

Osteossarcoma oral: uma revisão da literatura

Oral osteosarcoma: a review of the literature

Osteosarcoma bucal: revisión de la literatura

Recebido: 06/10/2022 | Revisado: 17/10/2022 | Aceitado: 18/10/2022 | Publicado: 23/10/2022

Bárbara Germana Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3224>

Faculdade Patos de Minas, Brasil

E-mail: babigmartins@hotmail.com

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-7537>

Faculdade Patos de Minas, Brasil

E-mail: cizelene@hotmail.com

Resumo

O osteossarcoma é uma neoplasia de origem mesenquimal maligna agressiva, caracterizada pela produção de matriz osteóide e células fusiformes estromais. O presente trabalho realizado na forma de revisão narrativa da literatura tem como objetivo identificar as informações sobre o osteossarcoma oral, enfatizando, também, a importância do diagnóstico precoce da doença feito pelo profissional de saúde, minimizando sua reação recidivante e metastática. Foi realizada uma busca na base de dados Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e Rsd Journal. A literatura investigada mostrou que o osteossarcoma é o tumor maligno primário mais comum do osso, responsável por 20% dos sarcomas, sendo que 5% destes ocorrem na região maxilofacial mais frequentemente na mandíbula. Os principais sinais e sintomas são tumefação, dor, parestesia, mobilidade dentária e limitação funcional. Os fatores etiológicos estão associados a características do paciente como idade e sexo, e também por fatores genéticos e anomalias ósseas pré-existentes. O diagnóstico é obtido através de exames imaginológicos e histopatológicos. O melhor tratamento para o osteossarcoma corresponde em ressecção cirúrgica da lesão minimizando seu comportamento recidivante e metastático. Diante dessa realidade, reafirma-se a importância do conhecimento do dentista sobre a lesão e do diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Osteossarcoma; Maxilares; Neoplasia maligna.

Abstract

Osteosarcoma is an aggressive malignant mesenchymal neoplasm characterized by the production of osteoid matrix and stromal spindle cells. The present work carried out in the form of a narrative review of the literature aims to identify information about oral osteosarcoma, also emphasizing the importance of early diagnosis of the disease made by the health professional, minimizing its recurrence and metastatic reaction. A search was carried out in the Scielo, Lilacs, Google Scholar and Rsd Journal databases. The investigated literature showed that osteosarcoma is the most common primary malignant tumor of the bone, responsible for 20% of sarcomas, with 5% of these occurring in the maxillofacial region, most often in the mandible. The main signs and symptoms are swelling, pain, paresthesia, tooth mobility and functional limitation. Etiological factors are associated with patient characteristics such as age and sex, as well as genetic factors and pre-existing bone anomalies. The diagnosis is obtained through imaging and histopathological examinations. The best treatment for osteosarcoma is surgical resection of the lesion, minimizing its recurrence and metastatic behavior. Given this reality, the importance of the dentist's knowledge of the lesion and early diagnosis is reaffirmed.

Keywords: Osteosarcoma; Jaws; Malignant neoplasm.

Resumen

El osteosarcoma es una neoplasia mesenquimatosa maligna agresiva caracterizada por la producción de matriz osteoide y células fusiformes del estroma. El presente trabajo realizado en forma de revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo identificar información sobre el osteosarcoma bucal, enfatizando además la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad realizado por el profesional de la salud, minimizando su recurrencia y reacción metastática. La búsqueda se realizó en las bases de datos Scielo, Lilacs, Google Scholar y Rsd Journal. La literatura mostró que el osteosarcoma es el tumor maligno primario más común del hueso, responsable del 20% de los sarcomas, con un 5% de estos ocurriendo en la región maxilofacial, con mayor frecuencia en la mandíbula. Los principales signos y síntomas son tumefacción, dolor, parestesias, movilidad dentaria y limitación funcional. Los factores etiológicos están asociados a características del paciente como la edad y el sexo, así como a factores

genéticos y anomalías óseas preexistentes. El diagnóstico se obtiene a través de exámenes de imagen e histopatológicos. El mejor tratamiento del osteosarcoma es la resección quirúrgica de la lesión, minimizando su recurrencia y comportamiento metastásico. Ante esta realidad, se reafirma la importancia del conocimiento de la lesión por parte del odontólogo y su diagnóstico precoz.

Palabras clave: Osteosarcoma; Mandíbulas; Neoplasma maligno.

1. Introdução

O osteossarcoma refere-se a um grupo heterogêneo de neoplasias malignas de células mesenquimais que produz tecido ósseo ou osteóide, que se prolifera por meio do estroma celular. É definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma neoplasia maligna óssea. A maioria dos estudos expõe que a mandíbula é mais comumente presumida do que a maxila, surgindo em regiões de sínfise, ângulo da mandíbula, ramo e na articulação temporomandibular (Gonçalo, et al 2020; Neville, et al 2016; Regezi, et al 2008; Ribeiro, 2010; Soares, et al, 2005; Valente, et al 2011).

Tal neoplasia apresenta-se clinicamente com aumento de volume e dor localizada, tendo como base o diagnóstico radiográfico e histopatológico, decorrente do tratamento envolvendo uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O fator prognóstico mais significativo é a possibilidade de ressecção cirúrgica completa inicial, resultando em uma taxa de sobrevida superior a 80% em comparação a taxa de sobrevida de 25% de cirurgias locais ou conservadoras (Gonçalo, et al 2020; Neville, et al 2016; Regezi, et al 2008).

Estima-se que o pico de maior incidência ocorre no crescimento dos ossos longos na puberdade, sendo a neoplasia mais frequente nesta década de vida. Alguns fatores de risco têm sido correlacionados ao desenvolvimento dos osteossarcomas, como: exposição à radiação, displasia fibrosa, retinoblastomas hereditários, doença óssea de Paget, osteomielite crônica, dentre outros (Neville, et al 2016; Valente, et al 2011).

É um tumor maligno responsável por 20% dos sarcomas, entretanto muitas das vezes sendo ignoto pelos profissionais. Assim, a seguinte questão proposta nesta revisão compreende qual é o diagnóstico e possível tratamento para o osteossarcoma oral? (Regezi, et al 2008; Soares, et al, 2005; Valente, et al 2011)

Nesse sentido, o tema abrangido possui grande relevância para o âmbito profissional, sobretudo aos cirurgiões dentistas, visto que o osteossarcoma oral não possui tanta notabilidade como deveria, tendo em consequência, profissionais de saúde inaptos para diagnosticar e encaminhar para tratamento a neoplasia em questão (Neville, et al 2016).

O objetivo deste trabalho compreende através de uma revisão narrativa de literatura, identificar as informações sobre o osteossarcoma oral, enfatizando, também, a importância do diagnóstico precoce da doença feito pelo profissional de saúde, minimizando sua reação recidivante e metastática (Valente, et al 2011).

2. Metodologia

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura, onde foi realizada uma pesquisa descritiva, com abordagem qualitativa, empregando fonte secundária, sendo o tipo de pesquisa bibliográfica empregada para a realização desta revisão.

Os artigos de revisão narrativa, segundo Bernardo et al (2004) são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual. Não informam as fontes de informação utilizadas, a metodologia para busca das referências, nem os critérios utilizados na avaliação e seleção dos trabalhos.

De acordo com Cervo, Bervian e Silva (2007), a pesquisa descritiva observa, registra, analisa e correlaciona fatos ou fenômenos (variáveis) sem manipulá-los. Procura descobrir, com a maior precisão possível a frequência com que um fenômeno ocorre, sua relação e conexão com outros, suas características.

A abordagem qualitativa, segundo Machado (2021), consiste em examinar evidências baseadas em dados verbais e visuais para entender um assunto, onde os resultados surgem de dados empíricos.

Utilizaram-se as fontes secundárias, que trazem a informação já organizada, facilitando o uso de dados dispersos nas fontes primárias (Cavalcanti, 2016).

Quanto aos meios de pesquisa, se caracteriza como bibliográfica. Segundo Gil (2002), a pesquisa bibliográfica é baseada em material já publicado, desenvolvido principalmente através de livros e artigos científicos.

Foram utilizados artigos científicos sobre o tema publicados no período de 2005 a 2022. A revisão foi realizada através de artigos coletados nas bases de dados da Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e Rsd Journal. Foram inclusos apenas os artigos publicados dentro deste recorte temporal selecionado e disponível nas línguas portuguesa e inglesa. Para a localização dos trabalhos utilizados como base bibliográfica para o desenvolvimento desta revisão, foram realizadas buscas utilizando as expressões Osteossarcoma, Osteossarcoma mandibular e Osteossarcoma oral (Estrela, 2018).

O quadro a seguir (Quadro 1) apresenta o quantitativo de artigos encontrados e selecionados para compor a presente revisão utilizando as expressões mencionadas acima.

Quadro 1 – Quantidade de artigos encontrados e selecionados

Base de dados	Scielo	Lilacs	Google Acadêmico	RSD Journal	Total
Osteossarcoma	72	425	5.120	11	5.628
Osteossarcoma mandibular	4	27	16.800	1	16.832
Osteossarcoma oral	5	19	20.300	1	20.325
Artigos selecionados:					18

Fonte: Autores (2022).

3. Revisão da Literatura

3.1 Predileção e etiologia

O termo osteossarcoma (OS) refere-se a um grupo heterogêneo de tumores malignos que afetam a formação de osso ou tecidos mesenquimais, apresentando evidências de material osteogênico (Feriani, 2020; Ribeiro, 2010; Soares, et al, 2005).

Trata-se de uma neoplasia rara, na qual acomete mais frequentemente a metáfise dos ossos longos. Na região maxilofacial ocorre em aproximadamente 7% dos casos. A maioria dos casos ocorre mais frequentemente na mandíbula do que na maxila, em pacientes na terceira e quarta décadas de vida (Ribeiro, 2010; Soares, et al, 2005).

O osteossarcoma oral difere dos ossos longos, isso porque o osteossarcoma dos ossos longos tende a acometer indivíduos jovens e causar metástase, enquanto os osteossarcomas maxilofaciais tendem a apresentar menor grau de atipia celular e a metástase ocorre na fase mais tardia da doença (Ribeiro, 2010).

Tal neoplasia tem sua etiologia desconhecida, sem fator predisponente específico. Porém há uma grande associação com o estirão de crescimento dos ossos longos ou da atuação de fatores hormonais. Os osteossarcomas surgem em diversas situações, tais como anormalidades ósseas como a doença de Paget, síndrome Li- Fraumeni, displasia fibrosa, retinoblastomas hereditários, dentre outras anomalias. O mecanismo molecular associado ao osteossarcoma pode estar correlacionado a mutações de um ou mais genes, especificamente os genes p53 e retinoblastomas (Rb) que são supressores de tumor, no qual o

gene p53 está mutado em 50% de todos os cânceres e 22% dos osteossarcomas. A síndrome Li- Fraumeni é a condição prototípica deste gene, sendo caracterizada por uma mutação autossômica dominante. Fatores ambientais têm sido sugeridos como carcinogênicos aos osteossarcomas como a radiação ultravioleta e ionizante (Broadhead, 2011; Feriani, 2020; Ghosh, et al, 2010; Regezi, et al 2008; Rezende, 2020; Xin & wei, 2020).

A primeira ligação patogênica entre a exposição à radiação e o osteossarcoma foi observada em mulheres trabalhadoras no galpão da Radium Dial Company, uma empresa de pinturas de relógio fundada ao final da primeira guerra mundial. Tais mulheres aplicavam o elemento químico rádio em relógios para torná-los luminescentes. Em 1922 ocorreu a primeira morte de uma das trabalhadoras por uso de rádio. A morte sucedeu em virtude de uma condição conhecida como radium jaw (“mandíbula de rádio”, em tradução livre), a qual deixa a mandíbula fragilizada devido à penetração do rádio nos ossos, compostos por cálcio, de dentro para fora gerando necrose e câncer no tecido ósseo (Zagà, 2021).

Essa doença afeta mais o sexo masculino, ocorrendo de 1,5 a 2,1 que em mulheres. Ainda não se sabe o motivo da maior incidência advir no gênero masculino, mas pode estar associado a alterações hormonais na puberdade e a um metabolismo celular maior para a formação óssea (osteogênese) nos homens, que em geral tem uma estatura mais alta e um período mais longo de crescimento do esqueleto, aumentando a viabilidade de se ter erros na replicação dos osteoblastos e conseqüentemente o surgimento da neoplasia (Cavalcante, 2021; Gonçalo, et al 2020; Regezi, et al 2008).

3.2 Aspectos clínicos, histológicos e radiográficos

Os osteossarcomas de cabeça e pescoço diferem dos ossos longos, por exibirem características e comportamentos biológicos distintos. As lesões dos ossos gnáticos são classificadas em central, originado da medula óssea; superficial, originado na região justa cortical; e muito raramente a extra esquelética que é proveniente de tecidos moles. Algumas lesões superficiais incluem subtipos como o osteossarcoma parosteal que se apresenta como um nódulo exofítico onde não há elevação do periosteio, osteossarcoma periosteal aparece como uma lesão de base séssil onde há reação periosteal radiograficamente compreensível e o osteossarcoma de alto grau periférico, cuja lesão é extremamente rara (Jesus, 2020).

Os osteossarcomas maxilofaciais, especificamente os que envolvem a mandíbula, surgem com mais frequência no corpo, ângulo, sínfise, ramo e na articulação temporomandibular. Do ponto de vista clínico, ele é definido como uma lesão de crescimento rápido, tábuas corticais obstruídas, conseguinte provocando mobilidade dentária e parestesia. O principal sinal é dor e tumefação da região. Os osteossarcomas da mandíbula têm reação diferente dos outros sítios, com menos metástases, mesmo sendo frequente. Alguns autores relatam edema, dormência e dor intermitente em decorrência de exodontia de terceiros molares que pode estar associado também ao osteossarcoma (Almeida, et al, 2020; Gonçalo, et al 2020; Kalburge, et al, 2017; Regezi, et al 2008).

Histologicamente, é observada uma produção de material osteóide por células mesenquimais malignas, podendo variar de células arredondadas ou fusiformes até células pleomórficas com formatos nucleares e citoplasmáticos. Juntamente ao osteóide, as células neoplásicas podem produzir material condróide e material fibroblástico, sendo subclassificados por muitos patologistas. O tipo osteoblástico se apresenta de formas variadas, com grandes núcleos e desordenados; o tipo condroblástico é observado células binucleadas e com núcleos hipercromáticos e o tipo fibroblástico onde as células tumorais seguem um padrão com núcleos alongados e atípicos. Os osteossarcomas condroblásticos são o tipo mais comum que ocorre nos ossos gnáticos e o fibroblástico o menos comum (Jesus, 2020; Regezi, et al 2008).

Quanto aos aspectos radiográficos, podem apresentar radiopacidades, ou uma lesão radiolúcida com bordas mal definidas e irregulares. Uma aparência radiopaca em raios de sol, causada pela expansão cortical e a reação periosteal, pode ser vista em 25% das lesões mandibulares, mas não é uma característica exclusiva do osteossarcoma, como exemplificado na

figura 1. O espessamento do ligamento periodontal é um aspecto importante para realizar o diagnóstico precoce do osteossarcoma, entretanto, é um achado radiográfico que pode ser associado a outras lesões malignas (Broadhead, 2011; Feriani, 2020; Regezi, et al 2008; Soares, et al, 2005).

Figura 1 – Radiografia oclusal mostrando aspecto de “raios de sol”



Fonte: Soares, et al, (2005).

Nesta Figura 1 segundo Soares, et al (2005) na radiografia oclusal mostra a cortical externa apresentando o padrão de “raios de sol” sendo um achado importante para auxiliar no diagnóstico do osteossarcoma.

3.3 Diagnóstico e tratamento

No que se refere ao diagnóstico, somente radiografias panorâmicas são insuficientes e inconcludentes, sendo necessária a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A tomografia computadorizada é mais sensível que as radiografias simples, e pode contribuir para prover excelente detecção de calcificação do tumor, envolvimento cortical, como extensão intramedular. A ressonância magnética distingue melhor do que a tomografia os limites da lesão, sendo bastante útil para caracterizar a extensão dos tecidos adjacentes, aspecto fundamental para programação cirúrgica. O exame histopatológico deve ser o diagnóstico final, sendo necessário às vezes, a coleta do material em centro cirúrgico (Aires, et al, 2017; Almeida, et al, 2020; Loureiro, et al, 2017; Ribeiro, 2010; Valente, et al 2011).

O fator prognóstico mais significativo é a possibilidade de ressecção cirúrgica completa inicial. Os pacientes com osteossarcomas mandibulares geralmente respondem melhor do que aqueles com osteossarcomas maxilares. De maneira geral, relatam-se taxas de sobrevida maior em cinco anos para osteossarcomas dos ossos gnáticos, resultando em uma taxa de sobrevida superior a 80% quando realizada a cirurgia radical inicial. Outros estudos demonstraram que casos tratados apenas cirurgicamente, descobertos precocemente e que não necessitam de outros tratamentos, apresentaram um percentual de cura de 36,95% (Gomes, et al 2022; Regezi, et al 2008).

O tratamento para o osteossarcoma oral envolve uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A abordagem cirúrgica para tumores de cabeça e pescoço consiste em que uma margem de uma barreira anatômica não envolvida deverá ser incluída na amostra tumoral como parte da ressecção em bloco, pois permite uma melhor inspeção das margens tumorais, aumentando o potencial de cura em longo prazo dos pacientes com sarcomas dos ossos gnáticos (Regezi, et al 2008).

Atualmente se reconhece que a quimioterapia tem um papel significativo em alguns pacientes com este tipo de tumor, geralmente sendo indicadas como tratamento neoadjuvante (pré-operatório) e adjuvante (pós-operatório). O efeito da

quimioterapia neoadjuvante na histologia tumoral foi recentemente estudado em trinta pacientes com osteossarcomas maxilofaciais. Foram classificados como não favoráveis em 73% dos pacientes, onde estes tiveram poucas alterações histológicas. No restante dos pacientes com respostas favoráveis, não apresentaram focos viáveis de células tumorais. Em princípio, a quimioterapia neoadjuvante não aumentou consideravelmente o controle local do tumor, recomendando-se que ela seja administrada em pacientes com osteossarcomas de alto risco. O mesmo estudo indica também que a quimioterapia neoadjuvante deve ser indicada quando houver possibilidade de a ressecção do tumor gerar margens cirúrgicas positivas, devido a um fator significativo de piores taxas de sobrevida com a presença tumoral nas margens cirúrgicas (Jesus, 2020; Regezi, et al 2008).

O papel da quimioterapia adjuvante também é considerável, mas mal definido. Tem sido uma prática comum administrar a quimioterapia adjuvante aos pacientes após a excisão da maior parte dos osteossarcomas de cabeça e pescoço (Regezi, et al 2008).

A maioria dos estudos indica que os sarcomas dos ossos gnáticos não respondem bem à radioterapia. Isto porque as células do osteossarcoma não são facilmente destruídas pela radioterapia, exigindo doses mais altas de radiação, o que pode causar efeitos colaterais indesejados como mucosite, xerostomia, disgeusia, disfagia, dentre outros, os quais podem ser precoces e tardios (Equipe, 2021; Lôbo & Martins, 2009; Regezi, et al 2008;).

De modo geral, estudos demonstram que o tratamento conservador daqueles osteossarcomas com um prognóstico melhor do que os outros irão levar a uma recidiva local e um aumento na predisposição de metástases à distância. Essas duas circunstâncias estão relacionadas à taxa de sobrevida diminuída significativamente, justificando assim, o tratamento cirúrgico radical desde o início (Regezi, et al 2008).

4. Discussão

O osteossarcoma é um tumor maligno primário caracterizado pela produção de matriz osteóide. É uma neoplasia na qual acomete a metáfise dos ossos longos e na região maxilofacial ocorre frequentemente na mandíbula. De acordo com Feriani, et al (2020) os osteossarcomas orais que acometem a mandíbula podem ser primários ou metastáticos, onde os pacientes primários podem apresentar clinicamente dor, edema, parestesia, deformidade facial, dentre outros. Sendo importante o conhecimento do cirurgião dentista.

Segundo Almeida, et al (2020), as causas e comportamentos do osteossarcoma é indeterminado, pois não há modelo experimental para argumentar o mecanismo de desenvolvimento e progressão tumoral. No entanto, as causas relatadas têm sido doenças genéticas, radiação, doença de Paget e displasia fibrosa.

De acordo com Ribeiro, et al (2010), o diagnóstico precoce do osteossarcoma é pouco relatado na literatura. Devido ao seu crescimento rápido, a maioria dos casos é identificada após o surgimento dos primeiros sintomas, no qual o tumor já está bem desenvolvido requerendo intervenção cirúrgica radical e terapias adjuvantes como a quimioterapia.

Feriani, et al (2020) ainda ressaltam a importância dos médicos e dentistas estarem atentos aos sinais e sintomas da doença para proceder rapidamente a biópsia e conceder um diagnóstico correto, para encaminhar o paciente para tratamento, fundamental para um melhor prognóstico.

5. Considerações Finais

O osteossarcoma oral é uma lesão maligna rara e agressiva, de evolução rápida, com propensão à recidiva ou metástase. Os achados imagiológicos são de suma importância para o diagnóstico definitivo assim como o exame histopatológico. O principal tratamento para esta neoplasia é a ressecção cirúrgica completa da lesão, evitando recidivas locais

e consequentemente aumentando a expectativa de vida do paciente.

É de fundamental importância o conhecimento do cirurgião dentista sobre a lesão para o diagnóstico precoce de tal patologia, visando a uma melhor terapêutica e sobrevida do paciente. E como é uma condição mais rara nos maxilares mais estudos sobre o tema são necessários para ajudar os profissionais na identificação e conhecimento sobre a doença e para encaminhar o paciente para o tratamento adequado.

Referências

- Aires, C. C. G., Peixoto, L. D. S. F., de Lima, I. F. M., da Silva, C. P., & Vasconcelos, R. J. D. H. (2020). Atualizações e avanços na etiopatogenia e tratamento dos tumores da articulação temporomandibular. *Research, Society and Development*, 9(10), 1-18.
- Almeida, G. R., Rocha, B. D. C., & Nunes, N. A. (2020). Osteosarcoma of jaw: Diagnosis and treatment challengers. *Revista da Faculdade de Odontologia de Lins*, 30(1-2), 123-132.
- Bernardo, W. M., Nobre, M. R. C., & Jatene, F. B. (2004). A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 50(1), 1-9.
- Broadhead, M. L., Clark, J., Myers, D. E., Dass, C. R., & Choong, P. F. (2011). The molecular pathogenesis of osteosarcoma: a review. *Sarcoma*, 2011, 1-13.
- Cavalcante, I. F. (2021). *Mecanismos genéticos do osteossarcoma para a elucidação de novos alvos terapêuticos*. TCC, Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF.
- Cavalcanti, J. (2016). *Conheça os 3 tipos básicos de fontes de informação para sua pesquisa*. l1nq.com/otu0p
- Cervo, A. L., Bervian, P. A., & Silva, R. (2007). *Metodologia Científica*. (6ª ed) São Paulo: São Paulo, SP: Pearson Prentice Hall.
- Equipe O. (2021). *Novidades no Tratamento do Osteossarcoma*. <https://bityli.com/otXYHcC>
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Feriani, G. G., Venâncio, G. S. B., Falquer, L. V. F., Gomes, A. O. F., Oliveira, S. P., & Buexm, L. A. (2020). Mandibular Postirradiation Osteosarcoma: Clinical Case Report. *J Oral Cancer Res*, 3(2), 40-43.
- Ghosh, S., De, S., Mondal, D., & Sur, P. K. (2010). Osteosarcoma of the mandible-second cancer in a case of Hodgkin's lymphoma post-chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6(3), 336-338.
- Gil, A. C. (2002). *Como elaborar projetos de pesquisa* (4ª ed) São Paulo: São Paulo, SP: Atlas.
- Gomes, A. M., de Lima, T. M. N. R., Bezerra, P. M. M., Serpa, E. B. M., Vieira, T. I., Cavalcanti, Y. W., & Sousa, S.A. (2022). Custo-efetividade de tratamento para o osteossarcoma em pacientes infantojuvenis. *Research, Society and Development*. 11(4), 1-10.
- Gonçalo, R. I. C., Medeiros, C. K. S., Neto, H. P. C., dos Santos, J. L. D. M., Germano, A. R., & Queiroz, L. M. G. (2020). Large-extension osteosarcoma with involvement of multiple maxillofacial structures: a rare case report. *Research, Society and Development*, 9(10), 1-11.
- Jesus, G. S. (2020). *Quimioterapia como tratamento de osteossarcomas maxilofaciais: revisão de literatura*. TCC, Escola Bahiana de Medicina e Saúde, Salvador, BA.
- Kalburge, J. V., Sahuji, S. K., Kalburge, V., & Kini, Y. (2012). Osteosarcoma of Mandible: case report. *J Clin Diagn Res*. 6(9), 1597-1599.
- Lôbo, A. L. G., & Martins, G. B. (2009). Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), 251-255.
- Loureiro, B. M. C., Altemani, J. M. C., Reis, F., & Altemani, A. M. D. A. M. (2017). Osteosarcoma crâniofacial: um enfoque imagenológico. *Revista Brasileira de Odontologia*, 74(2), 176-167.
- Machado, A. (2021). *O que é pesquisa qualitativa? Pesquisa Acadêmica*. L1nq.com/y2Swp
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2016). *Patologia Oral e Maxilofacial* (4ª ed) Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, RJ: Elsevier.
- Regezi, J. A., Ciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2008). *Patologia Oral: correlações clinicopatológicas*. (5ª ed) Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, RJ: Elsevier.
- Rezende, S. R. R. S. (2020). *Osteossarcoma: Levantamento de dados epidemiológicos*. TCC, Universidade de Uberaba, Uberaba, MG.
- Ribeiro, A. L. R., Nobre, R. M., Alves Junior, S. D. M., Souza, P. D. A., Silva Júnior, N. G. D., & Pinheiro, J. D. J. V. (2010). The importance of early diagnosis and an accurate tumoral evaluation in the treatment of mandibular osteosarcoma. *Revista Odonto Ciência*, 25, 319-324.
- Soares, R. C., Soares, A. F., Souza, L. B., dos Santos, A. L., & Pinto, L. P. (2005). Osteossarcoma de mandíbula inicialmente mimetizando lesão do periápice dental: relato de caso. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71, 242-245.

Valente, R., Abreu, T. C. D., & Real, F. H. (2011). Osteossarcoma em mandíbula-relato de caso. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, 11(4), 37-42.

Xin, S., & Wei, G. (2020). Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice. *Journal of Bone Oncology*, 21, 1-8.

Zagà, V., Amram, D. L., Taroni, M., & Cattaruzza, M. S. (2021). When the word “radioactive” was in fashion. The case of the Radium Girls. *Tabaccologia*, 19(4), 15-20.