VANESSA DE ARAÚJO FARIA

**Relação dose-efeito da radioterapia no complexo maxilo-mandibular
achados em radiografia panorâmica**

São Paulo

2019

VANESSA DE ARAÚJO FARIA

**Relação dose-efeito da radioterapia no complexo maxilo-mandibular
achados em radiografia panorâmica**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Diagnóstico Bucal) para obter o título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Plauto Christopher Aranha Watanabe

São Paulo

2019

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

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Faria, Vanessa de Araújo.

Relação dose-efeito da radioterapia no complexo maxilo-mandibular achados em radiografia panorâmica / Vanessa de Araújo Faria ; orientador Plauto Christopher Aranha Watanabe. -- São Paulo, 2019.

85 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Neoplasias. 2. Cabeça. 3. Pescoço. 4. Radioterapia. I. Watanabe, Plauto Christopher Aranha II. Título.

Faria VA. Relação dose-efeito da radioterapia no complexo maxilo-mandibular achados em radiografia panorâmica. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).Emiko Saito Arita

Instituição: FOU SP

Julgamento: APROVADA

Prof(a). Dr(a).Gustavo Viani Arruda

Instituição: FORP

Julgamento: APROVADA

Prof(a). Dr(a).

Instituição: Maria Beatriz Carrazzone Cal Alonso

Julgamento: APROVADA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Vicente de Paulo Faria que sempre lutou para que eu tivesse os melhores estudos, minha mãe Maria Luzia de Araújo Faria que sempre esteve por perto cobrando meus estudos e sendo suporte para as dificuldades, aos meus irmãos por tanto amor e companheirismo, ao Romildo, por sempre ser parceiro e por sempre me aconselhar nos momentos que mais precisei e ao meu orientador Prof. Dr. Plauto que sempre acreditou no meu trabalho.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me ter dado saúde e forças para superar as dificuldades. Aos meus pais amados, pelo amor, paciência, auxílio, incentivo e dedicação durante esta caminhada. Aos meus irmãos, Thiago por sempre estar presente em minha vida e ao meu irmão Rodrigo que me socorreu e me ajudou em cada etapa desse trabalho, sempre com muita dedicação e muito profissionalismo, cada vírgula desse trabalho, tem seu auxílio.

Ao meu namorado Romildo , pela paciência em me auxiliar sempre, e por ter uma palavra amiga, um conselho e uma outra visão das situações, e por me incentivar a continuar sempre.

A Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto por me proporcionar uma belíssima graduação, e por me abrir as portas novamente.

A Faculdade de Odontologia de São Paulo por me dar a oportunidade de realizar um dos meus maiores sonhos, iniciar meus estudos na área acadêmica.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por me proporcionar a realização desse estudo de grande contribuição a todos os pacientes em tratamentos nesse belíssimo e humano hospital.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Plauto Christopher Aranha Watanabe, pela boa vontade, pelos ensinamentos e experiências nessa etapa de minha vida, pela confiança, respeito e dedicação em cada etapa desse trabalho .

Ao Prof. Dr. Gustavo Vianni Arruda, que no momento em que me senti mais perdida, ele sempre esteve presente e disposto a me ajudar de todas as maneiras possíveis, muito obrigada por me dar oportunidade de realizar esse trabalho e de vivenciar essa equipe maravilhosa e dedicada.

A Professora Emiko Saito Arita, que com sua paciência , experiência, me fez aprender muito sobre diagnóstico e pode sempre estar presente nas orientações técnicas, muito obrigada, por sempre estar ali, para me guiar.

Ao Prof Dr. Luis Carlos Pardini por sempre me animar e agitar a realizar belíssimos trabalhos e por me ensinar muito sobre a vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. Arthur Rodriguez Goncalvez Cortes, pela convivência na minha iniciação acadêmica, e por cada ensinamento.

A mestrandia Elza M.C.M.F Santos, por ser sempre parceira de estudo, de vida, por me inspirar a ser tão didática e sempre disposta a ajudar e pelos ensinamentos que levarei por toda a minha vida, por favor, esteja sempre por perto, sua amizade foi essencial nesse processo de aprendizado, obrigada por cada ensinamento.

Ao doutorando Jun Kim, que sempre me mostrou cada passo do meu início no mestrado acadêmico.

A doutoranda Luciana Munhoz , que sempre esteve presente, e sempre com tanto carinho e dedicação, me auxiliou nas dificuldades enfrentadas, me ajudando a dar cada passo por sua vez.

Ao doutorando Eduardo Aoki, sempre disposto a me ajudar com minhas dificuldades em computador, e sempre presente a todo momento.

Ao residente Felipe Teles Arruda, por me ensinar muito sobre medicina, e pela disposição e dedicação em me ajudar a finalizar esse trabalho com tanta dedicação.

A Pos Doc e amiga Aline Barbosa Ribeiro , que com toda a sua experiência e dedicação, me auxiliou em passos importantes desse trabalho.

À Rita de Fatima Approbato, secretária, que com seu carinho, alegria e organização, pode me guiar a encontrar portas para a realização desse trabalho.

A Regiane, secretária do departamento, que com seu lindo e alegre bom dia, todas as manhãs, sempre nos alegrava e fazia nossos dias mais alegres.

A Maria Aparecida Pinto, que com toda sua competência e dedicação , sempre nos orienta a cada passo dentro da faculdade, parabéns pelo belo trabalho.

A Instituição de fomento e pesquisa CAPES pelo suporte financeiro.

Aos Físicos Médicos por me auxiliar intensamente nesse projeto.

E, finalmente, a todos os que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

"Não importa o que aconteça , continue a nadar"

Walters, *Graham*; Procurando Nemo 2003

RESUMO

Faria VA. Relação dose-efeito da radioterapia no complexo maxilo-mandibular achados em radiografia panorâmica [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) apresentam incidência mundial sendo considerado um problema de saúde pública. O diagnóstico tardio dos carcinomas ainda é uma realidade presente, implicando em terapias como a radioterapia (RT). Esta terapia antineoplásica pode causar diversos efeitos colaterais tais como: mucosite, dificuldade de deglutição, alteração ou perda do paladar, xerostomia, trismo, cárie de radiação, osteorradionecrose, alterações do ligamento periodontal e infecções oportunistas. Os efeitos adversos da RT instituída para tratamento de pacientes com CCP, podem interferir significativamente na qualidade de vida desses indivíduos, causando possíveis alterações ósseas e dentais, daqueles que acometem as partes moles. Dentre elas podemos citar as mucosites, hipossialia, agenesia, cáries por radiação, trismo e osteorradionecrose (ORN). Esta última constitui uma complicação grave e de difícil tratamento. O presente estudo objetivou ponderar a relação dose-efeito da radioterapia de cabeça e pescoço, em consideração aos dentes e estruturas ósseas do complexo maxilo – mandibular, avaliando e explorando o impacto do tamanho do tumor, sua distribuição e dosimetria no complexo maxilo mandibular de pacientes submetidos a radioterapia de CCP. A IMRT se mostrou a melhor indicação de tratamento quando comparada a RT, pois reduziu muito os efeitos encontrados nas radiografias, o que mostrou sua baixa toxicidade nos tecidos adjacentes saudáveis. A partir dos resultados obtidos observou-se que a radioterapia pode provocar alterações significativas na estrutura do CMM, ademais da região própria ao tumor, e os médicos oncologistas juntamente com dentistas devem se apoiar na detecção e abordagem dessas sequelas e acompanhamento dos seus tratamentos e prevenções, sendo necessário que os profissionais de odontologia orientem e façam as devidas intervenções para proporcionar melhores condições aos pacientes em tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço. Radiografia panorâmica. Consequências bucais. Radioterapia.

ABSTRACT

Faria, V.A. Dose-effect relationship of radiotherapy in the maxillo-mandibular complex findings in panoramic radiography [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Corrigida.

Head and neck neoplasms present a worldwide incidence and are considered a public health problem. The late diagnosis of carcinomas is still a reality, implicating in therapies such as radiotherapy. This antineoplastic therapy can cause several side effects such as: mucositis, difficulty in swallowing, alteration or loss of taste, xerostomia, trismus, radiation caries, osteoradionecrosis, alterations of the periodontal ligament and opportunistic infections. The adverse effects of radiotherapy instituted for the treatment of patients with cancer of the head and neck region can significantly interfere in the quality of life of these individuals, causing possible bone and dental changes in those that affect the soft parts. Among them we can mention mucositis, hyposialia, agenesis, radiation caries, trismus and osteoradionecrosis (ORN). The latter constitutes a serious complication and is difficult to treat. The present study aims to evaluate the dose-effect relationship of head and neck radiotherapy, considering the teeth and bone structures of the maxillo-mandibular complex, evaluating and exploring the impact of tumor size, its distribution and dosimetry in the mandibular nipple complex of patients submitted to CCP radiotherapy. The IMRT performed a better comparison procedure when compared to what is more difficult to see on radiographs when compared to toxicity in adjacent healthy systems. From the results obtained, the effects of radiotherapy can cause changes in the structure of the CMM, besides being responsible for the tumor, and the oncologists. It is necessary that dental professionals guide and withdraw care for the treatment of head and neck radiotherapy.

Keywords: Head and neck cancer. Panoramic radiography. Oral consequences. Radiotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Distribuição proporcional dos tipos de câncer (INCA)	29
Figura 3.1 - TC planejamento delineando o volume alvo	38
Figura 3.2 - Planejamento das doses/volume sistema UNIQUE	38
Figura 3.3 - Exemplo do planejamento dos campos e isodoses. Dados Técnicos inseridos em um sistema de gerenciamento	39
Figura 3.4 - Conferência de posicionamento através das imagens	39
Figura 3.5 - Entrega da radioterapia ao paciente	40
Figura 3.6 - Alterações apresentadas em crianças que sofreram radioterapia.....	42
Figura 5.1 - Desenho esquemático representando as alterações observadas nas imagens analisadas.....	51
Figura 7.1 - Reabsorção Radicular após RT	60
Figura 7.2 - Cárie de radiação após RT.....	60
Figura 7.3 - Aumento do espaço pericementário após RT	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 7.1 - Classificação do Tumor	57
Tabela 7.2 - Classificação dos linfonodos	58
Tabela 7.3 - Estadiamento Clínico	59
Tabela 7.4 - Doses de Radioterapia e Quimioterapia.....	59
Tabela 7.5 - Teste de Fischer (Etilismo).....	63
Tabela 7.6 - Teste de Fischer (Técnica IMRT)	63
Tabela 7.7 - Resultados dos da dos de dose e alterações.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	câncer de cabeça e pescoço
CD	cirurgião dentista
DNA	ácido desoxirribonucléico
HNSCC	carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço
HPV	vírus do papiloma humano
IMRT	radioterapia por intensidade moderada
ORN	osteorradioneecrose
QT	quimioterapia
RT	radioterapia
TC	tomografia computadorizada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
CEC	Carcinoma espino celular
CBC	Carcinoma basocelular
UICC	União Internacional Contra o Câncer
TNM	Classificação dos Tumores Malignos
3D	Tridimensional
PH	Potencial hidrogeniônico
CD	Cirurgião Dentista
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
USP	Universidade de São Paulo
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
TIFF	Formato de arquivo raster para imagens digitais
CMM	Complexo maxilo mandibular
EMCA	Espessura Cortical Mandibular
ECMM	Espessura Cortical Mandibular da Região do Forâme Mental

LISTA DE SÍMBOLOS

H+	Hidrogênio
OH-	Hidroxila
Gy	Grays
Ca ²⁺	Cálcio
kV	quilovolts
mA	miliamperagem
mm	milímetro
dpi	Pontos por polegada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	Aspectos biológicos da radioterapia	30
2.2	CCP (Câncer de Cabeça e Pescoço)	31
2.3	Complicações bucais	32
2.4	Efeitos colaterais da radioterapia de cabeça e pescoço33	33
3	MODALIDADES DE TRATAMENTO	35
3.1	Radioterapia	35
3.2	TC Planejamento	37
3.3	Manifestações orais da radioterapia	40
3.3.1	Mucosa Oral, Glândulas Salivares, Dentes.....	40
3.3.2	Cáries de Radiação.....	41
3.4	Quimioterapia	44
3.5	Cirurgia	44
3.6	Estadiamento do Tumor	45
4	PROPOSIÇÃO	47
5	MATERIAIS E MÉTODOS	49
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
7	RESULTADOS	55
8	DISCUSSÃO	69
9	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	77
	ANEXO	83

1 INTRODUÇÃO

Câncer é a demoninação dada a um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que atacam tecidos e órgãos, espalhando se para outras regiões do corpo. Atualmente ocorrem mais de oito milhões de casos de câncer no mundo , no qual aproximadamente 212 mil originam se na cavidade bucal. O envelhecimento da população junto da exposição prolongada aos fatores cancerígenos repercute na ocorrência de um número maior de casos de câncer presentes atualmente. O câncer de cabeça e pescoço tem prevalência em homens de meia idade tabagistas e com higiene oral precária (Sera et al., 2013).

O tratamento de escolha para essas neoplasias é a cirurgia, associada ou não à radioterapia. Cirurgia e radioterapia são modalidades de tratamento para a doença localizada ou regional (Mantravadi et al.,1983; Spaulding et al.,1991).

Os pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia e apesar do alto controle para que as doses sejam realizadas em locais específicos, ou seja, preservar a estrutura dos tecidos, ainda assim algumas estruturas podem ser atingidas como cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares, acarretando em inúmeras reações adversas que se manifestam na cavidade oral. A importância dessa pesquisa é observar as manifestações e complicações bucais decorrentes da radioterapia, ponderar a relação dose-efeito da radioterapia de cabeça e pescoço, no complexo maxilo –mandibular, avaliando e explorando, mais especificamente, a quantidade de dose que teria causado o determinado efeito nesses pacientes submetidos a radioterapia de câncer de cabeça e pescoço.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer , nos últimos anos, tornou se um problema de saúde pública mundial, uma vez que tem aumentado sua prevalência dentro das doenças crônicas não transmissíveis, necessitando de grandes investimentos financeiros e acarretando ônus institucional e social para o país (INCA, 1996/2018).

Anualmente, são diagnosticados no mundo cerca de 870 mil novos casos de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores , conforme figura 2.1 (Parkin et al.,1993). Muitos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço (CCP) são submetidos a altas doses de radioterapia (RT) em extensos campos de radiação que irão incluir a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares (Mantravadi et al., 1983, Spaulding et al.,1991).

Figura 2.1 - Distribuição proporcional dos tipos de câncer (INCA)

Fonte: INCA (2016/2017)

2.1 Aspectos biológicos da radioterapia

A RT é uma modalidade de tratamento capaz de destruir celular tumorais, empregando feixe de radiações ionizante. Um dose pré é calculada de radiação e aplicada , em um determinado tempo , a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível as células normais circunvizinhas, a custa das quais se fará a renegeração da área irradiada. As radiações ionizantes ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. (INCA, 2016). A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na direta, a molécula de DNA é clivada, o que interfere no processo de duplicação; no indireto , a água é dissociada em seus dois elementos, H^+ e OH^- , sendo que o último reage com as bases de DNA, interferindo no processo de duplicação (Murade; Katz, 1996).

O tratamento de radiação é administrado em diversas doses diárias pequenas (frações). Tal fracionamento da dose total de raios X provoca maior destruição do tumor do que quando se utiliza uma única dose maior. O fracionamento também permite o aumento da reparação celular de tecidos circundantes normais que são inevitavelmente expostos. O fracionamento ainda aumenta a tensão média de oxigênio e um tumor sendo irradiado, tornando as células tumorais mais radiosensíveis. Isso resulta da rápida destruição que divide as células tumorais e da diminuição da massa do tumor após a administração das primeiras frações, reduzindo a distância pela qual o oxigênio tem que se difundir desde os pequenos vasos e através do tumor para alcançar as células tumorais viáveis remanescentes. As doses são fracionadas em um período de cinco a sete semanas , uma vez ao dia, cinco dias por semana, com dose diária de aproximadamente 2Gy. Nos tratamentos adjuvantes, 45Gy são empregados no pré-operatório e 55-60 Gy no pós-operatório, nos pacientes tratados com radioterapia de câncer de cabeça e pescoço (Tsuji, 1985).

2.2 Câncer de Cabeça e Pescoço - CCP

O CCP ocupa a quinta posição na lista de neoplasias mais frequentes, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano. O principal tipo histológico é o HNSCC (Carcinoma celular escamosas de cabeça e pescoço, do inglês Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) correspondendo cerca de 90% dos casos. Os sítios anatômicos que estão incluídos nesse grupo de neoplasias constituem a cavidade oral, que compreende mucosa bucal, palato duro, língua, assoalho de língua, faringe que inclui: orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, cavidade nasal, e seios paranasais, laringe glótica e supraglótica; e glândulas. A ocorrência aproximada é de 40% na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo o restante nos demais sítios remanescentes (Lothaire et al., 2006).

O tabagismo e o etilismo têm sido consistentemente associados com um aumento do risco de CCP. O tabagismo é o principal fator associado ao desenvolvimento de CCP, com 90% dos pacientes exibindo história prévia de tabagismo, estando relacionado principalmente ao câncer localizado em laringe e assoalho de boca. O hábito de fumar cachimbo está particularmente associado ao carcinoma de lábio, da língua e também do assoalho de boca. Da mesma forma, cheirar e mascar tabaco também influem. Fatores como HPV, principalmente no câncer de laringe e rinofaringe, exposições a refinarias de níquel, marcenarias e fábricas de artigos de couro e trabalhadores de minas de asbestos. Fatores dietéticos como carência de vitamina A e caretenóides propicia o aparecimento de CCP. Exposição a radiação ionizante e a radiação solar se mostram extremamente importantes no câncer de lábio e câncer de pele da região de cabeça e pescoço (Vieira et al., 2012).

2.3 Complicações bucais

A RT da região de cabeça e pescoço é acompanhada de sequelas que prejudicam a qualidade de vida do paciente irradiado (Celik et al., 2002).

Mucosite, perda do paladar, cáries por radiação, trismo e ORN (Osteorradionecrose) são exemplos desses efeitos deletérios (Vissink et al., 2003).

A RT é um dos métodos usados para tratamento de diversos tipos de câncer, com a finalidade de reduzir o tamanho do tumor, para posteriormente ser removido por cirurgia, ou pode se, ser administrada após a cirurgia para impedir o retorno do câncer. Para determinados tipos de câncer a radiação é o único tratamento, quando não é possível a extirpação cirúrgica. As células cancerígenas tendem a ser multiplicadas com rapidez mais do que as células sãs. A radiação incapacita as células para dividir se e produz hipocelularidade (poucas células). Após aplicar a RT aos tumores o osso fica muito frágil e com o passar dos anos a fragilidade aumenta.(Vieira et al., 2012).

As células ósseas e a vascularização tecidual tornam se irreversivelmente lesadas, com consequente desvitalização do tecido ósseo, fato que o torna susceptível ao desenvolvimento da ORN (Sykes, 2001). Quando afeta o osso mandibular, a condição é ainda mais grave (Piret; Deneufbourg, 2002). A prevalência da ORN mandibular em pacientes com CCP, tratados cirurgicamente para remoção da neoplasia e submetidos a RT complementar, varia de 0.4% a 56% (Jereczek-Fossa; Orecchia, 2002).

Tipicamente, 2Gy são administrados para uma exposição semanal de 10 Gy. As sessões de RT continuam durante seis a sete semanas, até que um total de 60 a 70 Gy, seja administrado. Nos últimos anos, uma nova técnica tridimensional chamada de radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês, *intensity-modulated radiotherapy*), tem sido utilizada para controlar a distribuição da dose com alta precisão, minimizando a exposição a tecidos normais adjacentes. Os efeitos descritos na próxima seção são resultados apenas de exposições terapêuticas e não

a partir dos níveis muito mais baixos de radiação utilizados para diagnóstico por imagem .

2.4 Efeitos colaterais da radioterapia de cabeça e pescoço

Uma das alterações mais comum decorrente da radioterapia é a xerostomia., que é caracterizada como uma sensação subjetiva de boca seca e está, associada à hipofunção das glândulas salivares na maioria dos casos (Lima et al., 2004; Feio; Sapeta, 2005). Isso é decorrente da inclusão das glândulas no campo de radiação, por serem radiossensíveis, sofrem na sua função secretora por atrofia dos ácinos serosos e, tornam a saliva espessa e viscosa, interferindo no seu efeito bactericida.Com o fim da radioterapia, a xerostomia pode ser atenuada, em alguns casos, se acontecer o comprometimento do parênquima glandular,a xerostomia pode ser total permanente (Neville et al., 2009).

Outra alteração é a mucosite, caracteriza-se por lesões dolorosas. Ela é o maior fator dose-limitante para o tratamento radioterápico, ou seja, dependendo do grau de intensidade das lesões, o paciente poderá apresentar desnutrição e perda de peso, devendo, assim, interromper o tratamento (Maia, 2010). Dor, queimação e desconforto são recorrentes, primeiro aspecto a ser observado é o desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada (Neville et al., 2009).

Conforme Eliyas et al. (2013) aliado à mucosite, o paciente pode relutar em realizar a higiene dentária devido à presença de dor, deixando a cavidade oral vulnerável ao aparecimento de cáries e progressão de doença periodontal.

A Osteorradioneecrose caracteriza-se por perda da mucosa de revestimento ou do tecido cutâneo da cavidade oral assim havendo exposição do tecido ósseo necrótico (Jham; da Silva Freire, 2006). A prevenção adequada da osteorradioneecrose deve ser realizada, uma vez , manifestada, seu tratamento é difícil e seu prognóstico imprevisível (Gomes et al., 2007).

Destaca-se também que a hipersensibilidade dos dentes é outro efeito colateral comum da radioterapia, que prejudica a higiene oral (Kielbassa et al., 2006).

3 MODALIDADES DE TRATAMENTO

As neoplasias apresentam vários fatores que induzem e ou agravam o desenvolvimento, como predisposição genética do indivíduo, exposição frequente a luz ultravioleta e outras fontes de radiação, exposição a poluição atmosférica, fatores hormonais, infecções por determinados vírus como o HPV (Virus do Papiloma Humano, do inglês Human Papiloma Virus) carência nutritiva de alguns elementos (zinco, ferro, vitamina A e C, entre outros), tabagismo e etilismo, especialmente se associado. O câncer pode provocar desnutrição, podendo também haver disfunção do sistema nervoso central e por consequências desnutrição de órgãos vitais, levando ao coma hepático, encefalopatia pulmonar, uremia e hipocalcemia (Huber; Terezhalmay, 2003).

3.1 Radioterapia

A RT tem como finalidade reduzir as células neoplásicas para que haja a redução ou desaparecimento da neoplasia maligna, entretanto o efeito desse tratamento também ocasiona efeitos nas células normais do organismo, produzindo alterações importantes na qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento. A RT pode ter três finalidades diferentes as quais são: curativa, que tem como objetivo exterminar todas as células neoplásicas, finalidade remissiva que reduz parte do tumor ou completa o tratamento cirúrgico ou quimioterápico e a finalidade sintomática com indicação para dor localizada (Caccielli et al., 1995).

Com a crescente aplicabilidade das radiações ionizantes, existe a necessidade de medir as doses absorvidas dentro e em torno dos tecidos do corpo humano. Para tanto, os *phantoms* e detectores de radiação são desenvolvidos com materiais especialmente selecionados. (ICRU, 1989). Chamamos de *phantoms* o modelo físico e matemático do corpo humano. O desenvolvimento e a utilização desses *phantoms*

vem sendo considerada uma ferramenta básica em estudos de imagens médicas e dosimetria, devido a peculiar capacidade de simular tecidos e órgãos do corpo humano já que não é viável a medição direta de doses de radiação utilizando detectores físicos no interior do corpo humano (Xu; Eckerman, 2010).

A RT conformacional tridimensional ou RT conformal 3D, é uma modalidade técnica da RT que permite que o feixe de radiação produzido por um acelerador linear, possa adquirir aproximadamente o formato do volume tumoral a ser irradiado, ou seja, faz com que o feixe que incide retangular sobre um paciente quando tratado de forma convencional, seja modelado de acordo as particularidades geométricas de cada tumor ou órgão a ser tratado. Os equipamento de RT conformacional, atualmente possuem colimadores multilâminas, são dotados de lâminas móveis capazes de conformar a região do tumor e bloquear certas áreas do feixe de radiação (Obal, 2011).

A RT com intensidade modulada dos feixes (IMRT) é uma técnica avançada de tratamento, que permite administrar doses elevadas em tumores de várias regiões do corpo. Os planejamentos de IMRT constituem planejamentos inversos que utilizam fluências não uniformes para gerar isodoses altamente conformadas e, assim melhorar distribuição de dose nos volumes alvo e poupar tecidos normais e órgãos de risco, com o intuito de promoverem menores efeitos colaterais (Bentel, 1985).

IMRT é destacado com um dos avanços mais relevantes na RT desde a introdução do acelerador clínico de partículas linear, uma vez que melhora a entrega de altas doses de radiação para um volume alvo (região de tratamento) enquanto reduzindo a toxicidade nos tecido adjacentes saudáveis, por outro lado, exige , maior tempo e dedicação da equipe durante o planejamento, atividades de controle de qualidade e otimização dos princípios 3D da RT moderna (Oliveira et al., 2014).

Consequentemente a dose em tecidos sadios adjacentes e os efeitos colaterais do tratamento são reduzidos com essa técnica. Os custos para implantação dessa tecnologia em serviços de RT são altos, principalmente devido a necessidade de aquisição de *softwares* e de acessórios específicos para modular o feixe de radiação (Sherouse, 2002).

A Radioterapia 3D, consiste num tipo de planeamento, que tem por base uma reconstrução a três dimensões das imagens de TAC, de forma a definir um volume alvo, ao qual o médico especialista em Radioterapia prescreve uma dose de tratamento e ao mesmo tempo, delimita os órgãos adjacentes e determina a dose máxima que estes podem tolerar (Santos, L., Teixeira, L. 2011). São calculados vários feixes de radiação com ângulos e formas distintos, que irão resultar num tratamento optimizado ao volume e doses planeadas. Desta forma, consegue-se doses elevadas no volume de tecido neoplásico a tratar e a inclusão de menor percentagem de tecido são (Santos, L., Teixeira, L. 2011).

3.2 TC Planeamento

Primeiramente antes de iniciar a RT ,o paciente chega ao sistema e realiza uma radiografia panorâmica, através desse exame é realizado a adequação do paciente, para que o mesmo possa receber o tratamento de radioterapia, é necessário o diagnóstico da doença, posteriormente o mesmo realiza um TC de planeamento , após as aquisições das imagens, as mesmas são transferidas para um sistema de planeamento em um computador específico, com um sistema chamado UNIQUE, é realizado o delineamento das estruturas, conforme figura 3.1, o médico determina quais serão os volumes alvos e volumes sadios que devem ser protegidos, conforme figura 3.2, determinação do isocentro, delimitação dos órgãos de interesse, planeamento físico, onde um físico elabora um plano de tratamento que respeite a dose de prescrição do volume alvo e as doses de restrição, é realizado uma análise do plano, onde o sistema de planeamento gera um gráfico de histograma dose/volume , que avalia a dose de radiação que cada volume irá receber, transfere se os dados para a ficha técnica, conforme figura 3.3 , verifica se o posicionamento e execução do tratamento, conforme figura 3.4, aprovação do planeamento, entrega da radiação ao paciente, conforme figura 3.5 (INCA).

Figura 3.1 - TC planejamento delineando o volume alvo

Fonte: Numagire (2019)

Figura 3.2 - Planejamento das doses/volume sistema UNIQUE

Exemplo dos campos de tratamento e das isodoses em tórax

Fonte: Numagire (2019)

Figura 3.3 - Exemplo do planejamento dos campos e isodoses. Dados Técnicos inseridos em um sistema de gerenciamento

Verified Treatment - MR#: 90002 Aster, Sam

Rx Site: prostate/prox SV Dose: 762 cGy/7,560 cGy Fractions: 5/42 Approved:

Field: I R200 Prostate Dose: 14 cGy Field Tx: [4] Approved: SM 1/23/2009

Machine: Integrity cGy/MU: 0.438 Last Treated: 1/23/2009

SSD: 86.5 Tolerance: 9 IMRT

Clear Mismatch To Continue, or Cancel to Exit

Beam Type: StepNShoot Actuals: StepNShoot

Modality: Xrays Xrays

Energy: 6 6

Monitor Units: 32 32

Time: 1.00 1.00

Doserate: 400 400

Control Points: 10

Gantry Angle: 200.0 Actuals: 0.0 Tol: 1.0

Collimator Angle: 0.0 0.0 1.0

Field Size X: 10.1 10.1 1.0

Field Size Y: 10.1 10.1 1.0

Jaw X1: 5.5 5.5 1.0

Jaw X2: 4.6 4.6 1.0

Jaw Y1: 3.8 3.8 1.0

Jaw Y2: 6.3 6.3 1.0

MLC

Couch Vertical: 11.8 0.0 Tol: 1.0

Lateral: 0.0 0.0 10.0

Longitudinal: 150.0 100.0 20.0

Angle: 0.0 0.0 1.0

Pedestal: 0.0 0.0 1.0

Viewer: BEV Note

Portal Image: MU: 2 Planned: 2 Open: 2

Dose Coef: 0.000 0.000

Delta: 10.00 10.00

EPILOG: SID: 0.0

Fonte: Numagire (2019)

Figura 3.4 - Conferência de posicionamento através das imagens

Fonte: Numagire (2019)

Figura 3.5 - Entrega da radioterapia ao paciente

Fonte: Numagire (2019)

3.3 Manifestações orais da radioterapia

3.3.1 Mucosa Oral, Glândulas Salivares, Dentes

Crianças submetidas a RT nos maxilares podem apresentar defeitos na dentição permanente, como retardo na rizogênese, microdontia ou falha na formação de um ou mais dentes. Se a exposição preceder a calcificação, a irradiação pode destruir o germe dentário. A irradiação após o início da calcificação pode inibir a diferenciação celular, causando malformações e interrupção do crescimento geral, ou reabsorções radiculares. Tal exposição pode levar a retardo ou interrupções na rizogênese, mas o mecanismo de erupção do dente é relativamente radioresistente. Dentes irradiados com malformação radicular geralmente erupcionam, mesmo sem raízes. Em geral, a gravidade do dano depende da dose.

3.3.2 Cáries de Radiação

Cáries de radiação são uma forma grave de cárie dentária que pode ocorrer em indivíduos submetidos a RT, conforme figura 3.6. Pacientes submetidos a RT nas estruturas da cavidade oral tem aumentos em *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* e *Cândida*. As cáries são resultado de alterações nas glândulas salivares e na saliva, incluindo redução do fluxo, redução do pH, redução da capacidade de tamponamento, aumento da viscosidade e flora alterada. A saliva residual em indivíduos com xerostomia também tem uma baixa concentração de ions Ca^{2+} , o que resulta em uma maior solubilidade da estrutura do dente e reduzida remineralização. Devido a reduzida ou ausente ação detergente normal da saliva, há rápido acúmulo de restos alimentares. Há também uma crescente evidência de que a radiação tem efeitos diretos sobre os dentes que se tornam mais propensos à ruptura, com descamação do esmalte, principalmente nas áreas de força ou de estresse, como nas regiões incisal, cúspides e cervicais dos dentes. A destruição é observável com doses superiores a 30 Gy e é pronunciada quando os dentes recebem mais de 60 Gy. A localização, curso rápido e ataque generalizado distinguem as cáries de radiação. Há também evidências de que cáries de radiação são mais suscetíveis a levar a lesões inflamatórias periapicais, se o osso periapical recebeu uma alta dose de radiação. O melhor resultado para tratamento da cárie de radiação é alcançado pela associação de procedimentos restauradores, higiene oral excelente, uma dieta com restrição de alimentos cariogênicos e a aplicação tópica de fluoreto de sódio. A cárie de radiação, como uma manifestação tardia, pode ter início após 50Gy de radiação, em torno da sexta semana de tratamento, conforme figura 3.2. Hipossalivação e alta suscetibilidade à cárie dentária costumam não desaparecer mesmo após o final do tratamento radioterápico, e, às vezes, estendem-se por toda a vida do paciente (Huber; Terezhalmay, 2003; Kielbassa et al., 2006).

Atualmente, não está claro se o dano ao tecido glandular salivar é causado por um efeito direto da irradiação sobre as células ductais e secretoras ou se é secundário por lesar as estruturas vasculares finas, promovendo aumento da permeabilidade capilar, edema intersticial e infiltração inflamatória. A irradiação menor que 10 Gy causa somente uma redução transitória no fluxo salivar. Doses maiores que 10 Gy

causam hipossalivação, e doses entre 15 e 40 Gy levam a um dano irreversível do parênquima glandular, seguido de atrofia e de fibrose. Sabe-se também que a radiação modifica a composição da saliva, tornando-a um fluido viscoso, branco, amarelo ou castanho, com baixo pH e capacidade tampão prejudicada, além de conteúdos eletrolíticos e protéicos anormais (Rolim et al., 2011). A cárie de radiação pode ser minimizada pela restauração de todas as lesões cariosas antes do início da radioterapia e instituindo se técnicas preventivas de boa higiene oral e aplicação tópica de fluoreto de sódio. A restrição na abertura da boca geralmente começa cerca de 2 meses após a radioterapia ser concluída e avança depois. Um programa de exercícios pode ser útil para aumentar o grau de abertura. O câncer de cabeça e pescoço tem prevalência em homens de meia idade tabagistas e com higiene oral precária (Sera et al., 2013).

Figura 3.6 - Cárie de radiação

Fonte: Wordpress (2014)

Osso

O tratamento de câncer na região oral comumente inclui a irradiação da mandíbula ou da maxila. O dano primário ao osso maduro resulta de danos induzidos pela radiação à vascularização do periósteo e do osso cortical, que normalmente já é escassa. A radiação também age destruindo osteoblastos e, em menor grau osteoclastos. Além disso, o endósteo torna-se atrófico, apresentando baixa atividade osteoblástica e osteoclástica. O grau de mineralização pode estar reduzido, tornando-o mais quebradiço. Tipicamente, a mucosa oral se decompõe com a exposição do osso subjacente. Essa condição é referida como osteorradionecrose. É a complicação clínica mais grave que pode ocorrer no osso após a irradiação. A menor vascularização da mandíbula torna-a suscetível à infecção por microorganismos da cavidade oral. Essa infecção óssea pode resultar em úlceras induzidas, por radiação na mucosa oral, a partir da lesão mecânica na debilitada mucosa oral, por uma úlcera, por prótese removível ou por extração dentária, pela doença periodontal ou por cáries de radiação. Essa infecção pode provocar necrose no osso irradiado que não cicatriza e é tratada com remoção cirúrgica com variados graus de sucesso. Ela é mais comum na mandíbula do que na maxila, provavelmente em virtude do maior suprimento sanguíneo para a maxila e pelo fato de a mandíbula ser irradiada com maior frequência. Quanto maior a dose da radiação absorvida pelo osso, especialmente maior que 60 Gy, maior o risco de osteorradionecrose. O risco também é maior na presença de doença periodontal e em indivíduos com má higiene bucal ou próteses totais mal adaptadas. Pacientes com osteorradionecrose normalmente têm inúmeras outras complicações incluindo trismo, perda de paladar, dificuldade de engolir e xerostomia. A neoplasia maligna com maior prevalência na região da cabeça e pescoço é o carcinoma de células epiteliais, com origem no epitélio de revestimento da mucosa bucal, sendo responsável por cerca de 95% das ocorrências dessa malignidade. No Brasil a boca representa a quinta localização de maior incidência de câncer em homens e a sétima em mulheres (Simões et al., 2011).

As condutas terapêuticas adotadas para o tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço incluem a radioterapia, podendo ou não ser associada a quimioterapia ou até mesmo a cirurgia. A radioterapia é um método onde feixes de radiação corpúsculos

ou eletromagnéticos são empregados, tendo como resultado biológico da radiação a morte celular do tecido sadio e do tecido neoplásico (Sera et al., 2013). As complicações devido ao tratamento antineoplásico estão associados a fatores como: número de frações, dose total da radioterapia, intervalo entre as sessões, tempo total de tratamento e também a fatores relacionados aos pacientes como idade, fumo, índice de higiene oral e álcool (Bueno et al., 2012). A literatura preconiza vários protocolos odontológicos quando a conduta do cirurgião dentista frente ao manejo do paciente oncológico irradiado na região de cabeça e pescoço, tendo assim o CD (cirurgião dentista) a importante função no diagnóstico em alguns casos, bem como no acompanhamento e tratamento das alterações bucais que se manifestam diante da terapia de radiação.

3.4 Quimioterapia

A quimioterapia (QT) consiste na utilização de drogas antineoplásicas com o objetivo de curar determinadas neoplasias malignas; minimizar os sistemas decorrentes da proliferação tumoral (reduzindo células neoplásicas); tratar o paciente assintomático quando o câncer for agressivo, sendo que o tratamento comprovadamente diminui o índice de recaídas, aumentando o intervalo livre da doença. Existem várias maneiras de administrar medicamento: via oral (comprimidos), intravenosa, por sorologia, ou através de injeções intramusculares. Pode ser indicada isoladamente, ou antes, ou depois da RT (Kignel, 1997).

3.5 Cirurgia

A cirurgia é considerada um dos métodos preferenciais do tratamento do câncer da cavidade oral, pois apresenta resultados satisfatórios de curabilidade quando utilizada isoladamente, ou em associação, principalmente a RT. Quando se fala, de tratamento de câncer de boca, devemos ter em mente, que a grande maioria dos

tumores malignos dessa região tem comportamento locorregional, ou seja, apresentam como lesão no local de origem e disseminam-se para os linfonodos cervicais regionais. Devemos, portanto, planejar a terapêutica tanto do tumor primário, como o das metástases linfonodais cervicais. A conduta terapêutica cirúrgica estará indicada, de acordo com alguns fatores associados ao tumor primário, a metástase cervical e, evidentemente, as condições gerais do paciente. Devem ser considerados o tipo histológico e associação as lesões cancerizáveis, localização, aspecto macroscópico, extensão tumoral e estágio clínico, e se são tumores recidivados, ou seja, além de indicar a cirurgia deve se associar a RT ou não recidivados (Kignel, 1997).

3.6 Estadiamento do Tumor

A necessidade de se classificar os casos de câncer em estádios baseia-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando ela se estende a outros órgãos. Estadiar um caso de neoplasia maligna significa avaliar o seu grau de disseminação. Para tal, há regras internacionalmente estabelecidas, as quais estão em constante aperfeiçoamento. O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente. O estadiamento pode ser clínico e patológico. O estadiamento clínico é estabelecido a partir dos dados do exame físico e dos exames complementares pertinentes ao caso. O estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anátomopatológico da peça operatória. É estabelecido após tratamento cirúrgico e determina a extensão da doença com maior precisão. O estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico e não é aplicável a todos os tumores. (INCA).

4 PROPOSIÇÃO

O objetivo desse trabalho foi ponderar a relação dose-efeito da radioterapia de cabeça e pescoço, no complexo maxilo – mandibular, avaliando e explorando, mais especificamente, a quantidade de dose que teria causado o determinado efeito nesses pacientes submetidos a radioterapia de CCP.

Hipótese secundário:

Alterações na aparência dos ossos são detectáveis em imagens panorâmicas após IMRT ou RT.

Cáries de radiação podem ser encontradas nas imagens após pacientes serem tratados com radioterapia

Etlismo ou tabagismo podem ter correlação com efeitos encontrados nas imagens.

IMRT pode ser a melhor indicação de tratamento comparada a RT.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia de São Paulo, Universidade de São Paulo, número CAAE 89444418.9.0000.0075 (ANEXO A). Foi realizado um estudo retrospectivo, onde foram analisados dados de prontuários dos pacientes com CCP e tratados com RT no HCFMRP-USP (imagens e prontuários), dados como comorbidades, tabagismo, etilismos, doses de radioterapia, frações de radioterapia, idade, sexo, cor, imagens panorâmicas antes e após tratamento radioterápico, no período de 2012 a 2018. A RT tri-dimensional é o método convencional de tratamentos para pacientes com CCP, associado ou não com quimioterapia, cirurgia, entretanto essas associações não foram o motivo desse estudo.

O presente estudo tem características de estudo longitudinal, controlado, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Foram avaliados 50 pacientes com o diagnóstico de CCP e tratados com radioterapia. Esse grupo CCP, também realizou exame radiográfico panorâmico, antes, e após o tratamento de radioterapia, como protocolo de tratamento no HCRP, além do exame de tomografia computadorizada para o diagnóstico/planejamento. Devido à característica no estudo, não houve grupo controle.

O paciente encaminhado para RT realizam uma avaliação oral, que inclui exame clínico e radiográfico. As radiografias panorâmicas iniciais foram analisadas/diagnosticadas, e posteriormente as imagens finais dos pacientes com CCP e tratados com RT. As radiografias panorâmicas foram analisadas por dois examinadores, radiologistas odontológicos com boa experiência na área (25 anos de especialidade). O estudo foi prospectivo uni-institucional, com a inclusão de pacientes com idade > 18 anos, com o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço com indicação de tratamento adjuvante ou exclusivo de RT combinado ou não a quimioterapia. O tumor localizado em qualquer sítio da cabeça e tratado com técnica 3D ou IMRT com dose > 60 Gy. Todos os pacientes passaram pela avaliação do dentista da equipe do HCRP e realizaram RX panorâmica antes da RT, como protocolo de atendimento. A radiografia panorâmica também foi realizada após o término do tratamento RT.

Fatores como dose de RT, sítio tumoral, realização de QT, cirurgia prévia, idade e comorbidades são testadas para associação das possíveis alterações no complexo maxilo-mandibular. Teste de Fisher e qui-quadrado são utilizados e valores de $p < 0.05$ são considerados significativos.

Fatores de exclusão foram, pacientes com idade menor que 18 anos, que não realizaram a radiografia panorâmica após o tratamento radioterápico. Inicialmente foi feito um levantamento de pacientes tratados com RT e IMRT e havia um número de 160 pacientes, houve perda na amostra devido a não completarem os critérios de inclusão e devido a óbitos, antes da realização do segundo exame de radiografia panorâmica, chegando a um N amostras de 50 pacientes.

Na amostra inicial de pacientes eram 200 pacientes, porém terminamos o trabalho com uma amostra de 50 pacientes, devido as dificuldades de tratamento e estágio avançado da doença.

Figura 5.1 - Desenho esquemático representando as alterações observadas nas imagens analisadas

Fonte: O autor

MÉTODOS DE IMAGEM

Radiografia Panorâmica Digital

Para avaliação do osso mandibular todos os pacientes do grupo (CCP) , foram encaminhadas ao Serviço de Radiodiagnóstico da FMRP-USP para realização de uma radiografia panorâmica digital direta. O grupo CCP teve a obtenção de duas imagens, correspondendo uma ao período inicial e outra ao período após término do tratamento com radioterapia. Estas radiografias foram obtidas utilizando o aparelho de raios X panorâmico digital Sirona , operando com tensão do tubo entre 60=80 kV, corrente de operação do tubo entre 1-10 mA, ponto focal efetivo de 0,5 mm X 0,5 mm e filtração total de 2,5 mm de Alumínio. Para a exposição radiográfica foi utilizado um programa automático do aparelho com ampliação determinada de 1.3 vezes com tempo de rotação de 14 segundos. Todas as imagens selecionadas foram armazenadas no formato TIFF, e copiadas do computador para um gravador de CD para cópia de segurança. Todos os indivíduos do grupo CCP usaram avental protetor de chumbo. Os mesmos foram posicionados no interior do aparelho panorâmico digital de maneira que a linha vertical produzida pelo aparelho estivesse alinhada sobre a linha média facial (plano sagital) dos pacientes. Além disto, o Plano de Frankfort destes indivíduos foi posicionado paralelo ao solo. O alinhamento e o posicionamento das pacientes e mesmo a produção das imagens na tela do computador foram verificadas com rígido controle de qualidade e avaliado se todas as estruturas anatômicas necessárias para a realização das medições estavam nítidas bilateralmente.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi avaliado o antes e o depois de cada paciente submetido a radioterapia e seus achados em exames de radiografia panorâmica, foi realizado medições comparativas de cada exame realizado.

Coeficiente de correlação de Pearson, foi utilizado para quantificar a associação entre duas variáveis quantitativas. Este coeficiente varia entre os valores -1 e 1. O valor 0 (zero) significa que não há relação linear, o valor 1 indica uma relação linear perfeita e o valor -1 também indica uma relação linear perfeita mas inversa, ou seja quando uma das variáveis aumenta a outra diminui. Quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação linear entre as duas variáveis

O Teste exato de Fischer avaliou a relação entre as variáveis de natureza categórica. O Software de apoio que foi utilizado para gerar os resultados foi o SAS (versão 9.2), em todas as análises utilizou um nível de significância de 5% onde os valores apresentam-se expressos por médias e seus respectivos desvios padrão.

7 RESULTADOS

Através dessas análises foi possível avaliar, explorar e quantificar as doses de RT usadas e seus impactos nas possíveis alterações do complexo maxilo mandibular. O exame clínico avaliou todas as estruturas da cavidade bucal, verificando a presença ou ausência de infecção ou lesão que possa existir.

Durante o período do estudo 50 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos paciente eram do sexo masculino 86%, e 14% do sexo feminino , desses 43% eram brancos, 5 % mulatos e 2 % pretos, 24% apresentavam HAS (Hipertensão arterial sistêmica), 52% tabagistas e 32 % etilistas, a ocorrência de cárie teve relação com história de etilismo ($p=0.044$) ,e tabagismo pesado ($p=0.8215$), o que pode ser observado no teste de Fischer. A idade média dos pacientes da amostra foi de 58 anos, em tratamento de câncer em estágio avançado (80%), com a localização mais frequente na orofaringe, laringe e cavidade oral.

Dentre os tipos de câncer, 94% CEC (carcinoma espino celular), 2 % CBC malar (Carcinoma basocelular) esquerdo , 2 % linfoma nasal, 2 % outros, conforme Gráfico 7.1, 17% dos pacientes sofreram cirurgia e 52 % fizeram tratamento adjuvante com quimioterapia, RT 3D e IMRT foram utilizadas em 90% e 10%. A dose média foi de 68 Gy. A maioria dos tumores estavam localizados na orofaringe 68% e 19% na cavidade oral

Gráfico 7.1 - Tipos de câncer, entre os pacientes da pesquisa

Fonte: O autor

A QT foi combinada a RT em 64% da amostra, sendo um total de 32 pacientes que fizeram tratamento combinado e desses 18 pacientes apresentaram alterações no . Uma média de 2 RX foram realizados, sendo um inicial pré tratamento com radioterapia e um após o término do tratamento, porém com algum tempo após, o delta T variou entre 2 a 26 meses para a realização do segundo exame de raio x panorâmico, dentre eles 15,56% fizeram a segunda tomada radiográfica 8 meses após o término do tratamento, 13,33% 4 meses após e 8,89% 5 meses após .O tempo médio para detectar qualquer alteração foi de 13 meses. Nenhuma alteração foi detectada antes de 6 meses, nas radiografias avaliadas, apesar de o estudo não ter uma sequência de tomadas radiográficas. Futuras análises serão realizadas com pacientes com delta T maior, para que obtenhamos resultados mais esclarecedores.

A alteração mais frequente do CMM foi cárie 12%, estudos científicos sugerem que o risco para o desenvolvimento da cárie de radiação estará presente por toda a vida dos pacientes após a radioterapia, seguido por esclerose óssea 10%, e outras alterações em geral somaram 48%, outras alterações como alteração do canal, do trabeculado alveolar e osteopenia (<10%). Um caso de osteomelite foi detectado. Reabsorção óssea e outras alterações não tiveram relação com qualquer fator pesquisado.

Classificamos os tumores e contabilizamos suas porcentagens, definindo os estágios de estadiamento clínico em que se encontra o tumor conforme a tabela 7.1 a seguir :

Tabela 7.1 - Classificação do Tumor

TUMOR				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	6,0	6,0	6,0
T1	4	8,0	8,0	14,0
T1P	2	4,0	4,0	18,0
T2	4	8,0	8,0	26,0
T2C	2	4,0	4,0	30,0
T2P	1	2,0	2,0	32,0
T3	3	6,0	6,0	38,0
T4	6	12,0	12,0	50,0
T4A	16	32,0	32,0	82,0
T4B	5	10,0	10,0	92,0
T4C	2	4,0	4,0	96,0
T4P	1	2,0	2,0	98,0
TX	1	2,0	2,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

Fonte: O autor

Tx: Tumor provado pela presença de células neoplásicas mas não se sabe sua extensão.

T0: Nenhuma evidência de tumor primário.

Tis: Carcinoma in situ.

T-1:Tumor com menos de 3 cm no seu maior diâmetro porém bastante restrito.

T-2: Tumor com mais de 3 cm no maior diâmetro ou invadindo tecidos próximos causando comprometimento moderado.

T-3: Tumor de qualquer dimensão invadindo tecidos próximos causando sério comprometimento.

T-4: Tumor de qualquer tamanho invadindo e comprometendo órgãos vitais.

Pode se detectar que os pacientes encontravam se em estágio avançado do tumor, 80% da amostra em estágio avançado. Mensuramos também classificação linfonodos , conforme tabela 7.2 a seguir :

Tabela 7.2 - Classificação dos linfonodos

LINFONODO				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3	6,0	6,0	6,0
N	1	2,0	2,0	8,0
N0	8	16,0	16,0	24,0
N1	5	10,0	10,0	34,0
N1C	1	2,0	2,0	36,0
N2	7	14,0	14,0	50,0
N2A	4	8,0	8,0	58,0
N2B	10	20,0	20,0	78,0
N2C	6	12,0	12,0	90,0
N3	2	4,0	4,0	94,0
NO	1	2,0	2,0	96,0
NOC	1	2,0	2,0	98,0
Nx	1	2,0	2,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

Fonte: O autor

Nx: Metástases linfonodais não identificadas.

N-0: Ausência de metástases linfonodais.

N-1: Metástases linfonodais leves.

N-2: Metástases para linfonodos moderadas.

N-3: Metástases para linfonodos graves.

Podemos analisar pela tabela que a maioria da amostra , havia metástase para linfonodos leves, moderadas e graves.

Mensuramos o estadiamento clínico conforme tabela 7.3 a seguir :

Tabela 7.3 - Estadiamento Clínico

ESTADIAMENTOCLINICO				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5	10,0	10,0	10,0
IVA	1	2,0	2,0	12,0
I	1	2,0	2,0	14,0
II	3	6,0	6,0	20,0
II A	1	2,0	2,0	22,0
III	2	4,0	4,0	26,0
IV	1	2,0	2,0	28,0
IV A	14	28,0	28,0	56,0
IV B	2	4,0	4,0	60,0
IV C	2	4,0	4,0	64,0
IVA	10	20,0	20,0	84,0
IVB	7	14,0	14,0	98,0
IVC	1	2,0	2,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

Fonte: O autor

Tabela 7.4 - Doses de Radioterapia e Quimioterapia

Statistics					
		DOSEQT	DOSERT	DOSEMAXRT	DOSEMEDRT
N	Valid	29	45	42	42
	Missing	21	5	8	8
Mean		271,14	6820,58	5930,84	3628,09
Std. Deviation		256,112	392,281	1414,352	1609,115

Fonte: O autor

Figura 7.1 - Reabsorção Radicular após RT

Fonte: O autor

Figura 7.2 - Cárie de radiação após RT

Fonte: O autor

Figura 7.3 - Aumento do espaço pericementário após RT

Fonte: O autor

Da amostra, pode-se observar pelas estatísticas, mostradas na tabela 7.4, que 29 pacientes realizaram tratamento conjunto com radioterapia e quimioterapia, sendo a média da dose de 271,14 e o desvio padrão de 256,112. Dentre as doses de radioterapia, dividimos em dose total, dose máxima e dose média no complexo maxilo mandibular (CMM), e podemos avaliar que a dose máxima da radioterapia foi de 6820cGy e o desvio padrão de 392,28cGy, a dose máxima no CMM de 5930cGy e o desvio padrão de 1414cGy, e a dose média no CMM 3628cGy e o desvio padrão de 1609cGy, podendo observar que as doses no complexo maxilo mandibular não passaram de 70Gy, ou seja, a dose de tratamento de radioterapia, porém mesmo assim pode-se notar alterações nas radiografias panorâmicas sendo elas a mais frequente, cárie de radiação que possui relação com o tabagismo e etilismo, e com

alterações das glândulas salivares, visto que a maioria da amostra se apresentou como afirmativo para os dois etilismo e tabagismo, seu uso frequente diminui a saliva e o pH salivar, diminuindo a proteção do esmalte dentário pela saliva, tornando o meio bucal propício para a manifestação de cárie.

Nas tabelas 7.5 e 7.6 a seguir, aplicou-se o teste de Fischer e avaliou a relação entre as variáveis categóricas, foram usadas as variáveis sexo, idade, QT, dose QT, cirurgia, HAS, tabagismo, etilismo, dose RT, técnica de RT e sítio tumoral, usando sempre um nível de significância de 5%, e as variáveis que tiveram relevância foram etilismo e Técnica de radioterapia IMRT.

Tabela 7.5 - Teste de Fischer (Etilismo)

Crosstab			P=0.004		
			QUALQUERALTERACAORX		Total
			não	sim	
ETILISMO	não	Count % within QUALQUERALTERACAOR X	11 52,4%	23 79,3%	34 68,0%
	sim	Count % within QUALQUERALTERACAOR X	10 47,6%	6 20,7%	16 32,0%
Total		Count % within QUALQUERALTERACAOR X	21 100,0%	29 100,0%	50 100,0%

Fonte: O autor

Tabela 7.6 - Teste de Fischer (Técnica IMRT)

Crosstab			P=0.04		
			QUALQUERALTERACAORX		Total
			não	sim	
tecnicaRT	IMRT	Count % within QUALQUERALTERACAOR X	8 38,1%	4 13,8%	12 24,0%
	3DRT	Count % within QUALQUERALTERACAOR X	13 61,9%	25 86,2%	38 76,0%
Total		Count % within QUALQUERALTERACAOR X	21 100,0%	29 100,0%	50 100,0%

Fonte: O autor

A tabela 7.7 a seguir mostra os dados referentes a IMRT, onde houve resultados como, osteomielite na borda remanescente - região mandibular direita, osteomielite na região do 34 com sequestro ósseo, numa dose média no complexo maxilo mandibular de 4498,9 cGy e máxima no complexo maxilo mandibular de 4734,1 cGy, sendo o ponto quente (local de maior intensidade de radiação, local onde foi aplicado a maior dose de radiação, avaliado no programa UNIQUE, através da tomografia de planejamento) nos incisivos inferiores, comparou se a localização do ponto quente na tomografia e comparou -se a região no raio x panorâmico onde pode observar as alterações. Apresentou esclerose óssea na região de canino e pré - molar, trabeculado ósseo fechado, com doses média de 5928,9 cGY e dose máxima de 7240,9 cGy, sendo o ponto quente próximo ao canino e pré-molar esquerdo. Um caso de aspecto osteolítico em ângulo de mandíbula direito, com ponto quente localizado no ramo esquerdo, e doses média de 5158,3cGy e dose máxima de 7056,0 cGy. Houve caso de cáries de radiação generalizada e atresia canal radicular, porém sem ponto quente no CMM, sendo a dose média de 2871,6cGy e dose máxima de 7032,3 cGy Huber; Terezhalmay, 2003; Kielbassa et al., 2006), apresentaram que a destruição da cárie de radiação é observável com doses superiores a 30 Gy e é pronunciada quando os dentes recebem mais de 60 Gy. As doses médias e máximas, puderam ser obtidas através do programa de planejamento de radioterapia, e assim, comparado a localização no raio x panorâmico, para que se pudesse fazer a correlação entre as localizações de alterações encontradas no raio x panorâmico e a correlação com as doses aplicadas nos locais.

Tabela 7.7 - Resultados dos da dos de dose e alterações

DOSE TOTAL RTX	DOSE MAX CMM	DOSE MED CMM	ALTERAÇÃO RX /AREA DE Tratamento? Ponto quente	Alteração RX	Carie	Escl eros e osse a	Out ras alter açõe s	Delta Tmese s
6980CGY	6689,6	4891,8	RAMO DA MANDIBULA DIREITA	Sem alteração significativa	0	0	0	9
7000CGY	7523,8	6035,9	NAO TEVE PONTO QUENTE NA MANDIBULA	reabsorção alveolar inferior superior na maxila	0	0	1	5
7000CGY	7520,7	4106,3	ANGULO DA MANDIBULA ESQUERDA	Osteopenia. Diminuição da cortical basal	0	0	1	8
7000CGY	7373,5	6254,0	Ramo mandíbula direita	Sem alteração significativa	0	0	0	5
6600CGY	6938,7	6154,2	Mento	Alteração cabeça da mandíbula esquerda, reabsorção. Diminuição da cortical basal.	0	0	1	8
7000CGY	7240,9	5928,9	Proximo canino e pre molar esquerdo.	Esclerose óssea, sequestro, na região de canino e pre molar, trabeculado ósseo fechado	0	1	1	4
6996CGY	5848,5	3726,3	Nao tem ponto quente na mandíbula.	Esclerose óssea região do 48 , trabeculado 27, e 38	0	1	0	4

6996CGY	5848,5	3726,3	Nao tem ponto quente na mandíbula.	Esclerose óssea região do 48 , trabeculado 27, e 38 precisa acompanhar mais uma pan daqui a três meses julho/2018 (av)	0	1	0	4
6500CGY	4734,1	4498,9	Incisivos inferiores.	osteomielite na borda remanescente - região mandibular Direita osteomielite na região do 34 com sequestro óssea	0	0	1	4
6700CGY	6869,5	6143,1	Nao tem ponto quente na mandíbula.	Reabsorção óssea do remanescente da cabeça mandíbula Direita e borda óssea mand Direita	0	0	1	3

6996CGY	7280,3	5566,5	Direita região de pre	Sem alteração significativa	0	0	0	4
6996CGY	6257,6	3335,4	Nao tem ponto quente na mandíbula	Sem alteração significativa	0	0	0	4
6996CGY	6888,4	4796,3	Ramo da mandíbula esquerdo	osso cortical mais poroso	0	0	1	3
7000CGY	7032,3	2871,6	Nao tem ponto quente	Caries de radiaçãp generalizada. Atresia canal radicular.	1	0	1	4
6480CGY	6315,5	2982,6	Direita do angulo da mandíbula	Sem alteração significativa	0	0	0	6

6996CGY	5834,8	2475,6	Nao tem ponto quente	Área de osteolise puntiforme em toda mandíbula	0	0	1	15
6950CGY	7056,0	5158,3	Ramo esquerdo	Aspecto osteolítico em ângulo de mandíbula direito	0	0	1	2
7000CGY	7631,8	4822,8	Ramo direito	Sem alteração significativa	0	0	0	2
7000CGY	7349,3	6192,0	Ponto quente em toda a mandíbula	Sem alterações	0	0	0	8

Fonte: O autor

8 DISCUSSÃO

O propósito do estudo em analisar imagens de radiografias panorâmicas de pacientes tratados com radioterapia, é correlacionar os achados nas radiografias panorâmicas com as doses recebidas nesses locais, com o intuito de quantificar essas doses e definir qual a quantidade de dose que ocasiona tal achado, sabendo-se que, se os pacientes tratados com radioterapia recebem altas doses e apesar do controle, restrito da área indicada, ainda assim algumas estruturas podem ser atingidas, acarretando em inúmeras reações adversas (Sera et al., 2013).

Sendo assim, devido a crescente aplicabilidade das radiações ionizantes, na RT, existe a preocupação em medir as doses absorvidas dentro e em torno do tecido humano (ICRU, 1999), sendo inviável a utilização de detectores físicos no interior do corpo, para realizar essas medições (Xu; Eckerman, 2010). O cirurgião dentista trabalha na rotina com as radiografias panorâmicas, segundo indicação do Guia de Prescrição radiográfico (ADA, 2012). Essas imagens estão a cada dia mais viáveis e com melhor qualidade técnica, além desses exames incidir baixa dose de irradiação.

Nossa pesquisa, colaborou em analisar essas doses e detectar efeitos colaterais nos pacientes irradiados, através de análise antes e após de radiografias panorâmicas, o paciente antes de ser submetido a tratamento oncológico, passa por um acompanhamento odontológico e adequação do meio bucal para receber a radioterapia, para essa análise é realizada a radiografia panorâmica, realiza-se toda a adequação bucal e após, o paciente é submetido a uma tomografia de planejamento, onde através de softwares, é realizada medições de quantidade de Gy para cada região e a tentativa de reduzir a radiação em estruturas adjacentes, a IMRT hoje é a mais usada, pois melhora a entrega de altas doses de radiação a um volume alvo, enquanto reduz a toxicidade nos tecidos adjacentes, porém exige maior tempo e dedicação da equipe durante o planejamento, controle de qualidade e otimização dos princípios 3D da RT moderna (Oliveira et al., 2014), usando o sistema de planejamento do paciente a ser irradiado, medindo as doses irradiadas no complexo maxilo mandibular e correlacionando essas doses aos achados em radiografias. Os achados em radiografia panorâmicas objeto desse estudo, são descritos na literatura

e merecem atenção de toda a equipe multidisciplinar que acompanha o tratamento dos pacientes oncológicos.

A panorâmica é um exame de rotina no hospital para a adequação do paciente oncológico, para que o mesmo possa receber a radioterapia, é o mais simples e barato para analisar os primeiros sinais dos efeitos colaterais, tem se recebido especial atenção tanto na área odontológica como na área médica, entretanto, poucos estudos, tem se focado a investigação da correlação entre achados em panorâmicas e doses de radioterapia, porém, como os pacientes chegam ao hospital em estágio bem avançado, como pode se ver no resultado do estudo, onde 80 % da amostra de 50 pacientes estavam com câncer em estágio avançado, sendo o encontramos muitas dificuldades na obtenção dos resultados e na obtenção de um N amostral maior, pois ao longo do estudo, perdeu se muitos pacientes comprometidos pelo avanço da doença, o que provocou um Delta T baixo da amostra, não sendo possível uma devida demonstração de maior número de efeitos colaterais analisados nas panorâmicas. O envelhecimento da população junto com uma exposição prolongada a fatores cancerígenos e um baixo acompanhamento médico da população, ocasiona que os indivíduos quando chegam ao hospital para tratamento encontram se em estágio avançado, tendo maior prevalências desses tipos de câncer em homens de meia idade tabagistas e com higiene oral precária, mais uma ressalva, baixo acompanhamento da população com atenção odontológica, o que poderia auxiliar no diagnóstico desses tipo de câncer precocemente (Sera et al., 2013).

Dos resultados apresentados, mais de 86% da amostra era do sexo masculino, o câncer de cabeça e pescoço tem prevalência em homens de meia idade tabagistas e com higiene oral precária (Sera et al., 2013), sendo 52% tabagistas e 24% etilistas, ambos tem sido constantemente associados com um aumento do risco de CCP, principalmente com câncer localizado em laringe e assoalho de boca, o que se pode observar na pesquisa, apresentando 24% de câncer localizado na orofaringe, 44% na hipofaringe e laringe, e 16% na cavidade oral. A idade média dos pacientes era 58 anos, e os tipo de câncer CEC com 94%, com tratamento de radioterapia de dose de 68Gy, e delta T de análise variou de 2 a 26 meses, sendo que os indivíduos podem desenvolver efeitos além do período de tempo do estudo, portanto esses dados ofereceram informações parciais sobre a incidência desses efeitos, uma análise de tempo -a- evento estimou a mediana do tempo em que as mudanças se tornaram

radiograficamente visíveis por aproximadamente dois anos e meio após a radioterapia, segundo Chan (2012). Cárie de radiação foi a alteração mais encontrada 12 %, vale ressaltar que a mesma já tem indícios quando numa dose de 30 Gy, e associado ao etilismo, que piora o pH e a viscosidade da saliva, tornando o meio mais propício. A radiação, quando aplicada em doses entre 40 e 65 Gy, provoca uma reação inflamatória degenerativa, especialmente das células serosas acenares das glândulas salivares. Nesse trabalho não foi realizado exame específico para constatação de xerostomia. Além disso, a ansiedade e depressão, muitas vezes presentes nesses pacientes favorecem o aparecimento da xerostomia (Rankin et al., 2008).

Dentre alguns efeitos colaterais podemos citar um caso de osteomielite, com sequestro ósseo, onde a dose média de RT foi de 4498,9 cGy, esclerose óssea com dose média de 5928,9 cGy, aspecto osteolítico com dose média de 5158,9cGy, e cáries de radiação generalizada e atrofia radicular, com dose média 2871,6cGy, essa pesquisa é uma das primeiras a documentar e caracterizar alterações ósseas do CMM que ocorrem na imagem panorâmica após a radioterapia de cabeça e pescoço, pode se observar no estudo que a cárie de radiação foi a alteração mais comum seguida de esclerose óssea, isso devido a cárie de radiação ter indícios com doses de radioterapia a partir de 30cGy, e a esclerose óssea é provavelmente devido a fibrose induzida pela radiação de todo o ligamento periodontal, sendo possível observar no raio x panorâmico uma densidade óssea aumentada (Chan, 2012). De acordo com Thorn et al. (2000), 74% dos casos ocorrem nos primeiros três anos após a radioterapia, com maior frequência em pacientes que receberam doses superiores a 60 Gy.

Dentre os dados coletados na pesquisa a correlação desses pode ser avaliado que o etilismo tem suma importância no aumento dos efeitos colaterais encontrados nas análises das radiografias panorâmicas dos pacientes tratados com radioterapia, porém apesar de um grande número da amostra ter se apresentado com tratamento adjuvante com quimioterapia a mesma não surtiu efeito nos achados radiográficos. Já a IMRT comprovou ser um dos avanços mais relevantes da RT, pois reduziu muito os efeitos encontrados, nesse trabalho, o que mostra que ela reduz a toxicidade dos tecidos adjacentes saudáveis, como relata Oliveira et al. (2014), e como podemos verificar na tabela 7.7, onde foi relatado pacientes que tiveram ponto quente (Ponto

de maior dose da terapia, localizado através do programa de planejamento de radioterapia, através da tomografia de planejamento) na região do CMM e ao analisar as panorâmicas não foi encontrado nenhuma alteração significativa, onde na análise foi observado ponto quente em toda a mandíbula, com dose máxima de 7349,3 cGy e média de 6192cGy, porém sem alterações. Apesar de terem sido detectados por ambos os observadores 5 casos de esclerose óssea, uma das razões em que o número possa ter sido baixo, talvez seja, pelo motivo de sombras anatômicas inerentes a imagens panorâmicas, pode se ter regiões desfocadas de esclerose, assim os observadores podem não ter analisados ligeiros aumentos na radiopacidade e diminuição da radioluscência nas radiografias, sendo também a resolução das imagens panorâmicas inadequadas para detectar mudanças sutis, segundo Chan (2012), devido a dificuldade em realizá-las muitas das vezes por conta de mandilectomia ou por dificuldades de abertura de boca após a radioterapia.

O tempo mediano para detecção de alterações nas radiografias foi de 13 meses (6-36) e nenhuma alteração foi detectada antes de 6 meses. Apesar de o foco desse estudo ser as alterações no CMM, após RT, uma investigação estatística adicional não foi realizada devido ao pequeno número de casos identificados de cada item encontrado. Porém, a radioterapia causa danos a todos os componentes do CMM e pode contribuir para o desenvolvimento de outras alterações, como aumento precoce induzido pela radiação na função osteoclástica após baixas doses de radiação no esqueleto maduro pode ser responsável pelas alterações ósseas reabsortivas (Kondo et al., 2009). A esclerose óssea pode seguir a reabsorção induzida pela radiação, pois a reabsorção osteoclástica libera fatores estimuladores osteoblásticos da matriz óssea para aumentar a diferenciação osteoblástica e a formação óssea (Kular et al., 2012).

A alteração mais frequente do CMM foi cárie 12%, estudos científicos sugerem que o risco para o desenvolvimento da cárie de radiação estará presente por toda a vida dos pacientes após a radioterapia. Com base nesse risco contínuo, a incidência da cárie de radiação encontrada nos estudos acima citados pode ter sido subestimada, já que o tempo de acompanhamento desses pacientes foi curto (Kielbassa et al., 2006), seguido por esclerose óssea 10%, a infecção bacteriana é apontada como principal causa dessa doença, mas sabe-se que qualquer estado debilitante, como doenças sistêmicas crônicas, estados de imunossupressão,

desordens associadas com diminuição da vascularização óssea, uso de tabaco, drogas intravenosas e alcoolismo representam fatores predisponentes para essa condição (Penna et al., 2004; Hino et al., 2005) e outras alterações em geral somaram 48%, outras alterações como alteração do canal, do trabeculado alveolar e osteopenia (<10%). Um caso de osteomelite foi detectado. Reabsorção óssea e outras alterações não tiveram relação com qualquer fator pesquisado.

Cabe ressaltar, que os valores apresentados no estudo comprovaram a hipótese, de ser possível detectar nas imagens panorâmicas após IMRT alterações na aparência dos ossos, sendo elas esclerose óssea, osteomielite, entre outras, incluindo cáries de radiação, onde pode se observar aparecimento em pacientes que receberam doses maior ou igual a 30 Gy, e a IMRT se mostrou como sendo o tratamento mais indicado para esses casos, pois reduziu consideravelmente os efeitos encontrados nas panorâmicas. Como a literatura ainda está com poucos estudos relacionados a esse tipo de busca e não tem grande série de casos para comparação, uma investigação mais aprofundada, usando um N amostral maior e talvez até mesmo o uso de tomografias computadorizadas sobrepostas, feita em pontos de tempo definidos com intervalos de acompanhamentos pré definidos, seja mais um estudo a ser realizado, realizando um esboço da distribuição mais detalhada das doses na maxila e mandíbula da IMRT, pode auxiliar na clínica para mapear áreas de alterações ósseas. Os oncologistas também podem usar esses dados para elaborar planos de tratamento que limitem ainda mais a dose e o local a ser administrado, podendo minimizar ainda mais os efeitos nas estruturas adjacentes e no complexo maxilo mandibular.

A partir dos resultados obtidos observou se que a radioterapia pode provocar alterações significativas na estrutura do CMM, ademais da região própria ao tumor, e os médicos oncologistas juntamente com dentistas devem se apoiar na detecção e abordagem dessas sequelas e acompanhamento dos seus tratamentos e prevenções, sendo necessário que os profissionais de odontologia orientem e façam as devidas intervenções para proporcionar melhores condições aos pacientes em tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço. Porém o acompanhamento desses pacientes tornam se um desafio, visto que, esses desenvolvem consequências diversificadas, delegado grau de severidade, que surgem tanto durante, como após o término do tratamento.

A partir dos resultados obtidos observou se que a radioterapia pode provocar alterações significativas na estrutura do complexo maxilo mandibular, ademais da região própria ao tumor, e os médicos oncologistas juntamente com dentistas devem se apoiar na detecção e abordagem dessas sequelas e acompanhamento dos seus tratamentos e prevenções, sendo necessário que os profissionais de odontologia orientem e façam as devidas intervenções para proporcionar melhores condições aos pacientes em tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço.

9 CONCLUSÃO

As alterações ósseas decorrentes da radioterapia, podem ser encontrados nas panorâmicas.

Houve correlação entre etilismo e tabagismo.

Houve ocorrência de cárie de radiação.

A IMRT se mostrou a melhor indicação de tratamento quando comparada a RT, pois reduziu muito os efeitos encontrados nas radiografias, o que mostrou sua baixa toxicidade nos tecidos adjacentes saudáveis.

REFERÊNCIAS¹

ADA - American Dental Association–Council on Scientific Affairs, U.S. Department of Health and Human Services – Public Health Services – Food and Drug Administration. Dental Radiographic Examinations: Recommendations for Patient Selection and Limiting Radiation Exposure. Revised in 2012. Disponível em: https://www.ada.org/~media/ADA/Member%20Center/Files/Dental_Radiographic_Examinations_2012.pdf.

Bentel GC. Radiation therapy planning. 2 ed. New York: McGraw-Hill Education; 1985.

Bueno AC, Magalhães CS, Moreira AN. Associações entre fatores de risco e complicações bucais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia associada ou não à quimioterapia. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*. 2012 abr. jun.;12(2):87-93.

Caccieli C, Martha PM, Dib LL. Sequelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. *Rev Bras Cancerol*. 1995 out.-dez.;41(4): 231-41.

Celik N, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Tsai FC, Chen YC. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2002 May;109(6):1875-81.

Chan KC. Jaw bone changes on panoramic imaging after head and neck radiotherapy [thesis]. Canada: Faculty of Dentistry, University of Toronto; 2012. Disponível em: https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/33363/1/Chan_King_C_201211_MSc_thesis.pdf

Colombo J, Rahal P. Genéticas em Câncer de Cabeça e Pescoço. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(2):165-74.

Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínicoepidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(1):35-40.

Eliyas S, Al-Khayatt A, Porter RW, Briggs P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD008857. doi: 10.1002/14651858.CD008857.pub2.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Feio M, Sapeta P. Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Med Port.* 2005;18(6):459-66.

Gomes ACA, Pita Neto IC, Melo DG, Dias E. Osteorradionecrose resultando em fratura patológica de mandíbula: relato de caso clínico. *Rev Odonto Ciênc.* 2007;22(57):280-5.

Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jul;34(5):576-8.

Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int.* 2003 Oct;34(9):693-717.

INCA. Ministério da Saúde do Brasil. Instituto Nacional do Cancer. Estadiamento.1996/2018 [acessado 10 Jul. 2018]. Disponível em :http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54

INCA. Ministério da Saúde do Brasil. Instituto Nacional do Cancer. 27 novembro – Dina Nacional de Combate ao Câncer. Estimativa 2016/2017 [acessado 10 Set. 2018]. Disponível em : <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-sexo.asp>

ICRU. Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: International Commission on Radiation and Measurements. Bethesda, MD, 1999.

Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* 2002 Feb;28(1):65-74.

Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006 Sep-Oct;72(5):704-8.

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.* 2006 Apr;7(4):326-35.

Kignel S. Diagnóstico Bucal. São Paulo: Robe; 1997. p. 133-9.

Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997 Jan;26(1):22-5.

Kondo H, Searby ND, Mojarab R, Phillips J, Alwood J, Yumoto K, et al. Total-body irradiation of postpubertal mice with (137)Cs acutely compromises the Radiat Res. 2009 Mar;171(3):283-9. doi: 10.1667/RR1463.1.

Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):863-73. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.021.

Lima AAS, Figueiredo MAZ, Krapf SMR, Souza FR. Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(4):287-93.

Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, Castro G Jr, Awada A. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck.* 2006 Mar;28(3):256-69.

Maia WO. Mucosite e complicações orais em pacientes sob tratamento quimioterápico e radioterápico [monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia; 2010.

Mantravadi RV, Haas RE, Liebner EJ, Skolnik EM, Applebaum EL. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. *Laryngoscope.* 1983 Oct;93(10):1337-40.

Murad, AM, Katz.A. Oncologia: bases clinicas do tratamento .1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1996

Neville BW. Patologia oral e maxilofacial. In. Lesões físicas e químicas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 287-330.

Numagire F. Veja 7 Etapas da radioterapia. do planejamento ao tratamento [Internet]. São Paulo: Felipe Numagire; 2019 [citado 20 mar. 2019]. Disponível em: <http://radiologia.blog.br/radioterapia/veja-7-etapas-da-radioterapia-do-planejamento-ao-tratamento>

Obal TM. Uma abordagem multiobjetivo ao problema da intensidade de dose em planejamentos do tratamento de cancer por radioterapia [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2011.

Oliveira HF, Trevisan FA, Bighetti VM, GuimarãesFS, Amaral LL, Barbi GL, et al. Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para pacientes do SUS: Anelise de 508 tratamentos em dois anos de instalação técnica. Radiol. Bras. 2014 Nov./Dec.;47(6):355-60.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer. 1993 Jun 19;54(4):594-606.

Penna KJ, Sadoff RS, Dfex JC. Diffuse sclerosing osteomyelitis. A case report. N Y State Dent J. 2004 Jan;70(1):36-9.

Piret P, Deneufbourg JM. L'ostéoraionécrose man- dibulaire: épée de damoclès de la radiothérapie cervico-faciale? Rev Med Liege. 2002;57:393-9.

Rankin KV, Jones DL, Redding SW. Oral health in cancer therapy. A guide for health care professionals. 3rd ed. [Internet]. 2008. [citado 16 Set. 2018]. Disponível em: http://www.doep.org/images/OHCT_III_FINAL.pdf

Rolim AEH, Costa LJ, Ramalho LMP. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. Radiol Bras. 2011 Nov/Dez;44(6):388-95.

Sera EAR, Oliveira RV, Mariotto AH, Aquino DR, Scherma AP. Avaliação dos cuidados odontológicos pré e trans tratamento radioterápico. Braz J Periodontol. 2013 Sep.;23(3):30-8.

Sherouse GW. In regard to Intensity-Modulated Radiotherapy Collaborative Working Group, IJROBP 2001; 51:880-914. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jul 15;53(4):1088-9.

Simões CA, Castro JFL, Cazal C. Candida oral como fator agravante da mucosite radioinduzida. Rev Bras Cancerol. 2011; 57(1): 23-9.

Spaulding CA, Korb LJ, Constable WC, Cantrell RW, Levine PA. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Aug;21(3):577-81.

Sykes LM. An interim extraoral prosthesis used for the rehabilitation of a patient treated for osteoradionecrosis of the mandible: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2001 Aug;86(2):130-4.

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 Oct;58(10):1088-93; discussion 1093-5.

Tsujii H. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RI-sialography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Sep;11(9):1603-12.

Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXE, Soares LFM. *Oncologia Basica*. Teresina: Fundação Quixote; 2012.

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):213-25.

Wordpress.com. Você já ouviu falar de cárie de radiação[Internet]. São Paulo: 2014 [citado 20 mar. 2019]. Disponível em: <http://espacoaberto.wordpress.com/2014/07/10/voce-ja-ouviu-falar-de-carie-de-radiacao/>

Xu XG, Eckerman KF. Computational phantoms for radiation dosimetry: a 40 - year history of evolution. In: Xu G. *Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry*. London: Chapman & Hall; 2010.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO DOSE-EFEITO DA RADIOTERAPIA NO COMPLEXO MAXILO-MANDIBULAR: RADIOGRAFIA PANORÂMICA.

Pesquisador: VANESSA DE ARAUJO FARIA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 89444418.9.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.798.920

Apresentação do Projeto:

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) apresentam incidência mundial sendo considerado um problema de saúde pública. O diagnóstico tardio dos carcinomas ainda é uma realidade presente, implicando em terapias como a radioterapia (RT). Esta terapia antineoplásica pode causar diversos efeitos colaterais tais como: mucosite, dificuldade de deglutição, alteração ou perda do paladar, xerostomia, trismo, cárie de radiação, osteoradionecrose, alterações do ligamento periodontal e infecções oportunistas.

Os efeitos adversos da RT instituída para tratamento de pacientes com CCP, podem interferir significativamente na qualidade de vida desses indivíduos, causando possíveis alterações ósseas e dentais, daqueles que acometem as partes moles. Dentre elas podemos citar as mucosites, hipossialia, agenesia, cáries por radiação, trismo e osteoradionecrose (ORN). Esta última constitui uma complicação grave e de difícil tratamento. O presente estudo objetiva ponderar a relação dose-efeito da radioterapia de cabeça e pescoço, em consideração aos dentes e estruturas ósseas do complexo maxilo-mandibular, avaliando e explorando o impacto do tamanho do tumor, sua distribuição e dosimetria no complexo maxilo mandibular de pacientes submetidos a radioterapia de CCP.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse trabalho será ponderar a relação dose-efeito da radioterapia de cabeça e

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer 2.798.920

pescoço, no complexo maxilo-mandibular, avaliando e explorando, mais especificamente, a quantidade de dose que teria causado o determinado efeito nesses pacientes submetidos a radioterapia de CCP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não há riscos ao paciente, pois a pesquisa se dará em arquivos de imagens e prontuários.

Benefícios: não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um Estudo retrospectivo que tem como objetivo avaliar radiograficamente as estruturas ósseas de pacientes que tiveram câncer de cabeça e pescoço após a radioterapia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- Projeto detalhado
- Carta do Hospital autorizando a utilização do banco de dados.
- Folha de Rosto
- Cronograma de execução da pesquisa

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este CEP entendeu que não haverá contato direto com pacientes e as análises serão feitas com dados de prontuários.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	05/07/2018		Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.798.920

Básicas do Projeto	ETO_1110508.pdf	15:17:43		Aceito
Folha de Rosto	folharosto5.pdf	05/07/2018 15:16:34	VANESSA DE ARAUJO FARIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	plataforma3.pdf	05/07/2018 10:07:52	VANESSA DE ARAUJO FARIA	Aceito
Cronograma	cronograma5.pdf	04/07/2018 22:28:15	VANESSA DE ARAUJO FARIA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodclinicaradio.pdf	03/05/2018 09:18:39	VANESSA DE ARAUJO FARIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 03 de Agosto de 2018

Assinado por:

Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br