo indeterminado, até que os primeiros sinais de melhora sejam constatados. Instalada a osteorradição, recomenda-se bochecho com antissépticos, anestésicos tópicos e antibioticoterapia. A penicilina é a droga de primeira escolha, além de exames de cultura e antibiograma para serem administrados os antibióticos mais eficazes. O ultrassom tem sido usado pré e pós-exodontia para manejo de osteorradição; ele apresenta alguns efeitos benéficos sobre a cicatrização da mucosa, ainda que não se conheçam vantagens sobre o uso profilático. A terapia com *Laser* de Baixa Potência é uma forma de tratamento significativa colaborando para a melhora na qualidade de vida do paciente. O autor conclui que diante do que foi exposto não existe um protocolo definido para o tratamento de pacientes com osteorradição. A organização de um protocolo se restringe às limitações e particularidades do caso, como idade, localização da lesão, radiação, entre outros, além da disponibilidade de recursos para o tratamento.

David et al., em 2016, realizaram uma revisão integrativa da literatura com objetivo de descrever sobre as terapias e a prevenção da Osteorradição. Para isso fizeram busca de dados em estudos publicados entre 2011 a 2015

para uma análise. O estudo foi agrupado em temas de: prevenção da Osteorradionecrose; tratamento da osteorradionecrose com oxigenação hiperbárica; tratamento farmacológico e intervenção cirúrgica da osteorradionecrose. Nas publicações sobre prevenção, mostrou que o uso do flúor é importante no pré e pós-tratamento; em pacientes que realizaram radioterapia e utilizaram a oxigenação hiperbárica, nenhum evoluiu para osteorradionecrose e em pacientes que trataram a osteorradionecrose com oxigenoterapia hiperbárica foi considerado eficaz; no tratamento farmacológico foi avaliado a eficácia do Pentoclo, que é uma associação de Pentoxifilina (PTX), tocoferol e clorodronato, os pacientes obtiveram melhora com o uso do Pentoclo. A intervenção cirúrgica é utilizada quando o tratamento conservador não foi bem sucedido. Os autores chegaram a conclusão que a osteorradionecrose é muito complexa e grave e não existe uma terapia padrão, mas pode ser prevenida para reduzir a incidência da osteorradionecrose, ficando claro a necessidade de mais estudos sobre a prevenção e tratamento.

Pinto, em 2017, fez um trabalho de graduação baseado em revisão de literatura em busca de abordagens terapêuticas na osteorradionecrose dos maxilares, incluindo as novas teorias e terapêuticas em curso. O tratamento da osteorradionecrose visa, em primeiro lugar, à prevenção, por meio de higiene oral, aplicação tópica de flúor diária, tratamento de dentes cariados e extração de dentes com prognóstico duvidoso, remoção de possíveis traumas como próteses desajustadas, espículas ósseas, bem como o polimento de dentes ou restaurações, com potencial de causar trauma. O autor esclarece que existem três formas básicas de tratamento da osteorradionecrose: farmacológica, física e cirúrgica. Dentre os fármacos, ele destaca: óxido de cério (nanopartícula, com

efeitos terapêuticos, anti-inflamatórios e antioxidantes), a amisfostina (utilizada no tratamento da mucosite e xerostomia; parece preservar osso e vasos sanguíneos após radiação) a clorehexidina (bactericida contra Gram+ e Gram -, algumas leveduras; antisséptico utilizado em solução a 0,12 %, reduzindo a infecção do osso exposto), Soro rico em Hidrogênio (atividade antioxidante melhora as lesões causadas pela radiação) Antibioterapia (usado como profilaxia os mais utilizados são as Penicilinas e as Clindamicinas), Pentoxifilina e Tocoferol (faz vasodilatação, tem ação antiinflamatória, estimula a proliferação de fibroblastos e a formação de matriz extracelular, favorece o processo de cicatrização). Clodronato (diferente dos outros bisfosfonatos este fármaco ativa as células osteoblásticas, associado ao pentoxifilina e tocoferol forma a terapia chamada de PENTOCLO benéfica na redução da osteorradionecrose) quanto aos físicos, Pinto (2017) cita Terapia com Ultrassons (promove a angiogênese e estimula os osteoblastos, induz a proliferação de células e proteínas), Terapia por Oxigênio Hiperbárico (induz a formação de novos vasos e aumenta a concentração de oxigênio nos tecidos, favorecendo a sua cicatrização.) e finalmente, os cirúrgicos apresentados pelo autor são Ressecção cirúrgica (remoção do osso necrosado de forma a preservar o osso vital adjacente), Enxerto ósseo (ressecção radical seguida de enxerto ósseo livre, é um método seguro com resultados positivos na cicatrização, na estética e na função, vantagens a obtenção de tecido bem vascularizado e não irradiado) o autor ainda cita terapias interessantes que necessitam de mais estudos como: Células estaminais, moléculas biológicas, Proteínas morfogenéticas ósseas (BMP). Para o autor, o cirurgião-dentista bem informado acerca dos "tratamentos preventivos e interventivos necessários em pacientes que estejam a fazer

radioterapia (RT), consegue proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente”.

Braga et al., em 2017, fizeram um estudo de caso, com objetivo de relatar o manejo odontológico da osteorradionecrose. Um paciente de 75 anos, sexo masculino, leucoderma, que relatou sentir dor nos dentes da frente de baixo e sensação de dentes amolecidos. Paciente diagnosticado com Carcinoma Epidermóide Ceratinizante no assoalho bucal e região posterior de língua foi tratado com 33 sessões (7000cGy) de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) na região de face e pescoço com uso concomitante de stent intraoral. Foi realizada quimioterapia adjuvante com cisplatina e cetuximab por sete semanas. Um ano após a radioterapia notou-se uma área de exposição óssea na região lingual do rebordo alveolar inferior direito de aproximadamente 0,8 mm de diâmetro, indolor e sem sinais clínicos de infecção oral aguda. Ao exame radiográfico panorâmico, observou-se imagem radiolúcida com margens mal definidas na mesma localização da exposição óssea. O diagnóstico presuntivo foi de osteorradionecrose, sendo instituído tratamento com curetagem do osso necrótico, irrigação com soro fisiológico concomitantes a aplicação de 1ml de óleo de ozônio durante 10 minutos e bochecho com solução de clorexidina a 0,12% sem álcool duas vezes ao dia. Após 12 sessões de ozonioterapia, observou-se epitelização completa da exposição óssea e remissão clínica total da osteorradionecrose. Segundo os autores o manejo odontológico dos efeitos colaterais da radioterapia depende do diagnóstico e indicação precisos, e neste caso observaram que o ozônio é uma opção de tratamento conservador com resultado satisfatório para a osteorradionecrose.

Dutra et al., 2017, fizeram um estudo baseado em relato de caso do tratamento de osteonecrose dos maxilares com ozonioterapia. A osteorradionecrose dos maxilares é uma das complicações mais severas em pacientes após serem submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Cerca de 90% dos casos ocorrem em mandíbula. O ozônio é uma molécula triatômica, constituída por 3 átomos de oxigênio (O₃). É uma estrutura instável, de composição de oxigênio molecular(O₂), e um oxigênio atômico, que é altamente reativo. A ozonioterapia vai estimular o reparo e a cicatrização, é um bactericida, estimula circulação, é fungicida e virustático. É uma terapia econômica e com redução de custo no tratamento médico. O protocolo varia de paciente para paciente de acordo com a necessidade de cada um. Trata-se de um óleo ozonizado colocado em uma placa de silicone aumentando o tempo de exposição na área necrosada do paciente com osteorradionecrose. Foi concluído que a ozonioterapia é uma terapêutica muito eficaz no tratamento de necroses ósseas dos maxilares.

Pedrozo et al., em 2018, realizam uma revisão de literatura com o objetivo de mostrar o uso da Oxigenoterapia Hiperbárica como tratamento adjuvante frente às complicações da radioterapia em pacientes oncológicos, os artigos selecionados foram dos anos 2002 a 2017, levando os autores a concluir que a Oxigenoterapia hiperbárica é uma terapêutica muito eficaz, ela é capaz de proporcionar uma qualidade de vida aos pacientes que realizam a radioterapia e obtiveram como complicação a osteorradionecrose.

4 DISCUSSÃO

A American Cancer Society (ACS) define o câncer como um grupo de doenças representadas pela multiplicação desordenada de células defeituosas ou atípicas, que não conseguem ser rastreadas pelo sistema imunológico. Estima-se que em 2020 o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões; em vista disso muitas pessoas irão passar por procedimentos como quimioterapia, radioterapia e cirurgia, o que aumenta as chances de o Cirurgião-dentista atender pacientes que estejam em tratamento oncológico ou que vão entrar em tratamento. Assim, é obrigação desse profissional saber evitar e tratar possíveis sequelas desses tratamentos antineoplásicos que irão atingir região de cabeça e pescoço.

Segundo Grimaldi et al. (2005), uma das piores sequelas do tratamento é a osteorradionecrose, a qual é causada pela radiação acima de 6000 Centigray, sofrida por células adjacentes saudáveis do nosso corpo. A radiação reduz o potencial de vascularização dos tecidos. As consequentes condições de hipovascularização e hipóxia colocam em risco a atividade celular, formação de colágeno e capacidade curativa de ferida. Com os vasos alterados, o fluxo sanguíneo diminui, bem como os nutrientes e as células de defesa. Sem nutrientes e sem defesa toda a estrutura dos ossos maxilar e mandibular sofre degeneração. Outros efeitos da radiação incluem diminuição da atividade osteoblástica e osteocística, fibrose dos espaços medulares, e fibrose periosteal.

Clinicamente a Osteorradionecrose pode se apresentar como dor, exposição óssea, fistula intraóssea e extraóssea, dificuldades mastigatórias,

trismo, fraturas patológicas e drenagem de secreção purulenta. (MONTEIRO et al., 2005; GRIMALDI et al., 2005).

Pereira et al., 2007 dizem que a osteorradionecrose se apresenta como osso exposto e desvitalizado, sem cicatrização da pele ou mucosa.

Kreisner et al., 2005 acrescentam que a osteorradionecrose é mais comum em mandíbula por sua pobre vascularização no tecido ósseo.

Monteiro et al., 2005 afirmam que dentro da osteorradionecrose existem algumas classificações, porém não há consenso quanto à classificação mais adequada da doença. Por exemplo, Notani et al. propuseram uma classificação baseada na localização óssea da osteorradionecrose; já Store et al. classificam pelo grau de acometimento de mucosa e de osso, com ou sem exposição cutânea; e Epstein et al. classificam a osteorradionecrose pelo seu estado crônico ou agudo.

Segundo Grimaldi et al., 2005, Kreisner et al., 2005, Conduto et al., 2009, a osteorradionecrose pode se desenvolver logo no primeiro ano após a radioterapia ou ficar em latência por anos e vir aparecer quando o tecido ósseo entrar em contato com o meio bucal séptico, em casos como de infecções dentárias, extrações dentárias e feridas gengival de origem protética.

Uma das formas de tratamento proposta por Grimaldi et al., 2005 foi o debridamento e limpeza da ferida cirúrgica com soluções antimicrobianas, antibioticoterapia, sequestrectomia e em casos refratários a indicação de oxigenação hiperbárica.

A oxigenação hiperbárica é o emprego de oxigênio sob alta pressão atmosférica, aumentando a oxigenação, vascularização e a capacidade de

proliferação das células conseguindo assim o reparo ósseo, sendo um bactericida e quando associado a antibioticoterapia evitam um possível quadro infeccioso (MORAIS et al., 2008).

Okuyama em 2009 ressalta que a oxigenoterapia hiperbárica tem algumas contra indicações absolutas, uma delas é o paciente em vigência de quimioterapia antineoplásica, pois poderá facilitar a proliferação celular.

A oxigenoterapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica na qual o paciente vai inalar oxigênio puro, dentro de uma câmara hiperbárica, submetido a uma pressão superior à da atmosfera medida ao nível do mar, aumentando a atividade de oxigênio no sangue (ZANETIN et al., 2013).

Martins Junior et al., em 2008 priorizaram a oxigenoterapia hiperbárica nos estágios que se encontram exposição óssea seguindo o protocolo de Marx, associando ao debridamento cirúrgico, remoção do elemento dentário, mandibulectomia regional total de acordo com a evolução de cada caso.

Grimaldi et al., 2005, Kreisner et al., 2005, Monteiro et al., 2005 e Salazar et al., 2008, Pedrozo et al., 2018, concordam que a oxigenoterapia hiperbárica deve ser realizada como tratamento coadjuvante à procedimentos cirúrgicos.

Monteiro et al., em 2005 ainda citaram 3 tipos de classificações de tratamento sendo conservador (envolve irrigação, antibióticoterapia, curetagem da lesão, eliminação de hábitos nocivos, podendo estar associado ou não com a oxigenoterapia hiperbárica); cirurgia simples: (osteotomia do tecido afetado ou ressecção mandibular marginal); cirurgia radical: (mandibulectomia segmentada associada a reconstrução e ao enxerto ósseo).

Kreisner et al., 2005 afirmaram que pacientes com menor comprometimento sistêmico pode ser utilizado o emprego da antibioticoterapia e procedimentos cirúrgicos quando o comprometimento sistêmico for maior. E acrescentaram o uso do laser como coadjuvante ao tratamento pois melhora o fluxo sanguíneo da área irradiada e ajuda na cicatrização e no alívio da dor.

A terapia com Laser de Baixa Potência é uma forma de tratamento significativa colaborando para a melhora na qualidade de vida do paciente. (AMORIM, 2016).

Santos et al., 2015 sugeriram uma aplicação diária com dose de 4 J/cm², comprimento de onda de 680 e 835 vermelho e infravermelho respectivamente.

Almeida et al., 2010, Almeida et al., 2012, Amorim 2016, Pinto et al., 2017, priorizaram em casos iniciais de osteorradionecrose o tratamento com irrigação com Gluconato de clorexidina (0,12 %).

Conduto et al., em 2009 priorizaram o uso de antibioticoterapia e drogas antifibróticas usadas em casos iniciais da osteorradionecrose, e em casos mais avançados um tratamento mais invasivo incluindo cirurgia e reconstrução.

David et al., 2016, Pinto 2017, apresentaram uma nova forma de tratamento chamado Pentoclo, que é uma associação de medicamentos com Pentoxifilina e Tocoferol (que fazem vasodilatação, tem ação antiinflamatória, estimulam a proliferação de fibroblastos e a formação de matriz extracelular ,favorecendo o processo de cicatrização), e o clorodronato (que diferente dos outros bisfosfonatos, ativa as células osteoblasticas).

Braga et al., 2017, Dutra et al., 2017 destacaram como uma nova opção de tratamento a Ozonioterapia, a qual vai estimular o reparo e a cicatrização,

sendo: bactericida, estimula a circulação, fungicida e virustático. É uma terapia econômica e com redução de custo em tratamento médico. O protocolo varia de paciente para paciente de acordo com a necessidade de cada um.

Todos os autores concordam que a prevenção é o melhor caminho para evitar as chances de desenvolver a osteorradição, Santos et al., 2013 enfatizaram que o paciente oncológico deve receber atenção especial na orientação de higiene, profilaxia dentária e fluoroterapia, para manter os dentes íntegros sem necessidade de intervenção cirúrgica durante ou após o tratamento antineoplásico.

5 CONCLUSÕES

- A osteorradionecrose é uma complicação que acomete pacientes que sofreram radioterapia em regiões que envolvem ossos.
- Para o cirurgião-dentista, interessam as osteorradionecroses que se apresentam em cabeça e pescoço.
- Os pacientes devem receber tratamento odontológico prévio à radioterapia, no sentido de remover possíveis focos infecciosos.
- Os autores que embasaram este trabalho sugerem que o tratamento mais eficiente para esta patologia é a oxigenoterapia hiperbárica.
- Podem ainda serem utilizados como forma de tratamento a irrigação com gluconato de clorexidina 0,12%, a ozonioterapia, o Pentoclo, os antibióticos e, em casos extremos, a ressecção cirúrgica.
- Todos os autores concordam que a prevenção é o melhor caminho para evitar as chances de desenvolver a osteorradionecrose.

6 REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). Câncer reference information. [acesso em 25 maio 2019]. Disponível em:

www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=60.

Grimaldi N, Sarmiento V, Provedel L, Almeida D de, Cunha S da. Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51:(4),319-324.

Kreisner PE, Oliveira MG de, Weismann R. Osteorradionecrose. *Revista de literatura* 2005; 10: (n2),93-96.

Monteiro L, Barreira E, Medeiros L. Osteorradionecrose dos Maxilares. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2005;46:49-62.

Pereira ACL, Kreisner PE, Dewiette FG, Paulisch ES da, Oliveira MG de. Osteorradionecrose em mandíbula. *Rev. Ciênc. Med.* 2007; Campinas, SP,16:(4-6),251-256.

Salazar M, Victorino FR, Paranhos LR, Ricci ID, Gaeti WP, Caçador NP. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião-dentista. *Revista Odonto* 2008 ; 31:62-68.

Martins Junior C, Hilgenberg A, Keim FS. Abordagem de Pacientes Portadores de Osteoradionecrose Mandibular após Radioterapia de Cabeça e Pescoço. *Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol* 2008;12:2; 239-245.

Morais HHA de, Vasconcelos BC do E, Vasconcelos RJ de H, Caubi AF, Carvalho RWF de. Oxigenoterapia hiperbárica na abordagem cirúrgica de paciente irradiado. *RGO, Porto Alegre* 2008; 56:2;207-212.

Okuyama, R.P. Avaliação do tratamento da osteorradionecrose pela oxigênio-terapia hiperbárica. 2009. 18 f. [Trabalho de Conclusão de Curso] Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

Conduta JL, Aldunate B, Coltro PS, Busnardo FF, Ferreira MC. Osteorradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2010; 25:(2), 381-7.

Almeida FCS de, Cazal C, Araujo ME, Silva DP. Diagnóstico Precoce, Tratamento Conservador e Remissão Completa de Osteorradionecrose de Mandíbula - Relato de Caso. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:149-153.

Almeida FCS de, Cazal C, Araujo ME de, Brandão T, Vaccarezza G F, Silva D P da. Tratamento conservador de osteorradionecrose de Mandíbula: Equidade e racionalização de recursos. *Revista Brasileira de ciência da saúde* 2012;16:1,63-70.

Santos CC dos, Noro GA, Caputo BV, Souza R C de, Andrade DMR de, Gionavi EM. Condutas práticas e efetivas recomendadas ao cirurgião dentista no tratamento pré, trans e pós do câncer bucal. *J Health Sci Inst.* 2013; 31:4, 368-372.

Zanetin VP, Franzi SA. A oxigenioterapia hiperbárica no tratamento da osteorradição de mandíbula em pacientes com carcinoma epidermoide avançado de boca. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço* 2013; 42: 2, 118-123.

Santos DS, Magro AKD, Giacobbo J, Lauxen JR, Magro ED. Osteorradição em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. *RFO, Passo Fundo* 2015 ;20: 2, 232-237.

Amorim DW. Manejo de osteorradição em pacientes oncológicos. [Trabalho de graduação], Porto Velho, 2016.

David EF, Ribeiro CA, Macedo DR, Florentino ACA, Guedes CCFV do. Manejo terapêutico e preventivo da osteorradição: Revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira da Odontologia* 2016 ;73:3,150-156.

Pinto RFS, Abordagens terapêuticas na osteorradição dos maxilares [tese de mestrado].Mestrado integrado em medicina dentaria ,Porto ,2017.

Braga GM, Maciel AP, Martins LJO, Maluf G, Santos PS da S. Ozonioterapia para osteorradição da mandíbula. *Journal of Applied Oral Science* 2017;25 :111.

Dutra FL, Candido M dos S, Sousa AAC de, Jing JZ, Corteletti CM, Moreira LC, Figueiredo ARC, Anjos VMD dos, Macedo SB. Ozonioterapia como tratamento para osteonecrose dos maxilares. Mostra de estágios da faculdade de saúde da UnB, Brasil. [acesso em 12 Abr 2019]. Disponível em: <http://conferencias.unb.br/index.php/mostradeestagiosFSUnB/mostradeestagiosFSUn6/paper/view/7740>.

Pedrozo AD, Rosa JR da S, Alves GR. O uso da oxigenioterapia hiperbárica como tratamento adjuvante as complicações decorrentes da radioterapia : uma revisão de literatura. *Revista Científica FacMais* 2018; XIV: 3; 2238- 8427.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial desta obra, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cinthia Fidelis
Priscilla Beltran

Taubaté, junho de 2019