

Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura

Dental care in prevention and treatment of osteoradionecrosis: literature review

Natália Grimaldi,¹ Viviane Sarmiento,² Leonardo Provedel,³ Darcy de Almeida,⁴ Samantha da Cunha⁴

Resumo

A osteorradionecrose é uma séria complicação da radioterapia de cabeça e pescoço. Este artigo destaca a sua fisiopatologia, os seus principais fatores predisponentes e as suas características clínicas e radiográficas, além de discutir formas de prevenir sua ocorrência. Aborda, ainda, os tratamentos tradicionais da osteorradionecrose e as perspectivas futuras, enfatizando a importância da participação do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar oncológica.

Palavras-chave: Osteorradionecrose; Radioterapia; Efeitos adversos; Neoplasias bucais.

Abstract

Osteoradionecrosis is a serious complication resulting of head and neck radiotherapy. This article focus on its physiopathology, main predisposing factors, clinical and radiographic characteristics, besides the discussion on how to prevent it. In addition, it highlights the osteoradionecrosis traditional treatments and future perspectives, on the matter emphasizing the importance of the participation of the dentist in the multidisciplinary oncologic team.

Key words: Osteoradionecrosis; Radiotherapy; Adverse effects; Mouth neoplasms.

¹ Graduanda da Faculdade de Odontologia da UFBA, aluna integrante do CIPOV (Centro de Estudo e Pesquisa Odontológica de Vitória)

² Doutora em Estomatologia (PUCRS), Coordenadora do CEPOV, Professora adjunta (UBA, UEFS)

³ Mestre em Clínica Odontológica (UFBA), Especialista em Implantodontia (UFBA), Coordenador do CEPOV

⁴ Doutoranda em Laser em Odontologia (UFPB/UFBA)

Endereço para correspondência: R. Reitor Macedo Costa, 113 - Ed. Bouganville, 1.003 A - 41815-150 - Salvador - BA

INTRODUÇÃO

Os carcinomas de cabeça e pescoço correspondem a 10% dos tumores malignos e daqueles, aproximadamente, 40% se manifestam na boca, sendo 90% o carcinoma espinocelular.¹ No Brasil, estima-se para o ano de 2005, que o câncer de boca seja o 8º mais freqüente entre os homens (com 9.985 novos casos) e o 9º entre as mulheres (com 3.895 novos casos).²

Os métodos tradicionais de tratamento oncológico são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.³ O tratamento a ser instituído estará na dependência da localização, do grau de malignidade, do estadiamento clínico do tumor e da condição de saúde do indivíduo. Nas neoplasias em fase inicial ou intermediária, a realização de uma cirurgia local com margem de segurança ou a radioterapia exclusiva costuma proporcionar um bom prognóstico. Já nos casos nos quais a lesão está mais avançada e disseminada o mais indicado é a associação de terapias.¹ Em se tratando de câncer de boca, a cirurgia para remoção do tumor é o tratamento de escolha, associada ou não à radioterapia, dependendo do caso.³ A radioterapia pode ser indicada no pós-operatório ou pré-operatório visando a diminuição do volume do tumor ou melhora dos sintomas do paciente.⁴

A radioterapia se constitui numa arma eficaz contra o câncer bucal sendo um tratamento loco-regional, porém, adversamente causa alterações visíveis nos tecidos adjacentes às áreas irradiadas, sendo necessário, previamente à radioterapia, alguns cuidados preventivos para minimizar esses efeitos.⁴ A radiação destrói grande quantidade de células neoplásicas e, infelizmente, as células sadias adjacentes também são afetadas, por danificar material nuclear celular, essencial à reprodução e manutenção da estabilidade da célula.⁵ As estruturas intranucleares e os tecidos com maior capacidade de renovação celular são os mais afetados. Cada agressão provoca a perda gradual e cumulativa da capacidade proliferativa da célula.³ Dessa maneira, a dose de radiação necessária para o tratamento, muitas vezes, é limitada pela tolerância dos tecidos normais incluídos nos campos irradiados. As doses de radiação empregadas para o tratamento dos tumores malignos de cabeça e pescoço podem chegar a 7.000 centigrays (cGy).⁶

Dentre os efeitos secundários da radioterapia estão xerostomia, cáries, mucosite, osteorradionecrose (ORN),^{4,5,7,8} disfagia, perda ou alteração do paladar,^{5,7,8} infecções oportunistas, periodontite^{4,8} e trismo.⁸ Este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão de literatura, discutir a prevenção e o tratamento da ORN.

RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO

A dose de radiação administrada em cabeça e pescoço é variada e expressa em cGy, sendo que a unidade de padronização internacional Gray equivale a 100 rad.⁹ As lesões teciduais vão depender da dose total de radioterapia, dose efetiva biológica, tamanho do campo irradiado, do número e intervalo entre as sessões, fracionamento da dose e agressão cirúrgica e/ou traumática ao tecido irradiado. Os casos severos de destruição tecidual, geralmente, estão associados a doses maiores que 7.000 cGy, embora 6.000 cGy possam resultar em ORN na mandíbula.^{10,11}

Existem duas formas básicas de aplicação de radioterapia: teleterapia e braquiterapia. A escolha da radioterapia depende do tipo de câncer e da profundidade em que se encontra o tumor. Na teleterapia, a fonte de radiação é emitida pelo equipamento a uma distância variável de 80 a 100cm da pele do paciente e é dirigida ao tumor. Os principais aparelhos são os aceleradores lineares e os aparelhos de telecobaltoterapia. Na braquiterapia, o isótopo radioativo emissor de raios gama é colocado em contato direto com o tumor, sendo, muitas vezes, intracavitário ou intersticial. Essa forma de tratamento é mais utilizada em tumores que ficam localizados em regiões onde são mais acessíveis ao médico terapeuta, como por exemplo: tumores localizados em colo de útero, na boca, brônquios e esôfago. A braquiterapia tem a vantagem de irradiar o tumor com doses altas, dando proteção aos órgãos e estruturas que o envolvem. Essa forma de tratamento vem se desenvolvendo na última década com a utilização de sistemas de alta tecnologia, que visam diminuir o tempo de exposição. Isto torna o tratamento mais prático, rápido, eficiente e aumenta o número de situações clínicas para seu emprego.¹²

A radiação externa ou teleterapia é uma modalidade importante no tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço. Esses tratamentos possuem efeitos adversos nos tecidos ósseos regionais, incluindo uma diminuição da capacidade de cicatrização de fraturas ósseas e ORN.¹³

INCIDÊNCIA DA OSTEORADIONECROSE

A ORN é uma das mais severas e sérias complicações bucais do tratamento radioterápico do câncer da cabeça e pescoço. Alguns autores¹⁴ afirmam que, apesar da melhoria nos cuidados bucais realizados antes da radioterapia, a incidência de ORN não diminuiu significativamente nos últimos anos, tendo ao contrário aumentado entre 1% a 30%. Outros autores,¹⁵

entretanto, relataram que nos últimos anos a introdução de medidas de higiene bucal preventiva e avaliações dentárias meticulosas antes e depois de irradiação, melhoria das técnicas de radioterapia, estabelecimento de um diagnóstico fidedigno e melhores procedimentos terapêuticos resultaram em uma incidência diminuída de ORN.¹⁵ A incidência de ORN mandibular em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com irradiação radical ou complementar pós-operatória tem variado grandemente na literatura, indo de 0,4% a 56%.¹⁵

FISIOPATOLOGIA DA OSTEORRADIONECROSE

ORN é uma necrose isquêmica do osso. No momento do diagnóstico, pode envolver o osso tanto superficialmente como profundamente. Além disso, pode ser um processo lentamente progressivo ou de evolução rápida, eventualmente, levando a uma fratura patológica.¹⁶

A radiação reduz o potencial de vascularização dos tecidos. As conseqüentes condições hipovascular e hipóxica colocam em risco a atividade celular, formação de colágeno e capacidade curativa de ferida.¹⁵ 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.⁴ Outros efeitos da radiação incluem diminuição da atividade osteoblástica e osteocística, fibrose dos espaços medulares, e fibrose periosteal.¹⁷

Em 1983, Marx discutiu a fisiopatologia de ORN. Em seu estudo, esse pesquisador sugeriu uma seqüência na formação e manutenção de ORN. Sua seqüência incluiu (1) radiação, (2) tecido hipóxico-hipocelular-hipovascular, (3) colapso tecidual, e (4) ferida crônica que não cicatriza, na qual demandas de energia, oxigênio e de metabólicos excedem o suprimento.¹⁸

A ORN se manifesta de forma precoce ou tardia, tendo uma evolução benigna e limitada ou grave e extensa. As perturbações do metabolismo e da atividade celular, causadas pela irradiação do tecido ósseo, ficam latentes e assintomáticas até se revelarem posteriormente (às vezes muitos anos depois do fim da irradiação) quando o tecido ósseo entra em contato com o meio bucal séptico: infecção dentária periapical ou periodontal, extração dentária, biópsia expondo o tecido ósseo ou ferida gengival de origem protética.¹⁹ Embora a ORN ocorra, tipicamente, nos primeiros três anos depois da radioterapia, os pacientes, provavelmente, permanecem em risco por tempo indefinido.¹⁵

A ORN é uma das seqüelas mais preocupantes pela sua complexidade de tratamento e por suas complicações.⁴ Este processo é, geralmente, associado com sinais e

sintomas como fistulas intrabucal ou extrabucal, trismo, dor, dificuldades mastigatórias,^{4,14} fratura patológica, infecção local e drenagem de secreção purulenta.⁴

Sinais radiográficos incluem diminuição da densidade óssea com fraturas, destruição da cortical e perda da trabeculado na porção esponjosa. Histologicamente, ORN é caracterizada por destruição de osteócitos, ausência de osteoblastos de osso marginal e a falta de novo osteóide.¹⁵ Achados histológicos incluem endoarterites, hiperemia, hialinização, perda celular, hipovascularização, trombose e fibrose.¹⁴

FATORES PREDISPONENTES DA OSTEORRADIONECROSE

Os fatores predisponentes comumente relacionados à ORN da mandíbula incluem higiene bucal pobre, doença periodontal, abscesso dento-alveolar, cáries extensas, local anatômico do tumor, doses crescentes de radioterapia, e cirurgia dentoalveolar durante a radioterapia ou no período pós-operatório.²⁰ Hábitos que irritam a mucosa bucal, tais como uso de álcool e tabaco, podem, também, aumentar o risco de ORN. Estimulação traumática como extração dentária ou irritação por prótese resultando em exposição óssea podem, também, aumentar o risco à doença.³ Assim indivíduos desdentados estão ainda em risco em desenvolver ORN, embora este risco seja, significativamente, menor do que o de indivíduos dentados.^{21,22}

A destruição do periodonto, também, pode levar a necrose do alvéolo, e esta necrose pode dar início a um quadro de ORN.⁴ Há relatos na literatura creditando à doença periodontal o fator dentário mais importante no desencadeamento da ORN.⁷ Um aumento na incidência de ORN foi igualmente associado com cáries dentárias no campo irradiado.²³

Muitos autores consideram a remoção de dentes com problemas, especialmente no período pós-irradiação, o fator de risco principal no desenvolvimento de ORN. Foi enfatizado quão crítico o papel do cirurgião-dentista é em remover esses dentes para minimizar a incidência de ORN.¹⁶ Embora a maioria dos autores concorde que a ORN é precipitada por um evento traumático, é geralmente aceito que algumas formas aparecem sem traumatismo.¹⁹ Diversos autores concordam que a mandíbula é mais afetada que a maxila,^{1,4,8,16,17,19,22,24,25} não apenas porque a maxila tem uma maior vascularização, mas também porque a mandíbula tem mais osso compacto (com teor de minerais superior), capaz de gerar um aumento da dispersão eletrônica, e conseqüentemente, aumentar a dose de radiação absorvida.¹⁹

Um estudo analisou um grupo de oitenta pacientes com ORN, no qual mais da metade dos casos foram iniciados após exodontias, e um terço dos casos ocorreu espontaneamente. A doença se desenvolveu nos primeiros três anos em 74% dos casos. Nesse estudo, também, foi constatado que a ORN teve predileção pela região molar da mandíbula e em, praticamente, todos os pacientes, com exceção de um, a ORN foi encontrada no mesmo local da irradiação.²⁶

Vários fatores, alguns mais significantes que outros, estão relacionados com o desenvolvimento de ORN, com dose de radiação contribuindo mais que qualquer outro fator singular.²¹ A maioria dos autores concorda que altas doses de radiação representam riscos para desenvolvimento de ORN,^{3,16,27} ou seja, doses superiores a 5000 ou 6000 cGy.³ A maioria dos casos de ORN ocorre em um nível acima das doses terapêuticas, embora em poucos casos desenvolva depois de doses menores de radiação.¹⁶

Estudos realizados analisando a distribuição de dose mandibular nos indivíduos submetidos à radioterapia curativa para carcinoma de células escamosas da orofaringe tiveram como resultado doses altas para as regiões retromolar, ramos e região de molares da mandíbula. Doses mais baixas são absorvidas nos côndilos e sínfise mentoniana.²⁷

A tendência é que o indivíduo sob tratamento para o câncer tenha suas condições bucais sempre pioradas. No início, a mucosa se inflama, o que é agravado pela hipossalivação.³ A xerostomia facilita a proliferação de *Lactobacillus sp* e dos *S. mutans*, por impedir a capacidade tampão da saliva. A dificuldade de produção de saliva leva o indivíduo a uma mudança de hábito alimentar. Em geral a alimentação passa a ser pastosa e rica em carboidratos.⁴ Como o indivíduo não consegue higienizar corretamente a boca devido à dor intensa, forma-se um ciclo vicioso muito difícil de ser quebrado. Com tudo isso, além da perda do paladar, o indivíduo não consegue e nem tem vontade de se alimentar, ficando cada vez mais debilitado. Estes fatores proporcionam um meio ideal para o desenvolvimento de cárie e doença periodontal, predispondo à ORN.³

TRATAMENTO DA OSTEORRADIONECRESE

O tratamento da ORN, ainda, é um desafio para o clínico. Atualmente, parece consenso que a ORN deve ser manipulada, inicialmente, de maneira conservadora, por intermédio de debridamento e limpeza da ferida cirúrgica com soluções antimicrobianas, por antibioticoterapia e cirurgias de pequeno porte (seqüestrectomia). Em casos refratários ao tratamento

conservador, deve-se indicar a terapia de oxigenação hiperbárica (HBO), ou seja, emprego de oxigênio sob alta pressão atmosférica,⁴ associada ou não à cirurgia.⁵ O oxigênio administrado em doses e pressão controladas, promove, em última instância, aumento de tensão de oxigênio na área comprometida,⁵ neoformação vascular, aumento do número de células,^{4,5} aumento da atividade celular, é bacteriostático e bactericida e aumenta a colagenase.⁴ Esse conjunto proporciona meio adequado para que ocorra a cicatrização dos tecidos lesados pela radiação.⁵ Em um estudo não-cego, trinta tratamentos com HBO demonstraram maior efetividade na prevenção da ORN, do que a penicilina em outros trinta e sete pacientes, previamente irradiados.²⁸ A cirurgia é reservada para ORN persistente e inclui ressecção radical da lesão (seqüestrectomia, hemimandibulectomia etc.) com reconstrução.¹⁵

Técnicas alternativas de tratamento para a ORN têm sido estudadas. As BMPs são proteínas morfogênicas que induzem a diferenciação óssea. Um estudo avaliou o potencial das BMPs na capacidade de formação óssea em animais previamente irradiados. Os autores concluíram que o BMP-2 induz a regeneração óssea e tem excelentes aplicações em cirurgias reconstrutivas maxilo-faciais após a radioterapia.²⁹

Nos últimos anos, a luz laser tem sido utilizada e testada no tratamento de diversas lesões. Resultados favoráveis têm sido encontrados no tecido ósseo, seja na reparação de fraturas ósseas,³⁰ na neoformação óssea,^{31,32} ou com comprovado efeito bio-estimulador nos osteoblastos³³ e de bio-modulação de células mesenquimais não diferenciadas em osteoblastos e osteócitos.³⁴ Sua aplicação no tratamento da ORN, ainda, carece de estudos.

CONDUTA DO CIRURGIÃO-DENTISTA

Sabendo-se que os efeitos secundários advindos da radioterapia são muito prejudiciais ao indivíduo, o cirurgião-dentista tem a função de minimizar, ou até mesmo, evitar esses efeitos proporcionando uma melhor qualidade de vida para esse indivíduo.⁵ Uma adequação do meio bucal é necessária antes da radioterapia.¹⁹ Assim, os programas preventivos devem começar antes do início da radioterapia.¹ A parte clínica do tratamento odontológico deve ser o mais rápido possível, pois não convém adiar o tratamento oncológico.³ Devem ser removidos dentes com grande destruição por cárie, doença periodontal,^{3,5} dentes deciduos com risólise fisiológica,²⁰ dentes com comprometimento pulpar, lesões periapicais extensas, restos radiculares, dentes

impactados parcialmente e dentes próximos ao tumor.⁵ Dentes desvitalizados sem lesão periapical podem ser tratados endodonticamente. Em molares inferiores, apicectomias com obturação retrógrada são indicadas, por causa do alto índice de ORN nesta região e problemas freqüentes com tratamento endodôntico em dentes multirradiculares. Dentes com granulomas periapicais devem ser tratados com apicectomias.⁵ Devem ser realizados raspagem e alisamento coronaradicular,^{3,5} as restaurações e próteses devem ser polidas de maneira que não fiquem superfícies rugosas na boca, as quais poderiam traumatizar a mucosa inflamada.³ Restaurações em excesso devem ser eliminadas, para que se removam fatores de retenção de placa.⁵ As cáries são removidas^{3,5} e restaurações defeituosas substituídas.⁵

Para evitar a cárie o paciente deve realizar aplicações tópicas de flúor em gel a 1%, em moldeiras próprias, além de bochechos diários com flúor por toda a vida. Para evitar infecções oportunistas, inclusive candidíase, o paciente deve fazer bochechos diários com digluconato de clorexidina 0,2% ou 0,1% em solução aquosa, de acordo com a tolerância do paciente, por tempo determinado.³ Quando forem necessárias exodontias, durante a radioterapia, recomenda-se a utilização de HBO,^{3,4} com o objetivo de melhorar a vascularização do tecido e sua capacidade de regeneração.³ Qualquer programa odontológico deve ser voltado, principalmente, à educação e à conscientização do paciente em relação à saúde bucal.³

CONCLUSÃO

A ORN é um dos piores efeitos secundários da radioterapia na região de cabeça e pescoço, devendo o cirurgião-dentista estar atento à prevenção dessa condição. No que diz respeito às seqüelas secundárias ao tratamento contra o câncer, a prevenção ainda é a melhor conduta. Essas medidas podem ser tomadas pelo cirurgião-dentista antes, durante e depois da radioterapia. Ao cirurgião-dentista, como membro da equipe oncológica, cabe preparar o paciente para a radioterapia através de medidas preventivas, com a adequação do meio bucal, acompanhá-lo durante o tratamento e melhorar as condições de higiene bucal do indivíduo após a radioterapia.

REFERÊNCIAS

- Barros L, Fracalossi AC, Lyrio M, Souza L. Câncer de palato: o envolvimento do cirurgião-dentista no preparo para braquiterapia. *Rev Odontol UEFS*. 2002;4(1):71-9.
- Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. [citado em 11 maio 2005]. Disponível em: www.inca.gov.br
- 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.
- de Castro RM, Dezotti M, Azevedo L, Aquilante A, Xavier CR. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev Odontol UNICID*. 2002;14(1):63-74.
- Antônio AM, Maia F, Dias R. Reações adversas da radioterapia: cuidados pré, trans e pós-operatório. *Rev Odontol*. 2001;9(19):12-9.
- Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev APCD*. 2000;54(5):391-6.
- Almeida FCS, Cazal C, Durazzo MD, Ferraz AR, Silva DP. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. *Rev Bras Patol Oral*. 2004;3(2):62-9.
- Curi MM, Dib LL, Kowalski LP, Landman G, Mangini C. Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer: incidence and clinical significance. *Oral Oncol*. 2000;36(3):294-9.
- Fossa B, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002;(28):65-74.
- Thorn J, Hansen H, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;(58):1088-93.
- Marunic M, Bahu S, Aref A. Osteoradionecrosis of the maxillary-orbital complex after neutron beam radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(3):224-8.
- Marx R. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):263-88.
- Maire F, Borowski B, Collangettes D, Farsi F, Guichard M, Gourmet R, et al. Standards, options et recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancerologie. *Bull Cancer*. 1999;86(7-8):640-65.
- Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(2):122-6.
- Schwartz H, Kagan R. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(2):168-71.
- Store G. Dynamic Mr imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Acta Radiol*. 2000;(41):31-7.
- Celik N, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Tsai FC, et al. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(6):1875-81.
- Orbinata K, Ohmori K, Tuchiya K, Nishioka T, Shirato H, Nakamura M. Clinical study of a spacer to help prevent osteoradionecrosis resulting from brachytherapy for tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(2):246-50.

19. Gal T, Munoz-Antonia T, Muro-Cacho C, Klotch D. Radiation effects on osteoblasts in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1124-8.
20. Fossa B, Garibaldi 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.
21. Boyer LK, Ford MB, Judkin AF, Levin B. *Oncologia na clínica geral.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 227-8.
22. Gomes R. *Oncologia básica.* Rio de Janeiro: Revinter; 1997. p. 64-8.
23. Asanami S, Shiba H, Ohtaishi M, Okada Y. The activatory effect of low incident energy He-Ne laser irradiation on hydroxiapatite implants on rabbit mandibulas bone. *Laser Ther.* 1993;5:29-32.
24. Dortbudak O, Haas R, Mailath-Pokorny G. Biostimulation of bone marrow cells with a diode soft laser. *Clin Oral Impl Res.* 2000;11:540-5.
25. Carlson ER, Zak MJ. Osteoradionecrosis and hyperbaric oxygen. *International Congress on Maxillofacial Prosthetics;* 1994. Los Angeles: University of the California; 1994. p. 184-91.
26. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:104-10.
27. Jereczek-Fossa BA, Orecchia AR. Radiotherapy induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(1):65-74.
28. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:49-54.
29. Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics.* 1998;18:1125.
30. Nagasawa A. Application of laser therapy in dentistry. In: Ohshiro T, editor. *Low-reactive laser therapy-practical application.* John Wiley & Sons; 1991. p. 76-85.
31. Thorn JJ, Hansen HS, 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; discussion 1093-5.
32. Trelles MA, Mayoyo E. Bone fracture consolidations faster with low-power laser. *Lasers Surg Med.* 1987;7:36-45.
33. Tuner JL. *The laser therapy handbook.* 2004. chap. 4, p. 129-33.
34. Wurzler KK, De Weese TL, Sebald W, Reddi AH. Radiation-induced impairment of bone healing can be overcome by recombinant human. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;9(2):131-7.