SAMANTA VICENTE DE OLIVEIRA

**Avaliação do efeito da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade na
reparação óssea e da mucosa após extração dentária em pacientes
submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: ensaio clínico
randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**

São Paulo
2020

SAMANTA VICENTE DE OLIVEIRA

**Avaliação do efeito da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade na
reparação óssea e da mucosa após extração dentária em pacientes
submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: ensaio clínico
randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**

Versão Corrigida

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

Orientadora: Profa. Dra. Camila de Barros Gallo

São Paulo

2020

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

Oliveira, Samanta Vicente de.

Avaliação do efeito da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade na reparação óssea e da mucosa após extração dentária em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado / Samanta Vicente de Oliveira; orientadora Camila de Barros Gallo. -- São Paulo, 2020.

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

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Extração dentária. 2. Radioterapia. 3. Terapia com fotobiomodulação. 4. Osteorradionecrose. I. Gallo, Camila de Barros. II. Título.

Oliveira SV. Avaliação do efeito da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade na reparação óssea e da mucosa após extração dentária em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 25 / 11 /2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Márcia Martins Marques

Instituição: FOUSP

Julgamento: APROVADA

Prof(a). Dr(a). Emanuela Prado Ferraz

Instituição: FOUSP

Julgamento: APROVADA

Prof(a). Dr(a). Marcelo Marcucci

Instituição: Hospital Heliópolis

Julgamento: APROVADA

AGRADECIMENTOS

Meu eterno agradecimento e admiração ao trabalho científico realizado por todos os profissionais acadêmicos que se dedicam às instituições de ensino. As redes de cooperação em massa desses profissionais influenciam, modificam e perpetuam descobertas que mudam o rumo da nossa espécie.

À minha orientadora, Profa. Dra. Camila de Barros Gallo, dirijo os mais sinceros agradecimentos. Desde meu primeiro contato, ainda incerto, me pegou pela mão e ensinou de maneira incrivelmente didática, com muita paciência e dedicação, todas as nuances que envolvem um trabalho científico. Trabalhar com ela não se trata apenas de aprender mais sobre estomatologia, português e estatística, mas a lutar pelo seu espaço e resistir de cabeça erguida, demonstrando o valor do seu trabalho e contribuição para o mundo acadêmico científico. Obrigada por ensinar, corrigir e persistir de maneira assídua na minha evolução como mestranda e profissional da saúde.

Aos pacientes que aceitaram participar deste presente estudo e pelo acolhimento, carinho e gratidão que toda a nossa equipe de profissionais recebe deles. Sem eles, este trabalho não seria possível.

À equipe da Liga Interdisciplinar das Neoplasias Bucais (LINB), agradeço a oportunidade de aprender a ensinar e conviver com os alunos da graduação, em especial as alunas Daniele Maria Heguedusch Oliveira e Tamires Feliciano Floriano, cuja amizade e companheirismo facilitaram essa jornada, compartilhando dificuldades e conquistas. Também estendo meu agradecimento a atual presidente da LINB, Profa. Dra. Carina Domaneschi, pelo suporte e atenção que me foi dado.

Às alunas de iniciação científica, Giovanna Harmrs, Giovanna Pareja e Renata Vellei, que fizeram parte deste trabalho. Obrigada pela dedicação e contribuição. Agradeço também meus colegas de pós-graduação, Andresa Gonçalves, Claudia Cotomacio, Camila Esteves, Bruno Marotta, Ivan Neto, Lígia Fernandes, Juliana Mota, Mariana Bitu, Rennan Santos, Rosane Gallo, Solange Velasco, Wladimir

Gushiken, pelos bons momentos de convívio e aprendizado, e em especial ao Wellington Yanaguizawa, pelas imensas contribuições, suporte e disponibilidade para a realização deste trabalho.

Ao departamento e aos professores da disciplina de Estomatologia, Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya pela amizade e orientação, Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior e Profa. Dra. Andrea Lusvarghi Witzel, pelo acolhimento e ensinamentos, e ao Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves, pela amizade e suporte para este estudo, abrindo as portas do A.C. Camargo Cancer Center para contribuir com meu conhecimento e crescimento profissional.

Estendo meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti da disciplina de Periodontia, Prof. Dr. Claudio Costa e Prof. Dr. Marcelo Cavalcanti da disciplina de Radiologia, que disponibilizou o Laboratório de Imagem em 3D (LABI-3D) para as análises deste trabalho, e a Profa. Dra. Martha Simões Ribeiro, do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-USP), pelas contribuições científicas, além do suporte das secretárias do departamento Iracema Mascarenhas, Maria Aparecida Pinto e ao técnico Laerte Zanon.

A meus pais que se dedicaram a me sustentar, apoiar meus caminhos e celebrar minhas vitórias, priorizando minha educação e fazendo dela sua principal ambição. A meu irmão, Lucas Vicente de Oliveira, por existir e ser o único e melhor companheiro que meus pais poderiam me dar. Aos inestimáveis amigos Amália Cataruci, Gabriel Mariano, Gabriela Schwab, Karina Haibara e Roberta Bueno, pela parceria sempre presente e sincera.

Sou grata, ainda, pela pessoa que apostou cegamente no meu potencial e me faz acreditar que sou capaz de conquistar minhas próprias vitórias. À minha amiga, Marcia Bueno Freire Arold, pelos braços abertos e fé.

À Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Criar laços e construir pontes.

RESUMO

Oliveira SV. Avaliação do efeito da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade na reparação óssea e da mucosa após extração dentária em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

A extração de dentes em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço é o principal evento associado ao desenvolvimento de osteorradionecrose. E o desenvolvimento de protocolos preventivos é fundamental, visto que a necessidade extrações pode acontecer em virtude das diversas modificações observadas após a finalização do tratamento oncológico. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da fotobiomodulação (FBM) com *laser* de baixa potência na reparação óssea e da mucosa após a extração dentária em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Dezesesseis pacientes com necessidade de extração dentária foram randomizados de acordo com o seu risco de desenvolvimento de osteorradionecrose nos grupos intervenção (recebeu a FBM) e controle (simulação da FBM). Estes pacientes foram avaliados no pós-operatório de 90 dias quanto à densidade óssea, por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), e quanto à dor, desconforto, qualidade de vida relacionada à saúde bucal, deiscência da sutura, edema e infecção no pós-operatório de 2, 7 e 14 dias. Três pacientes não concluíram o protocolo de avaliação de 90 dias e foram excluídos da análise. Nenhum caso de osteorradionecrose foi observado em decorrência das extrações realizadas neste estudo. Observou-se aumento significativo na densidade óssea entre as TCFC inicial e após 90 dias ($P < 0.01$). Entretanto, apesar dos valores relativos à densidade óssea serem discretamente maiores no grupo que recebeu a FBM, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0.571$) na análise de modelo linear misto. E a avaliação do risco de desenvolvimento de ORN do dente extraído constituiu uma variável importante nesta análise ($P = 0.044$). O grupo que recebeu a FBM não apresentou a necessidade de uso de anti-

inflamatórios no pós-operatório, mas não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupo quanto aos sintomas de dor e desconforto pós-operatório na avaliação por meio da escala visual analógica ($P > 0.05$) na avaliação pelo teste ANOVA de medidas repetidas. Porém foi observada melhora na qualidade de vida relacionada à saúde bucal entre os pós-operatório de 2 e 7 dias, apenas no grupo que recebeu a FBM ($P = 0.002$) e reparação da mucosa foi mais favorável no grupo intervenção ($P = 0.002$), no teste Post-Hoc de Tukey na análise por ANOVA de medidas repetidas. Os resultados deste estudo sugerem que a FBM com *laser* de baixa potência é uma ferramenta eficaz para a melhora de qualidade de vida no pós-operatório e para favorecer a reparação da mucosa. Porém mais estudos são necessários para avaliar a atuação da FBM na reparação óssea de pacientes submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço.

Palavras-chaves: Extração dentária. Radioterapia. Osteorradionecrose. Fotobiomodulação. Terapia a laser de baixa potência.

ABSTRACT

Oliveira SV. Evaluation of the effect of low power laser photobiomodulation on bone and mucosa repair after tooth extraction in head and neck radiotherapy patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

The tooth extraction in head and neck irradiated patients is the main event associated with the onset of osteoradionecrosis. The conception of preventive protocols is essential, since new extractions can occur due to the various changes observed after the oncological treatment. Thus, the aim of this study was to evaluate the effect of low power laser photobiomodulation (FBM) on bone and mucosa repair after tooth extraction in head and neck irradiated patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Sixteen patients requiring tooth extraction were randomized according to their risk of developing osteoradionecrosis in the intervention (received FBM) or control (FBM simulation) groups. These patients were evaluated in the 90-day postoperative period for bone density, through cone beam computed tomography (CBCT), and for pain, discomfort, oral health related quality of life, suture dehiscence, edema and infection in the postoperative period of 2, 7 and 14 days. Three patients did not complete the 90-day evaluation protocol and were excluded from the analysis. No case of osteoradionecrosis was observed as a result of the teeth extractions performed in this study. A significant increase in bone density was observed between the initial and after 90 days CBCT ($P < 0.01$). However, although bone density values are slightly higher in the FBM group, there was no statistically significant difference between FBM and control group ($P = 0.571$) in the linear mixed model analysis. The risk of developing ORN of the extracted tooth was an important variable in this assessment ($P = 0.044$). The FBM group did not show the use anti-inflammatory drugs in the postoperative period, but there were no statistically significant differences between the groups regarding the symptoms of postoperative pain and discomfort in the evaluation using the visual analog scale ($P > 0.05$) in the ANOVA test of repeated measures analysis. However, an improvement in the oral health related quality of life was observed between the postoperative

period of 2 and 7 days, only in the FBM group ($P = 0.002$) and also the mucosal repair was more favorable in the intervention group ($P = 0.002$) in Tukey's Post-Hoc test of ANOVA of repeated measures analysis. The results of this study suggest that FBM with low power laser is an effective tool for improving the oral health related quality of life in the postoperative period and for promoted the mucosal repair of tooth extraction in head and neck irradiated patients. However, more studies are required to evaluate the role of FBM in bone repair of patients who underwent to head and neck radiotherapy.

Keywords: Tooth extractions. Radiotherapy. Osteoradionecrosis. Photobiomodulation. Low power laser therapy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1 - Características clínicas e imaginológicas da osteorradionecrose: osso exposto desvitalizado de coloração amarelada em região anterior de mandíbula (A), áreas hipodensas difusas, compatíveis com atividade osteolítica e necrose óssea no corte axial (B) e sagital (C) comprometendo grande parte do corpo de mandíbula anterior e do lado direito no exame de tomografia computadorizada de feixe cônico deste paciente..... 37
- Figura 4.1 - Representação dos quatro estratos de alocação dos pacientes de acordo com o tipo e localização do dente a ser extraído, com a distribuição dos blocos com os procedimentos de intervenção ou controle..... 57
- Figura 4.2 - Envelope opaco contendo o tipo de intervenção a ser realizada: intervenção/ fotobiomodulação (A), controle/placebo (B), selecionado de acordo com o estrato correspondente à necessidade de extração do paciente incluído no estudo (C)..... 58
- Figura 4.3 - Pós-operatório imediato com sutura oclusiva..... 60
- Figura 4.4 - Pontos da terapia de fotobiomodulação por sessão..... 62
- Figura 4.5 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D evidenciando os pontos de referência (em amarelo) selecionados para a padronização da posição do corpo da mandíbula paralelamente ao solo nos cortes coronal (A) e sagital (B) 65
- Figura 4.6 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D demonstrando a seleção do plano ortorradial no corte axial (A) e o polígono manualmente traçado para a delimitação da ROI contendo o alvéolo em questão no D0 (B) e D90 (C) para extrações em mandíbula..... 66
- Figura 4.7 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D evidenciando os pontos de referência (amarelo) selecionados para a padronização da posição da maxila paralelamente ao solo nos cortes sagital (A) e coronal (B)..... 67
- Figura 4.8 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D demonstrando a seleção do plano ortorradial no corte axial (A) e o polígono manualmente traçado para a delimitação da ROI contendo o alvéolo em questão no D0 (B) e D90 (C) para extrações em maxila..... 68

Figura 4.9 - Escala visual analógica para a coleta da intensidade da dor e desconforto no pré-operatório cirúrgico imediato e consultas de pós-operatórios subsequentes	69
Figura 5.1- Fluxograma CONSORT dos participantes avaliados, incluídos e analisados no presente estudo.....	76
Figura 5.2 - Gráfico representando os valores de média e erro padrão da média da densidade óssea avaliada nos tempos D0 e D90 no grupo intervenção. A comparação destes dados por meio do Teste T-Student para amostras pareadas foi estatisticamente significativa ($P = 0.006$)	77
Figura 5.3 - Gráfico representando os valores de média e erro padrão da média da densidade óssea avaliada nos tempos D0 e D90 no grupo controle. A comparação destes dados por meio do Teste T-Student para amostras pareadas foi estatisticamente significativa ($P = 0.009$).....	78
Figura 5.4 - Gráfico linear representando o comportamento da densidade óssea entre a TCFC no D0 e no D90 nos grupos intervenção e controle ($P = 0.571$).....	79
Figura 5.5 - Pontuação na EVA para sintoma de dor/desconforto no pré e pós-operatórios, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, não resultou em diferença estatisticamente significativa nem entre as avaliações ($P = 0.977$), tampouco entre os grupos ($P = 0.664$).....	81
Figura 5.6 - Pontuação geral no OHIP14, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, resultou em diferença estatisticamente significativa entre as avaliações D0xD2 ($P = 0.011$) e D0xD7 ($P = 0.002$) no grupo intervenção. Porém não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle ($P = 0.076$).....	82
Figura 5.7 - Score de reparação da mucosa bucal, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, resultou em diferença estatisticamente significativa entre as avaliações D2xD7 ($P = 0.035$) e D2xD14 ($P = 0.004$) no grupo controle e entre a avaliação D2 do grupo controle e D14 no grupo intervenção ($P = 0.002$). Porém não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle ($P = 0.059$).....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1- Relação dos principais fatores de risco da ORN, adaptado do estudo de Jawad et al (69).....	33
Tabela 2.2 - Classificação da ORN de acordo com características clínicas e radiográficas, adaptado do estudo de He et al (98).....	38
Tabela 2.3 - Relação dos principais tratamentos da ORN.....	39
Tabela 2.4 - Características dos estudos <i>in vivo</i> em modelos animais que avaliaram o efeito da FBM no tecido óssea exposto à radiação ionizante.....	50
Tabela 4.1 - Protocolo de prevenção da osteorradionecrose para extração dentária em pacientes irradiados, baseado no estudo de Nabil e Samman (7). 59	
Tabela 4.2 - Parâmetros dosimétricos usados na fotobiomodulação com <i>laser</i> de baixa potência.....	61
Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes analisados no estudo.....	73
Tabela 5.2- Distribuição dos dentes extraídos dos pacientes incluídos no estudo e dose estimada de radiação no local da extração.....	76
Tabela 5.3 - Avaliação de efeito fixo e interação (Teste F – ANOVA), tendência (Coeficiente B - Estimativa de Parâmetros) e variância dos efeitos randômicos (CCI) obtidos no modelo linear misto.....	79
Tabela 5.4 - Resultados de variação individual e por grupo dos dados de sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles no grupo intervenção e controle a partir do teste ANOVA para medidas repetidas.....	81
Tabela 5.5 - Correlação dos sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles avaliada pelo Teste de Spearman no grupo intervenção. Os dados em cinza não apresentam significado clínico e não foram considerados.....	83
Tabela 5.6 - Correlação dos sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles avaliada pelo Teste de Spearman no grupo controle. Os dados em cinza não apresentam significado clínico e não foram considerados.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μm	micrômetro
2D-RT	Radioterapia convencional
3D-RT	Radioterapia conformacional tridimensional
AINES	Anti-inflamatório não esteroideal
Ca^{2+}	Íon cálcio
cAMP	Adenosina monofosfato
CEC	Carcinoma espinocelular
CECCP	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço
cm^2	Centímetro quadrado
Cox	Citocromo C oxidase
DICOM	Digital Imaging Communication in Medicine
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EVA	Escala Visual Analógica
FBM	Fotobiomodulação
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FOV	Field of view
GaAIAs	Arseneto de Alumínio e Gálio
He-Ne	Hélio Neônio
HPV	Papilomavírus humano
HU	Hounsfield
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
J	Energia
J/cm^2	Joules por centímetro quadrado
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LBP	Laser de baixa potência
LINB	Liga Interdisciplinar das Neoplasias Bucais
mm	Milímetros
mW	Miliwatt
nm	Nanômetro

OHB	Oxigenioterapia hiperbárica
ORN	Osteorradionecrose
PDT	Terapia fotodinâmica
PENTO	Pentoxifilina e tocoferol
QT	Quimioterapia
ROI	Região de interesse
RT	Radioterapia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCFC	Tomografia computadorizada de feixe cônico
USP	Universidade de São Paulo
W	Watt
W/cm ²	Watt por centímetro quadrado
λ	Comprimento de onda (Lâmbida)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	23
2.2	RADIOTERAPIA.....	27
2.3	OSTEORRADIONECROSE.....	32
2.4	FOTOBIMODULAÇÃO.....	43
3	PROPOSIÇÃO.....	53
4	CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS.....	55
4.1	CASUÍSTICA.....	55
4.2	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	56
4.3	ALOCÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	57
4.4	EXTRAÇÃO DENTÁRIA.....	59
4.5	FOTOBIMODULAÇÃO.....	61
4.6	AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA.....	62
4.6.1	Tomografia computadorizada de feixe cônico.....	63
4.6.1.1	Determinação da ROI para extração na mandíbula.....	64
4.6.1.2	Determinação da ROI para extração na maxila.....	67
4.7	AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO DA MUCOSA ESINTOMAS.....	69
4.7.1	Avaliação dos sintomas e qualidade de vida.....	69
4.7.2	Avaliação da reparação da mucosa.....	70
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
5.	RESULTADOS.....	71
5.1	CASUÍSTICA.....	71
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	71
5.3	AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA.....	75
5.3.1	Avaliação da concordância intra e interobservador.....	75
5.3.2	Caracterização dos dentes extraídos em relação ao risco de ORN.....	76
5.3.3	Comparação da densidade óssea entre as tomografias D0 e D90.....	77
5.3.4	Comparação da densidade óssea entre os grupos.....	78

5.4	AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS E REPARAÇÃO DA MUCOSA.....	80
6	DISCUSSÃO.....	85
7	CONCLUSÕES.....	95
	REFERÊNCIAS.....	97
	APÊNDICES.....	113
	ANEXOS.....	135

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é o sétimo tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado na população mundial (1). Mais de 90% destas neoplasias malignas são carcinomas espinocelulares, com diferenciação histológica variável (2). O tabagismo e o consumo excessivo de álcool, associados ou não, são universalmente considerados os principais fatores de risco ambientais relacionados à etiopatogênese desta doença (1).

O tratamento clássico para o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço envolve a cirurgia de ressecção do tumor, associada ou não à radioterapia adjuvante ou neoadjuvante, e à quimioterapia. O tratamento radioterápico consiste na aplicação de altas doses de radiação, de 50 a 70 Gy, comumente com a fonte de radiação distante do paciente (teleterapia) em extensos campos da região de cabeça e pescoço. Desta forma, diversas estruturas do complexo maxilomandibular também estão expostas aos efeitos da radiação, resultando em diversas reações indesejadas (3–5).

Os efeitos adversos da radioterapia podem ser transitórios ou permanentes, sendo a osteorradionecrose considerada a complicação crônica mais grave (6). A osteorradionecrose é uma condição multifatorial relacionada à alteração do metabolismo ósseo em função da exposição a altas doses de radiação ionizante. É considerada tradicionalmente irreversível, sendo o intervalo de tempo após o término da radioterapia um fator agravante desta condição. A extração dentária é o principal evento traumático relacionado ao seu desenvolvimento (7).

Rotineiramente indica-se a extração dos elementos dentários comprometidos previamente à radioterapia, a fim de minimizar o risco de desenvolvimento da osteorradionecrose (6). Entretanto, esta prática não minimiza o risco se não realizada dentro de um prazo adequado. Além disso, a chance da necessidade de novas extrações dentárias ocorrerem após o término do tratamento radioterápico não diminui, visto que outras consequências do tratamento radioterápico comprometem de maneira expressiva a condição bucal desses pacientes (8).

Uma vez presente, a osteorradionecrose raramente tem cura espontânea e seu tratamento é complexo, com altos índices de insucesso (7). Além disso, a ampla ressecção cirúrgica do osso afetado, o tratamento com maior índice de sucesso, pode acarretar alterações substanciais na forma e função da cavidade oral, levando a deterioração da qualidade de vida do paciente (9).

Desta forma a prevenção da osteorradionecrose torna-se fundamental e um desafio, visto que algumas vezes a indicação de extração dentária é inevitável. Existem estudos que demonstram alternativas à extração dentária convencional, como sepultamento de raízes dentárias e extração atraumática com elásticos ortodônticos (10), porém com evidência escassa na literatura (7), demandando a investigação de estratégias de prevenção da osteorradionecrose em procedimentos invasivos.

Neste contexto, a fotobiomodulação com *laser* de baixa potência, vem ganhando popularidade como um adjuvante em diversos tipos de procedimentos odontológicos. A sua eficácia tem sido demonstrada em diferentes investigações sobre a reparação óssea após eventos cirúrgicos como extrações dentárias (11–13), osseointegração de implantes (14), reparação de defeitos provocados por lesões ósseas (15), disjunção palatina (16,17), entre outros.

Estudos em animais buscaram verificar o efeito bioestimulador da fotobiomodulação com *laser* de baixa potência durante o processo de reparo ósseo em animais tratados com radiação ionizante submetidos à defeitos ósseos induzidos ou extração dentária com resultados promissores (18–23). Porém ainda não foram desenvolvidos protocolos clínicos, apenas no manejo da osteorradionecrose já instalada, em que além da fotobiomodulação, também foi empregada a terapia fotodinâmica (24) com resolução das lesões.

Além disso, há evidência acumulada de que a fotobiomodulação com *laser* de baixa potência atua favoravelmente no controle da dor pós-operatória, edema e cicatrização da mucosa oral (25,26) e há um estudo disponível na literatura avaliando positivamente este efeito após extrações em pacientes irradiados (27).

Tendo em vista estes indícios apontados pela literatura, pretende-se neste estudo avaliar o efeito da fotobiomodulação com *laser* de baixa potência na reparação óssea e da mucosa após a extração dentária em pacientes que foram submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

2.1.1 Epidemiologia e etiologia

Atualmente, as neoplasias malignas de cabeça e pescoço são o sétimo grupo de câncer mais frequente no mundo e são classificados a partir das áreas em que surgem sendo: i) cavidade oral composta por: lábios, dois terços anteriores da língua, palato duro, mucosa jugal, gengivas e assoalho da boca; (ii) faringe composta por: nasofaringe, orofaringe (incluindo palato mole, úvula, base da língua, tonsilas, pilares tonsilares e parede orofaríngea) e hipofaringe; (iii) laringe composta por: áreas supra glótica e infra glótica, com as cordas vocais no meio; (iv) cavidade nasal e seios paranasais; e (v) glândulas salivares (1). Tais neoplasias malignas são de origem epitelial no qual ocorre a proliferação anormal de queratinócitos, e mais de 90% delas são carcinomas espinocelular (CEC) de diferenciação histológica variável (2).

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP) é mais prevalente na população masculina, numa proporção de 3:1, e tipicamente diagnosticado na população de meia-idade. As taxas de incidência variam de acordo com a região geográfica e fatores de riscos associados de gravidades diferentes (1).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que, para cada ano do triênio de 2020-2022, ocorrerão 11.180 novos casos de câncer que acometem lábios, cavidade oral, orofaringe e glândulas salivares em homens, 10.69 casos a cada 100 mil homens, ocupando a 5º posição do tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado no sexo masculino; e 4.010 novos casos em mulheres, 3.71 para cada 100 mil mulheres, sendo o 13º tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado na população feminina (28).

O CEC de boca e orofaringe são os mais importantes dentro da área de estomatologia, pois são os sítios anatômicos em que o cirurgião-dentista atua.

Ventre e borda de língua, assoalho de boca e gengiva no CEC de boca, e a região das tonsilas e base de língua no CEC de orofaringe, são os sítios mais prevalentes, e apresentam certa agressividade local com disseminação cervical, devido à rica vascularização da região (29,30).

O processo de carcinogênese do CECCP é pouco esclarecido, embora se reconheça que se trata de um processo complexo e multifatorial, modulado por fatores endógenos e ambientais somados a uma predisposição genética do indivíduo (31).

O consumo de tabaco associado ou não ao consumo excessivo de álcool são universalmente considerados os principais fatores ambientais que predispõem a manifestação do CECCP, e o risco é dose e tempo dependente e não apenas somatório (2). Apesar de o álcool também atuar de forma independente no risco de alguns CECCP, o tabagismo tem relação direta e independente na etiologia das displasias epiteliais das desordens orais potencialmente malignas na cavidade oral quando comparado ao uso exclusivo de álcool (32,33).

Além das desordens orais potencialmente malignas como precursoras do CEC de boca, as variações da exposição dos indivíduos aos diversos fatores de riscos comportamentais, ambientais e geográficos também estão relacionadas ao aparecimento do CEC em outras regiões de cabeça e pescoço. A exposição à radiação solar, no caso do CEC de lábio, é mais intensa em países de clima tropical e em indivíduos de pele branca. O costume de mastigar o *'betel quid'*, uma mistura de tabaco, noz de areca e outras substâncias aromatizantes, é especialmente comum na Índia, e está fortemente relacionado ao aumento do risco do CEC de boca nos países do Sudeste asiático, independentemente da adição ou não de tabaco (34,35).

Quanto ao papel da alimentação no desenvolvimento do câncer de boca, o baixo consumo de hortaliças e frutas, associado ao alto consumo de carne, embutidos e alimentos ultraprocessados constitui um fator de risco. Outro fator de risco emergente é o consumo de chá mate (*Ilex paraguariensis*) quente na forma de chimarrão, hábito bastante comum na região sul do Brasil e em outros países da América do Sul. Não se conhece precisamente o mecanismo desta relação e é possível que a temperatura elevada participe como um cofator na exposição da mucosa aos compostos da bebida e causando irritação crônica (36).

As infecções virais, destacando-se o vírus Epstein-Barr (EBV) e o papilomavírus humano (HPV) que, isolados ou em associação com o tabagismo, também são capazes de induzir mutações somáticas que progridem para a proliferação celular descontrolada e estão relacionados aos CEC de nasofaringe e orofaringe, respectivamente (36,37).

O CEC de nasofaringe apresenta abrangência geográfica global extremamente desequilibrada, sendo mais comum em partes do sudeste da Ásia e norte da África, e está relacionado à infecção pelo EBV e ao consumo de alimentos conservados em sal, provavelmente devido ao seu alto teor de nitrosaminas (1,37–39).

O CEC que afeta a região de orofaringe também apresenta características epidemiológica, patológica, histológica e clinicamente distinta dos outros CEC que acometem a região de cabeça e pescoço (1,29). Ele está fortemente relacionado ao consumo de tabaco e álcool em sinergismo com a infecção persistente pelo HPV, especialmente os subtipos 16 e 18 que, devido a sua classificação de alto risco em função do seu potencial oncogênico, desempenham um papel de forma independente ou atuam como cofator no desenvolvimento e progressão da doença nesta região (38,40).

A presença do HPV em casos em que o diagnóstico de CEC de boca é estabelecido não é incomum, contudo, não há evidências claras sobre o papel do vírus responsável por induzir alterações nos tecidos neoplásicos da cavidade oral (29,41).

2.1.2 Aspectos clínicos e diagnóstico

Segundo a 4ª edição da *Classification Of Head & Neck Tumors* (38) publicada pela Organização Mundial da Saúde em 2017, as lesões malignas iniciais do CEC de boca apresentam-se clinicamente como alterações de coloração branca (leucoplasia), eritematosa (eritoplasia) ou mista (eritroleucoplasia) em placas de tamanho variável, superfície de aspecto lisa ou rugosa e, quando ulcerada, são assintomáticas e sem aspecto inflamatório evidente.

Quando alcançam tamanhos notáveis e avanço na destruição tecidual com exposição do tecido conjuntivo subjacente, a dor é o principal sintoma. A apresentação clínica dos estágios avançados é bastante característica facilitando seu diagnóstico, representada por ulceração com bordas elevadas (“crateriforme”) e consistência endurecida à palpação. É possível observar o acometimento dos nódulos linfáticos cervicais e a fixação destes aos tecidos circundantes, características clássicas sugestivas de malignidade (42).

Sinais de desconforto ao falar e deglutir, parestesia e mobilidade reduzida da língua, por exemplo, podem ser observados nos CECCP (38,42). Em alguns casos, como CEC de faringe, a rouquidão é um sinal frequente. E dependendo das estruturas anatômicas afetadas pelo CEC na região de nasofaringe, pode-se observar sangramento nasal e queixas auditivas (38,40,43,44).

A biópsia e a análise histopatológica permanecem sendo o padrão-ouro de diagnóstico para o CECCP. Para as regiões de boca e orofaringe, a inspeção visual e palpação da lesão, quando possível, são manobras que fazem parte da investigação de lesões que podem ter hipótese de CEC, e a laringoscopia e nasofibrolaringoscopia, são os exames que fornecem imagens da região de laringe e nasofaringe, respectivamente, para a correta investigação de lesões que podem acometer essas estruturas (42,43,45).

O CECCP é caracterizado como neoplasia de origem epitelial com proliferação anormal de queratinócitos que, em estágios mais avançados, formam ninhos invasivos para o tecido conjuntivo subepitelial (38).

2.1.3 Tratamento

A prática de inclusão de estratégias de tratamento multimodais que envolvem cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) para o CECCP é antiga e tem sido empregada durante anos em tumores localmente avançados, visando cura e evitando metástases (40). Entretanto, por ser um grupo com grandes variações clínicas, metas curativas precisam ser individualizadas e esta avaliação deve ser

realizada com cautela pela equipe oncológica que irá decidir qual o melhor manejo clínico da doença (46).

O tratamento de escolha é baseado a partir do estadiamento clínico e patológico dos tumores. Além disso, o status médico e vontade do paciente, antecipação de defeitos funcionais e resultados estéticos também são levados em conta no manejo mais adequado da doença. A cirurgia de ressecção do tumor é o padrão-ouro para o CEC de boca e para os demais locais ela é reservada para tumores menores e acessíveis cirurgicamente. A maioria dos pacientes que apresentam CECCP é diagnosticada em estágios avançados (III e IV), no qual os tumores apresentam invasão local e evidência de metástase locorregional. A doença avançada predispõe um alto risco de metástases (15 a 40%) à distância e prognóstico ruim, com sobrevida global de cinco anos 50% menor, sendo necessário empregar o tratamento multimodal (40).

O tratamento multimodal para o CECCP é bastante agressivo para o paciente. O emprego da RT, principalmente, está associado a um maior controle locorregional da doença e maiores taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença após o tratamento cirúrgico (47,48). Entretanto, a associação dessas terapias está relacionado a um conjunto de sequelas estéticas e funcionais que implicam em uma sobrevida de menor qualidade (49).

2.2 RADIOTERAPIA

2.2.1 Mecanismo de ação

A RT é a modalidade terapêutica que consiste na administração de elevadas doses de radiação ionizante, com a finalidade de atingir e provocar um dano letal nas células neoplásicas do tecido alvo (50).

A radiação age de maneira seletiva, sendo absorvida por células com maior radiosensibilidade, ou seja, as que apresentam intenso metabolismo celular e maior taxa de proliferação, como as células tumorais e epiteliais. Seu princípio de ação se

baseia na ação direta sobre o material genético celular, rompendo a dupla-fita de DNA, ou indireta, em que a radiação ionizante ioniza as moléculas de água das células com a formação de radicais livres que, por serem muito reativos, interagem com o núcleo celular provocando sucessivas quebras da fita dupla de DNA, desencadeando a morte celular programa ou apoptose, caracterizando assim o evento letal desse processo (51).

2.2.2 Técnicas

A RT pode ser administrada de forma exclusiva, paliativa, adjuvante ou neoadjuvante à cirurgia ou à QT, e está associada ao melhor controle locorregional da doença (52).

O esquema de fracionamento da RT é a técnica atualmente mais utilizada por poupar os tecidos sadios ao redor do tumor, que podem ser atingidos durante as sessões de administração da radiação ionizante. Desta forma, as doses são entregues, empiricamente, por meio de frações no valor de 1,6 – 2 Gray (Gy), 5 vezes por semana. O tratamento em geral tem duração entre 5 a 7 semanas, dependendo da dose planejada. A RT com feixe de radiação externo, ou teleterapia, é a técnica preconizada para o tratamento do CECCP (51,53).

Atualmente, os avanços da tecnologia digital permitiram que novas técnicas de RT fossem desenvolvidas. A incorporação de algoritmos computadorizados e melhorias na qualidade e aquisição de imagens de raio-x possibilitou que a RT convencional (2D-RT), baseada a partir de exames de imagem bidimensionais, como a radiografia panorâmica, e cálculos manuais fosse gradativamente substituída pela RT conformada ou tridimensional (3D-RT) (54,55).

O planejamento da 3D-RT é baseado a partir do mapeamento preciso e reconstrução tridimensional do tumor através de exames de imagens tridimensionais, como tomografia computadorizada (TC) e, em alguns casos, ressonância magnética, com o auxílio da inteligência artificial de softwares de computadores. A grande vantagem desta técnica é a entrega da radiação ionizante

de maneira mais específica à área alvo de tratamento, diminuindo a exposição de estruturas sadias adjacentes a ele (54,55).

Outro avanço da tecnologia culminou no desenvolvimento da RT de intensidade modulada do feixe (IMRT), que supera as limitações da 3D-RT. Esta técnica também é planejada a partir de exames de imagens tridimensionais, como a TC e ressonância magnética, e a grande vantagem é permitir a conformação da radiação ionizante para o contorno da área alvo. A IMRT utiliza múltiplos feixes de radiação ionizante de diferentes direções e intensidade não uniforme, capaz de modular a dose de radiação entregue, aumentando a dose diretamente no tumor e poupando órgãos críticos, como as glândulas salivares, em especial a parótida (55,56).

Em relação aos indicadores de maior controle locorregional da doença e maiores taxas de sobrevida global e sobrevida livre da doença após o tratamento cirúrgico, a vantagem da IMRT quando comparada à 3D-RT está associada ao sítio primário do tumor. A revisão sistemática com meta-análise realizada por Gupta et al. (57) aponta benefício significativo para o tratamento do CEC de nasofaringe com IMRT.

Já no estudo coorte de Ghosh et al. (58), os autores não observaram diferenças do uso da IMRT no tratamento definitivo do CEC de boca em relação à técnica convencional de 3D-RT, para o parâmetro de controle locorregional. Além disso, a IMRT tem maior custo de aquisição em comparação a 3D-RT. No Brasil, o uso da IMRT e técnicas de alteração de fracionamento se restringem ao setor de saúde privado. O sistema Único de Saúde (SUS) oferece apenas as modalidades de 2D-RT e 3D-RT (59).

Segundo a versão mais recente publicada da *Clinical Practice Guideline in Oncology* em 2020 (60), para o manejo dos tumores na região de cabeça e pescoço, a escolha do tratamento definitivo com RT em lesões em estágios iniciais e com baixo risco de acometimento linfonodal (T1-2N0) podem receber altas doses de RT, com valores que variam de 66 (1,8 Gy/fração) a 70 Gy (2 Gy/fração) de maneira fracionada para o controle local da lesão.

Quando administrada de forma adjuvante à cirurgia, a RT pode ser recomendada para o controle local de tumores em estágios iniciais (T1-2N0) de 44 (2 Gy/fração) a 63 Gy (1,8 Gy/fração). Para pacientes em casos avançados, em que

a ressecção da lesão apresenta características patológicas de extensão nodal com ou sem margens positivas, a RT adjuvante com essas mesmas variações de dose, e a QT são recomendadas (48,60).

A RT exclusiva também pode ser empregada no tratamento do CEC de orofaringe e em pacientes com CEC de boca sistemicamente debilitados e com doença localmente avançada, que não são considerados candidatos à cirurgia ou quimiorradioterapia. Ou ainda no tratamento paliativo, quando a cura do tumor não é mais possível, em que a RT também pode ser combinada com a QT, no esquema de dose hipofracionada, com administração de altas doses por dia (2 – 5 Gy)(53).

2.2.3 Efeitos secundários da radioterapia

A radiação ionizante da RT também é capaz de eliminar ou danificar células não neoplásicas presentes ao redor do tumor. Os principais tecidos atingidos são o epitelial e endotelial que revestem a mucosa e os vasos sanguíneos, respectivamente, os tecidos conjuntivo, glandular e dentário, os ossos da maxila e mandíbula e o tecido cutâneo (4).

As sequelas diretas e indiretas que surgem nestes tecidos, a partir desse processo, podem ser transitórias, tais como a mucosite oral acompanhada de disgeusia e disfagia, radiodermite e trismo, ou permanentes/crônica, tais como a hipossalivação acompanhada de xerostomia, cárie relacionada à radiação e osteorradionecrose (3-5).

A mucosite oral radioinduzida é uma reação inflamatória da mucosa com patogênese complexa e curso clínico progressivo. Ela representa o efeito colateral agudo mais prevalente decorrente do tratamento radioterápico e um impacto negativo expressivo na qualidade de vida do paciente durante o tratamento. Em estágios avançados, está associada a quadros agudos de dor acompanhado de dificuldades na fala, disfagia e odinofagia (dificuldade e dor na deglutição), contribuindo para a desnutrição e desidratação do paciente (3,61). Atualmente, não existem protocolos clínicos definitivos para o seu manejo. A prevenção, tratamento e controle da dor da mucosite oral radioinduzida por meio da fotobiomodulação (FBM)

com *laser* de baixa potência (LBP) tem demonstrado resultados positivos. O uso de agentes anti-inflamatórios tópicos demonstrou resultados escassos para os pacientes que recebem doses maiores que 50 Gy, geralmente associados a QT (62)

A radiodermite caracteriza-se por um conjunto de alterações cutâneas secundárias à exposição da radiação ionizante. É dose e local dependente, como a mucosite oral, e curso clínico autolimitante. Quadros avançados são acompanhados de dor aguda, sensação de queimação, erupções ou ulcerações cutâneas associadas a edema, necrose e telangiectasia, causando desconforto e piora na qualidade de vida do paciente. O uso de anti-inflamatório esteroidal tópico e sabão neutro de forma profilática durante o tratamento radioterápico estão associados a um melhor conforto e menor sensação de prurido e queimação. Além disso, o uso do LBP em regime contínuo, também pode ser uma alternativa para alívio da dor (63,64).

A limitação considerável na amplitude de abertura bucal caracteriza o trismo e ele é provocado pela fibrose cicatricial da cirurgia ou fibrose dos tecidos musculares em função da RT. Sua prevalência está principalmente associada à área e tamanho do tumor primário, e as manobras para sua prevenção e tratamento são limitadas. A fisioterapia que emprega técnicas de alongamento e fortalecimento da musculatura é a que tem demonstrado melhores resultados, principalmente quando o diagnóstico de trismo é realizado de maneira precoce, logo após a terapia oncológica (5,65,66).

Os ácinos serosos, principalmente, que compõem as unidades secretoras de saliva das glândulas salivares, destacando-se a parótida, sofrem destruição permanente ou ficam severamente comprometidos em função da RT. O comprometimento do fluxo salivar ou hipossalivação, acompanhada pela sensação de boca seca (xerostomia), combinado às alterações de esmalte provocados pela radiação ionizante, precipitam o desenvolvimento de lesões de cárie (4,67,68).

A cárie relacionada à radiação é clinicamente semelhante à cárie clássica, mas se desenvolve de maneira mais rápida e têm maior probabilidade de incluir superfícies dos dentes como pontas das cúspides e região cervical, quando comparado à cárie clássica. A região cervical é a localização mais crítica dessas lesões, uma vez que a espessura do esmalte é menor. O rápido avanço dessas lesões em direção a polpa, quando não tratadas, provocam a amputação da porção coronária do dente, comprometendo os tecidos periodontais de suporte e, com isso,

surge a necessidade de extração dentária (69–72). O evento cirúrgico envolvido nas extrações dentárias é um dos principais fatores de risco para o surgimento da osteorradionecrose (7).

2.3 OSTEORRADIONECESE

2.3.1 Definição e epidemiologia

A osteorradionecrose (ORN) é a sequela crônica mais grave decorrente do tratamento radioterápico para o CECCP. Foi descrita pela primeira vez por Regaud (73) e, desde então, seu surgimento tem sido um tópico bastante discutido na literatura acompanhado por teorias e definições diferentes propostas por vários pesquisadores (74–80). A ORN é conceitualmente definida como uma área de exposição de osso desvitalizado previamente irradiado por um período de três a seis meses, sem evidência de persistência ou recorrência do tumor no local, ou do uso de medicações associadas à osteonecrose, podendo estar associada à dor, drenagem e fistulação da mucosa ou pele (6,81).

Robert E. Marx (75) elucidou a fisiopatologia da ORN, observando que este processo não é primariamente causado pela infecção do osso irradiado, mas sim pelo próprio dano tecidual causado pela ação da radiação ionizante, que, ao entrar em contato com o tecido ósseo, provoca apoptose de células endoteliais, osteoclastos, osteoblastos, trombose vascular, hialinização e fibrose do periósteo e espaços medulares; levando à tríade hipóxia, hipovascularização e hipocelularidade, que caracteriza a teoria dos '3H'.

Estas alterações modificam o metabolismo e homeostase do tecido ósseo de forma irreversível, que passa a ter um problema crônico no processo de cicatrização. A capacidade de substituir ou reparar a perda normal de colágeno e células, bem como a de levar oxigênio e nutrientes pra aquele local fica severamente comprometida ou, às vezes, inexistente. Desta forma, o tecido pode entrar em colapso e formar

espontaneamente áreas de exposição óssea que não cicatrizam, ou se torna pouco propenso à resposta fisiológica de reparação frente a um trauma (75,82).

A ORN pode se desenvolver espontaneamente e de maneira precoce, principalmente devido às altas doses de irradiação, acima de 50 Gy, nos primeiros dois ou três anos após a radiação. Lesões de início tardio podem ter relação com trauma induzido por extrações dentárias, biópsias e próteses mal adaptadas, caracterizando a ORN traumática (7,81)

As taxas de prevalência mais frequentemente reportadas variam entre 5% a 15%, tendo em vista a redução global de casos relatados a partir da década de 90, devido à utilização de técnicas mais modernas de telerradioterapia, que aumentam a preservação das estruturas sadias, como a 3D-RT e a IMRT (7,81). A revisão sistemática realizada por Nabil e Samman (7), apontam que a incidência total de ORN decorrente de extrações dentárias após a RT foi de 7% em seu estudo.

2.3.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco no desenvolvimento da ORN são fatores relacionados às características do paciente, do tratamento oncológico e do tumor (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 - Relação dos principais fatores de risco da ORN, adaptado do estudo de Jawad et al. (71)

	Fatores dentários	Fatores gerais
Paciente	Doença periodontal e periapical	Idade e sexo
	Cárie relacionada à radiação	Tabagismo
	Extração dentária pré ou pós-RT	Comorbidades:
	Denteado <i>versus</i> Edêntulo	Diabetes
	Higiene oral	Desnutrição
Tumor		Imunodeficiências
	Localização e tamanho	
	Estadiamento clínico e histológico	
	Proximidade com estrutura óssea	
Tratamento	Técnica: 2D-RT, 3D-RT ou IMRT	
	Dose total: > 50Gy	
	Localização da dose total: mandíbua <i>versus</i> maxila	

2D-RT: radioterapia convencional; 3D-RT: radioterapia convencional; IMRT: radioterapia com intensidade modulada do feixe

Fonte: O autor.

Marx (75) observou em seu estudo que a extração dentária correspondia a 88% dos casos de ORN traumática em pacientes que receberam uma dose de radiação superior a 60 Gy. A literatura também revela que além das altas doses de radiação (6,71,81,83), o risco de ORN se agrava de maneira permanente por um prazo indeterminado de tempo após o tratamento radioterápico. Musbah e Mupparapu (84), por exemplo, relatam um caso de ORN com aparecimento após 12 anos da RT em paciente cuja exodontia foi realizada 7 anos antes das queixas de infecções e parestesia. Este caso também revela a presença de ORN com mucosa intacta, sendo uma apresentação clínica pouco comum da lesão.

O surgimento da ORN é mais provável após a remoção de molares inferiores localizados no campo da radioterapia, e mais frequentemente observada na mandíbula em relação à maxila, numa razão de 24:1. Esta diferença pode ser explicada pela diferença no aporte de suprimento sanguíneo entre os ossos do sistema estomatognático. No caso da mandíbula, mais restrito e dentro do campo de irradiação na maioria dos pacientes, enquanto que a maxila apresenta inúmeras anastomoses vasculares localizadas fora da área irradiada. Além disso, devido às diferenças de densidade óssea entre mandíbula e maxila, a mandíbula absorve uma maior quantidade de radiação durante o tratamento radioterápico (6,81).

A presença da doença periodontal, principalmente com envolvimento de furca, e cárie relacionada à radiação também estão relacionadas ao maior risco de ORN, principalmente em pacientes com pobre higiene oral (71,85,86), por levar à extração de dentes para a solução do problema em questão.

A extração profilática de elementos dentários em condições precárias com prognóstico restaurador ruim antes do início da RT é uma prática controversa. A literatura apresenta estudos com resultados conflitantes acerca das extrações dentárias realizadas antes da RT (87). Esta prática tem sido realizada com base na experiência clínica e de maneira empírica, considerando um período de 15 dias antes da RT como ideal. Contudo, a revisão de Beech et al. (8) demonstrou que extrações realizadas previamente a RT apresentaram um aumento significativo nas chances de desenvolvimento da ORN, mesmo quando comparado à extração após a RT. É de extrema importância que a oportunidade cirúrgica deva ser considerada em um intervalo de tempo suficiente, com no mínimo 21 dias (8), para que ocorra a cicatrização inicial do alvéolo e não atrase o início do tratamento oncológico (88).

Além desta questão, os autores também pontuam que a demanda por extrações dentárias após a RT deve ocorrer tendo em vista que a condição bucal desses pacientes será prejudicada permanentemente pela RT.

Outros fatores para o desenvolvimento da ORN também foram relatados na literatura como fatores de risco relacionados ao hospedeiro, como idade, consumo contínuo do tabaco e álcool, mesmo após o tratamento oncológico, e desnutrição (85,89).

A literatura sugere também que o risco de ORN tem relação com o local e estadiamento do tumor primário. O estudo coorte de Schweyen et al. (69) revelou que a maior incidência de ORN foi observada em pacientes com CEC de boca em estágio avançado com infiltração óssea (pT4), que passaram por cirurgia e, posteriormente, RT adjuvante com altas doses no leito primário. Tumores que apresentam invasão óssea ou que estão localizados próximos a estruturas ósseas, acabam recebendo doses maiores de radiação (> 60 Gy), que são críticas para que a necrose óssea ocorra (83,90,91)

Também no estudo de Schweyen et al. (69), a 3D-RT para o CEC de boca foi relacionada ao maior risco de ORN quando comparada a IMRT. Já o estudo de Maesschalck et al. (92), por exemplo, não encontrou essa diferença de risco na comparação das duas técnicas para o CEC de orofaringe e também ressaltou que a entrega de doses maiores no osso da mandíbula estava relacionado com maior risco de ORN ao invés da modalidade radioterápica.

2.3.3 Características clínicas e radiográficas

Diversos estadiamentos e classificações clínicas foram propostos para o seu diagnóstico. Os sintomas clínicos, achados radiológicos e/ou resposta a diversos tratamentos são as principais características levadas em consideração para estas categorizações (74–78,90,93–97). Porém, não são usadas de maneira universal, uma vez que apresentam deficiências individuais (83).

Apesar de não apresentar um consenso em sua definição clínica, a ORN caracteriza-se por diferentes extensões de solução de continuidade da mucosa

de revestimento oral ou pele, com exposição de tecido ósseo necrosado, de coloração amarelada (Figura 2.1A). Em estágios avançados a necrose óssea pode envolver áreas mais profundas acometendo estruturas nobres da mandíbula, como o canal mandibular, provocando parestesia, e cortical basal podendo provocar fratura patológica. Dependendo da extensão clínica da lesão, o quadro pode ser assintomático e crônico, podendo apresentar drenagem e fistulação da mucosa ou pele, ou sintomático e agudo. Radiograficamente apresenta-se como áreas radiolúcidas localizadas ou difusas, compatíveis com atividade osteolítica e necrose óssea (Figura 2.1B e 2.1C) (81,98).

Entretanto, já foi demonstrado que a ORN pode estar presente mesmo sem a ruptura da mucosa oral ou pele, diagnosticada em exames de imagem (79,81). Desta forma, a última classificação para a ORN, elaborada por He et al. (79) combina características clínicas e radiográficas, com objetivo de facilitar a avaliação clínica da lesão, para a escolha do tratamento mais adequado (Tabela 2.2). A proposta dos autores questiona outros sistemas de estadiamento da doença baseados a partir dos resultados de seus tratamentos testados, como por exemplo, o sistema de estadiamento proposto por Marx (75) a partir da avaliação dos resultados da oxigênio-terapia hiperbárica (OHB) e o de Lyons et al. (93) com a terapia com medicamentos anti-fibrótico (pentoxifina e tocoferol - PENTO).

Figura 2.1 - Características clínicas e imaginológicas da osteorradioneecrose: osso exposto desvitalizado de coloração amarelada em região anterior de mandíbula (A), áreas hipodensas difusas, compatíveis com atividade osteolítica e necrose óssea no corte axial (B) e sagital (C) comprometendo grande parte do corpo de mandíbula anterior e do lado direito no exame de tomografia computadorizada de feixe cônico deste paciente

Fonte: O autor.

He et al. (79) corroboram com os achados de Store e Boysen (76), no qual os autores sustentam que o diagnóstico da ORN precede a terapia e que as evidências radiológicas podem preceder as alterações em mucosa. Desta forma, a ORN pode ser diagnosticada em casos em que a mucosa está intacta, contrariando a definição tradicional de ORN que considera a presença de exposição óssea o principal sinal clínico para o seu diagnóstico (99).

A revisão de Dhanda et al. (100) aponta que divergências entre as características clínicas para o diagnóstico da ORN bem como seu estadiamento ou classificação, são fatores que também refletem na ampla variação de incidência da doença entre os estudos, pois a falta de critérios universais contribui para a subnotificação da lesão quando presente em estágio subclínico, como é o caso da presença de apenas sinais radiográficos de destruição óssea sem comprometimento da mucosa.

Tabela 2.2 - Classificação da ORN de acordo com características clínicas e radiográficas, adaptado do estudo de He et al. (98)

Estágio	Necrose óssea (B) Defeito em tecido mole (S)	Achados clínicos e radiográficos
0	B0S0	B0: Ausência de alterações ou apenas imagem osteolítica na radiografia em pacientes com exposição óssea ou dor S0: Mucosa ou pele íntegra
I	B1S0 B1S1 B1S2	B1: Diâmetro máximo da lesão na radiografia < 2,0 cm S0: Mucosa ou pele íntegra S1: Presença de defeito em mucosa intraoral ou fístula cutânea externa S2: Presença de defeito em mucosa intraoral com comunicação extraoral
II	B2S0 B2S1 B2S2	B2: Diâmetro máximo da lesão na radiografia ≥ 2,0 cm S0: Mucosa ou pele íntegra S1: Presença de defeito em mucosa intraoral ou fístula cutânea externa S2: Presença de defeito em mucosa intraoral com comunicação extraoral
III	B3S0 B3S1 B3S2	B3: Fratura patológica S0: Mucosa ou pele íntegra S1: Presença de defeito em mucosa intraoral ou fístula cutânea externa S2: Presença de defeito em mucosa intraoral com comunicação extraoral

Fonte: O autor.

2.3.4 Tratamentos

Apesar de a incidência de ORN ser baixa, nem sempre pode ser evitada e, uma vez presente, raramente tem cura espontânea. Na maior parte das vezes apresenta curso clínico lento e progressivo, sem tendência de resolução espontânea, mas passível de ser controlado. Não existe um único protocolo para o manejo da ORN e a seleção da melhor terapia deve ser realizada por um profissional especializado na área, e leva em consideração a modalidade da terapia oncológica, apresentação clínica da lesão (localização, extensão da necrose óssea, fase aguda ou crônica), a saúde geral, presença de comorbidades e os desejos do paciente (77,82,83,101). As opções de tratamento para a ORN estão relacionadas na Tabela 2.3.

Tabela 2.3 - Relação dos principais tratamentos da ORN

Conservador	Radical
Irrigação com clorexidina 0.12%	
Antibioticoterapia	
Sequestrectomia ou desbridamento cirúrgico	Antibioticoterapia associada à cirurgia de
Oxigenioterapia hiperbárica (OHB)	ressecção do osso necrótico e reconstrução
Ultrassom terapêutico	com enxerto ósseo microvascular
Pentoxifilina e Tocoferol (PENTO)	
Fotobiomodulação com LBP e terapia	
fotodinâmica (PDT)	

Fonte: O autor.

Casos extensos e avançados em que a terapia conservadora não obteve sucesso, o tratamento radical torna-se necessário e inclui antibioticoterapia associada à cirurgia de ressecção do osso necrótico e reconstrução com enxerto ósseo e retalho microcirúrgico (82,101–103). Este procedimento pode acarretar alterações substanciais na forma e função da cavidade oral, levando a deterioração da qualidade de vida do paciente (6).

Apesar de várias opções, não existe um consenso na literatura de qual é a melhor terapia ou a que produz melhores resultados clínicos. As evidências científicas de algumas terapias são muito escassas, como por exemplo o uso do ultrassom, e outras com eficácia questionável, adequadas para as instituições onde foram realizadas, como é o caso da OHB e protocolo medicamentoso com PENTO (101).

A OHB foi proposta por Robert E. Marx (75), a partir da teoria dos '3H' no qual o autor propôs a sua utilização de forma preventiva e adjuvante a terapia cirúrgica da ORN. Apesar das altas taxas de sucesso com resolução dos casos, essa terapia foi adequada para a instituição em particular, e os estudos apresentam pequeno número de participantes com relatórios inadequados de métodos e resultados. Além disso, trata-se de uma terapia com alto custo (104).

O protocolo medicamentoso PENTO foi proposto pelos autores Delanian e Lefaix (105) de acordo com a teoria fibroatrófica induzida por radiação. A pentoxifilina é um fármaco vasodilatador periférico capaz de reduzir a viscosidade sanguínea e assim facilitar a chegada do sangue aos tecidos fibróticos promovendo melhor oxigenação para aquele ambiente. O tocoferol, ou vitamina E, é um agente antioxidante que atua na capturação de radicais livres de oxigênio além de estimular proliferação de osteoblastos (106).

A combinação dessas drogas tem sido empregada no manejo conservador da ORN com resultados que evidenciam a resolução da doença e/ou interrupção da progressão com melhora clínica dos sintomas em todas as etapas da ORN. Entretanto, poucos estudos foram realizados confirmando essa melhora. A recente revisão sistemática e meta-análise publicada por Kolokythas et al. (107), forneceu uma revisão do tratamento para casos avançados ou refratários de ORN, com recuperação e melhora significativa em 60% dos casos analisados, sem a necessidade de intervenção cirúrgica posteriormente. Contudo ela reúne um número pequeno de casos, ausência de estadiamento uniforme da ORN e avaliação da lesão com diferentes critérios clínicos, além de outros regimes adicionais ao PENTO como antibióticos, esteroides e o clodronato, um bisfosfonato que, usado em baixas doses, tem o intuito de modular a atividade de osteoclastos a fim de evitar a reabsorção óssea. Desta maneira, estudos prospectivos multicêntricos bem

projetados e parâmetros de avaliação uniformes são necessários para melhor avaliação dessa terapia (107).

Existe apenas um relato na literatura a respeito da FBM com LBP no manejo da ORN. Ribeiro et al (24) publicou uma série com um pequeno número de casos (n = 20), no qual foi avaliado o efeito fotobiomodulador do *laser* vermelho e infravermelho associado à terapia fotodinâmica (PDT) em diferentes estágios das lesões de ORN. Os autores observaram a remissão de fístulas, dor e parestesia e reparo parcial ou total do tecido oral em todos os casos. Esses resultados sugerem que a FBM com LBP e a PDT auxiliam no tratamento de lesões de ORN em diferentes estágios, entretanto, estudos maiores e o estabelecimento de um protocolo único para o uso do *laser* e parâmetros uniformes, são necessários para evidências científicas mais robustas em relação ao uso dessa ferramenta no manejo da ORN.

2.3.5 Prevenção

A prevenção da ORN é fundamental e um desafio, visto que algumas vezes a indicação de extração dentária é inevitável. Nabil e Samman (7) conduziram uma revisão sistemática a respeito da prevenção da ORN decorrente de extrações dentárias e observou que a profilaxia antibiótica e antibioticoterapia pós-extração são as iniciativas mais comuns entre os cirurgiões-dentistas, pela disponibilidade e facilidade de administração. Os antibióticos mais importantes e amplamente utilizados foram a penicilina e a clindamicina, prevenindo infecções no tecido lesado pela RT. A incidência combinada para ORN que surge após extração dentária com uso de antibióticos é de 6%.

Esta revisão sistemática também recomendou outras medidas durante o trans-operatório da extração dentária para prevenção da ORN, tais como: mínimo trauma durante o procedimento preservando a integridade do periósteo, uma importante fonte local de vascularização; a realização de retalhos conservadores e alveoloplastia buscando sutura oclusiva do alvéolo para a cicatrização por primeira intenção, visando eliminar espículas ósseas afiadas e fornecer uma cobertura do

alvéolo e coágulo com tecido mole, evitando a exposição óssea. A extração de números limitados de dentes por sessão ou dentes intercalados também é recomendada, tendo em vista o limitado suprimento sanguíneo (7).

O uso de anestésicos sem vasoconstritores, sonda nasogástrica no período pós-operatório, tratamento prévio com OHB, ultrassom e protocolos medicamentosos com PENTO, também foram sugeridos para a prevenção da ORN diante de extrações após a RT. Entretanto apresentam evidência escassa na literatura (7).

Outra alternativa descrita na literatura, é o uso da fibrina rica em leucócitos e plaquetas. Devido ao seu caráter bioestimulador e presença de fatores de crescimento, a fibrina rica em leucócitos e plaquetas está associada à aceleração do reparo ósseo e tecidos moles, estimulação da angiogênese, modulação da inflamação e dor pós-operatória (108). O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado por Palma et al. (109), avaliou o efeito desta terapia em relação à dor pós-operatória e prevenção da ORN. Nenhum paciente do estudo desenvolveu ORN em um período de 180 dias, e a análise não revelou resultados significativos em relação à dor e nenhum benefício adicional foi observado com o uso da fibrina rica em leucócitos e plaquetas.

Existem outras alternativas à extração dentária convencional, como sepultamento de raízes dentárias após o tratamento endodôntico e extração atraumática com elásticos ortodônticos, que constituem estudos antigos e com evidência limitada. Rodu et al. (10) relatam uma manobra de extração das raízes residuais do primeiro molar inferior, através da instalação de um aparelho ortodôntico nos dentes vizinhos, com braquetes e um fio de ligadura, que atuaram como um sistema de ancoragem para extrair as raízes do alvéolo. Essa técnica teve duração de aproximadamente 1 mês e meio, até que a raiz estava extruída quase que por completo do alvéolo, removida posteriormente sob anestesia local e prescrição de eritromicina 250mg. Os autores observaram na radiografia de 2 meses de acompanhamento que a área apresentava aspecto de regeneração óssea normal e com recobrimento mucoso na avaliação clínica.

Outras medidas preventivas que diminuem o risco de ORN incluem atendimento odontológico especializado com retornos regulares que incentivem e orientem higiene bucal diária e aplicação tópica de flúor, controlando a incidência de

cárie relacionada à radiação e de doenças periodontais, que podem levar à necessidade de uma extração dentária. Além do incentivo a melhores hábitos de saúde como o abandono do tabaco e álcool (86,88).

2.4 FOTOBIMODULAÇÃO

2.4.1 Mecanismo de ação

A palavra *laser* é um acrônimo que em inglês significa '*light amplification by stimulated emission of radiation*'. A emissão estimulada do feixe de luz dos dispositivos de *laser* difere-se das fontes luminosas convencionais por apresentar as propriedades de: monocromaticidade, coerência e pouca divergência (110).

O *laser* pode ser dividido em duas categorias conforme sua potência (W), e interação com os tecidos. O *laser* de alta potência está associado à emissão de altos valores de densidade de potência (W/cm^2), com produção de efeitos térmicos que, coagulam, vaporizam ou ablaçionam tecidos biológicos e é empregado em procedimentos odontológicos cirúrgicos. Já o *laser* de baixa potência (LBP) está associado a efeitos biológicos diversos, com emissão de baixa densidade de potência (W/cm^2) que reduz significativamente a possibilidade de efeitos térmicos ou outros eventos deletérios para o organismo (111).

O LBP é, portanto, um tipo de radiação eletromagnética não-ionizante, de baixa frequência utilizado na modalidade terapêutica denominada fotobiomodulação (FBM), também conhecida como fototerapia a *laser* e *laserterapia*. Os efeitos biológicos da FBM com LBP dependem da interação do tipo de radiação emitida, ou seja, do comprimento de onda (λ) incidente, com as propriedades ópticas dos tecidos alvo que influenciam no seu poder de penetração (111,112).

O LBP no espectro visível (vermelho) tem comprimento de onda que varia entre 635 nm a 650 nm e no espectro invisível (infravermelho) tem comprimento de onda que varia de 700 nm a 1200 nm. Eles também podem ser utilizados no regime

de emissão contínua, quando a potência (W) de saída é constante durante todo o período, ou emissão pulsada, quando a potência (W) de saída oscila, variando entre um pico de valor máximo e zero durante um determinado período (113).

O mecanismo de ação terapêutico da FBM com LBP sobre os tecidos envolve, além do comprimento de onda (nm), os parâmetros de potência (W), densidade de potência (W/cm^2) e dose (J/cm^2) que, quando administrados de forma adequada induzem reações estimuladoras a nível molecular, celular e orgânico. Efeitos inibitórios também podem ser observados quando as doses (J/cm^2) são administradas de maneira incorreta ou em demasia (114,115).

Quando a luz do *laser* incide sobre um tecido ela pode ser refletida, espalhada, transmitida ou absorvida. É por meio deste último processo que a energia dos fótons é introduzida nas células. A luz é absorvida por fotorreceptores endógenos, os cromóforos, e promove efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos que induzem a bioestimulação celular, favorecendo de maneira mais rápida e eficaz o processo de reparação tecidual da região lesionada, por exemplo, mediante a modulação do processo inflamatório, com diminuição do edema e efeito antiálgico (111,112,116).

Tina Karu (117), observou a interação da luz com várias células (*E. coli*, leveduras, hela, fibroblastos de hamster chinês e linfócitos humanos) no espectro visível (vermelho), e propôs a teoria de que o fóton era absorvido pelo citocromo C oxidase (Cox), um dos cromóforos não pigmentados presente nas mitocôndrias, e que, uma vez eletricamente excitados, ocorria a mudança no metabolismo celular com aumento de potencial da membrana e acionamento da cascata de eventos na cadeia respiratória das mitocôndrias com aceleração da transferência de elétrons. Este aumento no transporte de elétrons necessariamente provoca maior síntese de trifosfato de adenosina (ATP), acompanhado de alterações no potencial redox intracelular, no pH e nos níveis cíclicos de adenosina monofosfato (cAMP), responsáveis pela regulação do metabolismo celular (116,117).

A ativação de diversas vias de sinalização celular induz maior síntese e reparo de DNA, liberação de fatores de crescimento, aumento na atividade de leucócitos, regulação da expressão de genes relacionados à proliferação, migração e remodelação celular, principalmente de fibroblastos. A irradiação por luz no

espectro vermelho também aumenta a proliferação celular por supressão da apoptose celular (118).

A ação fotoquímica que o *laser* provoca na enzima Cox presente na mitocôndria, é de extrema importância para iniciar o efeito terapêutico (117). Já o modelo proposto por Smith (119), sugere que a luz no espectro infravermelho não é absorvida por organelas, mas sim pelas membranas celulares, provavelmente pelos canais de Ca^{2+} , conduzindo ao aumento intracelular de Ca^{2+} e desencadeando a resposta bioestimuladora final descrita anteriormente (120). É importante ressaltar que o efeito bioestimulador do *laser* só pode ser visto em tecidos lesados com funções comprometidas (121).

2.4.2 Efeito bioestimulador nos tecidos

Os efeitos bioestimuladores da ação da FBM com LBP sobre os diferentes tecidos são notáveis e amplamente divulgados na literatura. O aumento no ATP intracelular e a cascata de eventos que se sucedem é um dos achados mais frequentes e significativos após a FBM com LBP demonstrados em estudos *in vitro* e *in vivo* (118).

Cada tecido tem suas propriedades ópticas (coeficiente de reflexão, absorção e espalhamento) e moléculas com afinidade para um determinado comprimento de onda. A literatura sugere que a FBM com LBP, especialmente no espectro infravermelho (700 nm a 1200 nm), é bastante empregada na terapêutica do tecido ósseo e de estruturas adjacentes, como no caso de extrações dentárias (122,123), defeito ósseo após a enucleação de cistos (15), tratamento ortodôntico (124,125), osseointegração de implantes de titânio (14,126), expansão da maxila (16,127), regeneração óssea guiada com enxerto ósseo humano e bovino (12,128), dentre outros, com resultados positivos em relação à regeneração e remodelação óssea mais rápida (121).

A FBM com LBP, portanto, demonstra ser uma ferramenta de terapia suporte no reparo ósseo, antecipando os eventos relacionados à regeneração (122). Entretanto, os estudos apresentam diferentes protocolos (número de sessões,

tempo de aplicação, dose e comprimento de onda) de aplicação do *laser*. A revisão sistemática de Kulkarni et al. (123) a respeito da eficácia da FBM com LBP na aceleração do reparo ósseo após extração dentária reúne estudos que sugerem um aumento da densidade óssea e marcadores osteogênicos. Contudo, o estudo aponta que a enorme diversidade de equipamentos *laser* e a grande heterogeneidade de dados referentes aos diferentes protocolos utilizados aliados a intervalos de observação insuficientes, impedem comparações diretas para o estabelecimento do protocolo ideal para alcançar a cicatrização óssea.

Muitos estudos foram realizados para avaliar o efeito bioestimulador da FBM com LBP sobre os osteoblastos e durante o processo de regeneração óssea em diferentes experimentos, a fim de ter uma melhor compreensão biológica dos efeitos provocados pela irradiação com *laser* (115). A FBM tem demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos animais, o aumento na proliferação de osteoblastos, de deposição de colágeno e, conseqüentemente, resultando-se em maior neoformação óssea (11,12,121,128–130). Estes efeitos se devem a estimulação de fatores relacionados à remodelação óssea, tais como receptor ativador kappa-B (RANK), ligante do receptor ativador kappa-B (RANKL), osteoprotegerina, metaloproteinases da matriz extracelular, catepsina K e integrinas (17). Além da estimulação da microvascularização local também obtida pela ação da FBM (121).

2.4.3 Estudos clínicos da fotobiomodulação com *laser* de baixa potência no reparo ósseo e de mucosa

De maneira geral, os estudos clínicos acerca do papel da FBM com LBP na estimulação da formação óssea demonstraram resultados positivos. Abd-laal et al. (16) observou em seu estudo clínico que testou a FBM com LBP (GaAs, $\lambda = 905 \text{ nm}$, $P = 500 \text{ mW}$) na consolidação óssea após a distração osteogênica da maxila, com resultados positivos quanto ao aumento de densidade óssea. Em seu experimento, a densidade de energia igual a 20 J/cm^2 foi distribuída em 4 pontos na região de sutura palatina, durante 120 segundos por ponto, totalizando 12 sessões de irradiação com intervalos de 48 horas. No décimo segundo dia de consolidação

óssea e após 6 sessões de FBM, seus efeitos já apresentavam diferença estatística significativa na comparação das densidades ósseas dos grupos analisados.

O estudo clínico randomizado controlado realizado por Romão et al. (11), mostrou avanço na cicatrização, com maior formação óssea, na análise microtomográfica da peça cirúrgica do osso neoformado dentro do alvéolo após 40 dias da extração dentária do grupo que recebeu FBM com LBP (GaAIs, $\lambda = 808$ nm, $P = 100\text{mW}$), em comparação com o grupo controle. Cada alvéolo foi irradiado com densidade de energia de $75\text{J}/\text{cm}^2$ e energia total de 15 J por sessão, distribuídos em 5 pontos (dois vestibulares, dois linguais e um oclusal), durante 30 segundos cada ponto. Foram 8 sessões no total, sendo a primeira irradiação durante a cirurgia e imediatamente após ela, com intervalos de 24h até a sexta sessão. A sétima sessão ocorreu no pós-operatório de 7 dias e a oitava, no pós-operatório de 15 dias.

Zaky et al. (15) observaram em seu estudo que após 6 sessões de FBM com LBP (laser diodo, $\lambda = 870$ nm, $P = 50$ mW), com densidade de potência de $1591\text{mW}/\text{cm}^2$ e $24\text{J}/\text{cm}^2$ de densidade de energia, durante o período da regeneração de defeito ósseo decorrente de um cisto, demonstrou resultado estatisticamente significativo para o grupo irradiado na análise de densidade óssea após 3 meses, quando comparado ao grupo não irradiado. A área do defeito recebeu a primeira irradiação imediatamente após a cirurgia, durante 60 segundos, e as outras com intervalos de 48 horas, por 2 semanas.

O estudo clínico randomizado controlado de boca dividida de Rosero et al. (13), com 20 pacientes normorreativos, revelou evidências do efeito positivo da FBM em apenas 45 dias após a extração dentária de molares inferiores, quando comparado ao grupo controle. A análise histomorfométrica da peça cirúrgica revelou resultados estatísticos significativos para o lado que recebeu FBM, em relação aos parâmetros de superfície óssea, superfície óssea/volume ósseo, número de trabéculas ósseas e conectividade óssea do tecido neoformado. A análise histológica confirmou esses achados exibindo maior número de trabéculas ósseas espacialmente organizadas e conectadas, bem como a maior densidade de vasos sanguíneos quando em comparação com o grupo controle. Cada alvéolo passou por 7 sessões de FBM com LBP (GaAIs, $\lambda = 808$ nm, $P = 100\text{mW}$) com densidade de energia de $89\text{J}/\text{cm}^2$, densidade de potência de $3,6\text{W}/\text{cm}^2$, e energia total de 12,5 J

por sessão, distribuídos em 5 pontos (dois vestibulares, dois linguais e um oclusal), durante 25 segundos cada ponto, imediatamente após a cirurgia, com intervalos de 24h até a quinta sessão. A sexta sessão ocorreu no pós-operatório de 7 dias e a sétima, no pós-operatório de 15 dias.

A FBM com LBP no espectro infravermelho teve relação direta com estes resultados, uma vez que o comprimento de onda maior tem maior alcance em profundidade (120,131) e a capacidade de induzir alterações a nível celular, importantes no estágio inicial da cicatrização, com maior síntese de ATP, liberação de fatores de crescimento de plaquetas e, principalmente, aumento da expressão gênica do fator de transformação de crescimento β e proteína morfogenética óssea (TGF β /BMP), ligados à indução de células osteoprogenitoras, osteoblastos e osteoclastos aliado ao aumento da expressão gênica de fatores de crescimento fibroblásticos (120), ligados à proliferação celular (132).

A atividade de osteoblastos mais maduros em conjunto com a estimulação de fibroblastos, implica em maior produção de colágeno e cristais de hidroxapatita de cálcio, estabelecendo relação direta com uma melhor maturação e aumento da densidade mineral óssea (121).

Além disso, a FBM com LBP infravermelho ($\lambda = 830$ nm) parece contribuir melhor para a excitação elétrica da oxihemoglobina ou hemoglobina oxigenada que, consequentemente, aumenta o transporte de elétrons contribuindo para o efeito da liberação do oxigênio presente nessas moléculas, e assim promove melhor suprimento de oxigênio dos capilares para os tecidos vizinhos (120). A radiação do LBP, portanto, parece antecipar os eventos da resposta inflamatória na medida em que é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo da região, promovendo assim a aceleração do reparo ósseo (121).

A melhora da vascularização após a FBM com LBP também está relacionada ao melhor controle do edema e dor pós-operatória. A revisão sistemática e meta-análise de He et al. (133) exibiu resultados com diminuição significativa da dor nos estágios mais agudos do processo inflamatório, no segundo e terceiro dia, após a extração do terceiro molar nos grupos irradiados. A Escala Visual Analógica (EVA) foi o método mais utilizado nos estudos e apresentou valor 3,4 vezes menor para o grupo irradiado em comparação ao grupo controle. Além disso, a análise da FBM extraoral e da combinação da aplicação extra e intraoral, mostrou melhor resultado

estatístico em relação ao controle de edema quando comparado à aplicação do *laser* intraoral e ao grupo controle.

O estudo clínico randomizado controlado, duplo cego e boca dividida, com 60 pacientes realizado por Kahraman et al. (134) comparou o efeito da FBM com LBP (GaAlAs, $\lambda = 830 \text{ nm}$, $P = 63 \text{ mW}$) no grupo com aplicação intraoral de um lado e controle do outro, enquanto o outro grupo recebeu aplicação transcutânea de um lado e controle do outro (BTL 2000, $\lambda = 830\text{nm}$) após a extração dos terceiros molares. Cada região recebeu uma irradiação antes e outra depois da cirurgia aleatoriamente. A região do alvéolo e do masseter foram irradiados em um ponto com densidade de energia igual a 3 J/cm^2 durante 15 segundos. Os autores observaram que a radiação intraoral foi mais eficaz exibindo resultado estatisticamente significativo na redução da dor pós-operatória neste grupo. No entanto não encontrou diferença estatística em relação a cicatrização da mucosa e declarou que nenhum dos pacientes apresentou reação adversa ao tratamento com LBP.

2.4.4 Fotobiomodulação com *laser* de baixa potência no reparo ósseo e de mucosa após a radioterapia

A FBM com LBP também é bastante utilizada na área de oncologia, especialmente na reparação da mucosa no tratamento da mucosite oral (135,136). Entretanto, apenas estudos *in vivo* em modelos animais avaliaram o efeito bioestimulador do LBP na reparação óssea após a exposição à radiação ionizante (18–23). A caracterização geral desses estudos está sumarizada na tabela 2.4.

Tabela 2.4 - Características dos estudos *in vivo* em modelos animais que avaliaram o efeito da FBM no tecido óssea exposto à radiação ionizante

Autores	RT e Procedimento	Parâmetros e protocolo da FBM	Análises	Resultados do efeito da FBM
Cunha et al. (2007)(18)	Dose única de 30 Gy em fêmures de ratos, sem indução de lesões ósseas antes ou depois da radiação ionizante	GaAIs $\lambda = 780$ nm $P = 40$ mW $DE = 4$ J/cm ² 7 sessões com intervalos de 48 horas, iniciando-se em diferentes tempos em relação à radiação ionizante: 1 dia após (grupo II), no mesmo dia (grupo III) e 4 semanas depois (grupo IV)	Radiográfica e histológica, após 6 semanas da radiação ionizante	Maior densidade óssea, número de osteócitos e canais de Havers ($p < 0,05$), nos grupos II e IV; e maior atividade osteoblástica ($p < 0,05$) nos grupos II, III e IV
Freire et al. (2011)(19)	Dose única de 30 Gy em fêmures de ratos, com indução de ferida cirúrgica em osso, 4 dias antes da administração de radiação ionizante	GaAIs $\lambda = 780$ nm $P = 40$ mW $DE = 100$ J/cm ² 7 sessões com intervalos de 48 horas e 4 pontos ao redor da ferida, com duração de 100 segundos cada, imediatamente após a indução de ferida cirúrgica	Histológica, após 3 e 5 semanas da primeira sessão de FBM	Maior número de osteócitos canais de Havers ($p < 0,05$), nas análises de 3 e 5 semanas após a primeira sessão de FBM, quando comparada ao grupo controle sem FBM
Korany et al. (2012)(20)	Dose única de 6 Gy no corpo inteiro de ratos, e extração dos primeiros molares inferiores (direito e esquerdo) após 3 dias da radiação ionizante	GaAIs $\lambda = 830$ nm $P = 75$ mW Sessão única.	Histológica e histomorfométrica, após 3, 7 e 10 dias após a sessão de FBM	Maior deposição de matriz colágena, na análise de 3, 7 e 10 dias após a primeira sessão de FBM; e maior porcentagem da área de trabéculas ósseas ($p < 0,05$), na análise de 3 e 7 dias após a FBM
El-Maghraby et al. (2014)(21)	Três doses fracionadas de radiação ionizante em dias consecutivos, em mandíbula de ratos, totalizando 6 Gy	GaAs $\lambda = 904$ nm $P = 30$ mW $E = 5,4$ J 3 sessões no intervalo de 1 semana, com duração de 3 minutos cada, em 2 tempos diferentes: 7 dias antes (grupo I) e 4 dias depois (grupo II) da radiação ionizante	Histológica e histomorfométrica de ambos grupos, após 3, 7, 14 e 21 dias após o término da radiação ionizante	Presença de osteócitos dentro de trabéculas ósseas regulares, espessas e contínuas, na análise de 3, 7 e 14 dias nos 2 grupos; e maior porcentagem média da área do osso esponjoso ($p < 0,05$), na análise de 3, 7, 14 e 21 dias nos 2 grupos que receberam a FBM
Abramoff et al. (2014)(22)	Dose única de 30 Gy em tíbias de ratos e indução de ferida cirúrgica na região, após 28 dias da radiação ionizante	GaAIs $\lambda = 808$ nm $P = 100$ mW $DP = 3,57$ W/cm ² $DE = 71,4$ J/cm ² $E = 2$ J 3 sessões com intervalos de 48 horas e duração de 20 segundos cada sessão, começando imediatamente após a indução da ferida cirúrgica	Histomorfométrica após 7, 14 e 21 dias após a indução da ferida cirúrgica	Maior aumento na área média do osso recém-formado ($p < 0,05$), na análise de 7, 14 e 21 dias, após a indução da ferida cirúrgica
Batista et al. (2014)(23)	Dose única de 30 Gy em fêmures de ratos, e indução de ferida cirúrgica após 4 semanas da radiação ionizante	GaAIs $\lambda = 830$ nm $P = 100$ mW $DE = 210$ J/cm ² $E = 6$ J 4 sessões com intervalos de 48 horas e duração de 120 minutos cada, começando imediatamente após a indução de ferida cirúrgica	Histomorfométrica, após 7 dias da indução de ferida cirúrgica	Ausência de matriz óssea ($p > 0,05$), na análise de 7 dias após a primeira sessão de FBM

Fonte: O autor.

A maioria dos estudos *in vivo* demonstrou que a FBM promove o aumento de densidade óssea quando realizada em estágios iniciais da cicatrização após a exposição da radiação ionizante, mesmo com a alteração do metabolismo celular provocado por esta terapia. Freire et al.(19) observaram em seu estudo que o uso da FBM estimulou o processo de reparo de feridas cirúrgicas envolvendo o tecido ósseo, quatro dias antes do início da RT em ratos, sugerindo o uso dessa ferramenta em pacientes candidatos a extração dentária ou cirurgia, previamente ao início da RT, com o intuito de acelerar a cicatrização daquela área que será exposta a RT antes da reparação completa do tecido.

Apenas um estudo clínico publicado na literatura avaliou a eficácia da FBM com LBP na reparação da mucosa após a extração dentária em pacientes submetidos a RT de cabeça e pescoço. Porém a análise foi restrita à sintomatologia pós-operatória. O estudo clínico randomizado controlado realizado por da Silva et al. (27), incluiu 22 pacientes com diagnóstico de CECCP, no qual avaliaram clinicamente o recobrimento da mucosa ao redor do alvéolo após 14 dias da extração dentária, presença de exposição óssea, infecção, necessidade do uso de anti-inflamatório não esteroideal (AINES) e dor pós-operatória. Cada alvéolo passou por 4 sessões de FBM com LBP ($\lambda = 808 \text{ nm}$, *spot* de $0,028\text{cm}^2$) com densidade de energia de $100\text{J}/\text{cm}^2$, potência de 40 mW, distribuídos em 5 pontos (dois vestibulares, dois linguais e um oclusal), durante 70 segundos cada, e energia acumulada de 70 J/alvéolo, com intervalos de aplicação a cada 7 dias. A análise de 14 dias de pós-operatório revelou resultados estatisticamente significativos para o grupo intervenção que demonstrou recobrimento alveolar mais rápido, menor dor e consumo de AINES quando comparado ao grupo controle.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar os efeitos da fotobiomodulação com *laser* de baixa potência após a extração dentária em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço para o tratamento do carcinoma espinocelular de boca, por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a evolução da reparação óssea da região do alvéolo do dente extraído no grupo intervenção e no grupo controle.
2. Avaliar a evolução da sintomatologia e a reparação da mucosa no grupo intervenção e no grupo controle.
3. Relacionar os dados de sintomatologia e da reparação da mucosa, no grupo intervenção e no grupo controle.
4. Comparar a evolução da reparação óssea e da mucosa entre o grupo intervenção e o grupo controle.

CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Os pacientes que participaram deste estudo foram recrutados entre aqueles que se encontravam em tratamento odontológico no ambulatório da Liga Interdisciplinar das Neoplasias Bucais (LINB) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), entre dezembro de 2018 e março de 2020, e que concordaram com a participação mediante leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Apêndice A), aprovado em 09/11/2018 de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOUSP, protocolo nº 3.011.612, CAAE: 99191518.2.0000.0075 (Anexo A).

Para a avaliação do efeito da FBM na reparação óssea e da mucosa após a extração dentária em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico para o CEC de cabeça e pescoço, foi delineado um estudo intervencional ou experimental, do tipo ensaio clínico randomizado e controlado com cegamento duplo, de acordo com os critérios para delineamento de protocolo clínico da *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT Statement)¹, registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), registro RBR-8XYZJG, UTN (Universal Trial Number): U1111-1218-8637 (Anexo B) e reportado de acordo com o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT Checklist)² – Apêndice B).

Os participantes recrutados foram divididos em dois grupos: grupo intervenção, indivíduos que receberam a FBM após o procedimento de extração dentária; e o grupo controle, composto por indivíduos que não receberam a intervenção (FBM) após a extração dentária, porém passaram por uma simulação desta (controle). A extração em ambos os grupos foi realizada de acordo com os mesmos princípios, baseados na revisão sistemática de Nabil e Samman (7). Os dados avaliados foram coletados em um prontuário desenvolvido para este estudo (Apêndice C).

¹ <http://www.spirit-statement.org/spirit-statement/>

² <http://www.consort-statement.org/>

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com história de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço que tenham sido tratados com radioterapia conformacional (3D-RT) exclusiva ou não, há pelo menos 1 ano e que apresentem dentes com necessidade de extração em maxila ou mandíbula.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes em tratamento oncológico ou com recidiva da lesão;
- Grávidas;
- Lactantes;
- Menores de 18 anos de idade.

4.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com os resultados de um estudo prévio (Abd-Elaal et al.) (16), sob uma previsão pessimista devido a alteração do metabolismo ósseo presente nos pacientes irradiados, considerando-se uma diferença mínima clinicamente significativa entre os grupos de 10 g/cm^2 (valor 50% menor que o da referência bibliográfica no qual o cálculo foi baseado) e um desvio padrão de 7.65 g/cm^2 (valor 50% maior) de densidade óssea observada durante o período de reparação após o procedimento cirúrgico, para um nível significância de 5% (teste bicaudal) e poder de teste de 95%.

De acordo com os cálculos no software G*Power v. 3.0.10 (*Franz Faul*, Universität Kiel, Kiel, Alemanha), eram necessários 17 sujeitos em cada um dos dois grupos deste estudo. Considerando uma possível perda de 15% durante o

seguimento, era indicado o recrutamento de 40 pacientes que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão.

4.3 ALOCAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

A alocação nos grupos intervenção e controle foi randomizada por estratos, de acordo com o tipo e localização do dente a ser extraído, pela diferença no risco de desenvolvimento de osteorradionecrose. A distribuição randômica das intervenções avaliadas foi feita em blocos de 2 e 4 participantes, para cada um dos estratos do estudo, com o sorteio de 40 números por meio do programa *Random Allocation Software* v. 1.0.0 (M. Saghaei, Isfahan University of Medical Sciences – Isfahan/Irã), como representado na figura 4.1.

Figura 4.1 - Representação dos quatro estratos de alocação dos pacientes de acordo com o tipo e localização do dente a ser extraído, com a distribuição dos blocos com os procedimentos de intervenção ou controle

1. UMX	FBM Controle Controle FBM	Controle FBM	... 40
2. MMX	FBM Controle	FBM Controle FBM Controle	... 40
3. UMD	FBM Controle	Controle FBM Controle FBM	... 40
4. MMD	Controle Controle FBM FBM	Controle FBM	... 40

UMX: unirradicular maxila; MMX: multirradicular maxila; UMD: unirradicular mandíbula; MMD: multirradicular mandíbula, FBM: fotobiomodulação

Fonte: O autor.

Cada resultado da sequência obtida foi organizado em um envelope opaco identificado com números sequenciais, contendo a informação do grupo

correspondente (Figura 4.2A e 4.2B), sendo que o conjunto de envelopes de cada sequência ficou acondicionado em uma caixa, separado por divisórias com a identificação de cada estrato (Figura 4.2C). Todos os envelopes foram selados e permaneceram lacrados até a inclusão do paciente. O sorteio e a preparação dos envelopes e caixas foram realizados por uma pessoa não envolvida no estudo.

Figura 4.2 - Envelope opaco contendo o tipo de intervenção a ser realizada: intervenção/fotobiomodulação (A), controle/placebo (B), selecionado de acordo com o estrato correspondente à necessidade de extração do paciente incluído no estudo (C)

Fonte: O autor.

Para evitar que o conhecimento da alocação do participante do estudo influencie na coleta e análise dos resultados, um membro da equipe de pesquisa avaliou os pacientes quanto aos critérios de elegibilidade, realizou os procedimentos cirúrgicos, as tomografias computadorizadas de feixe cônico e sua respectiva análise, e as avaliações pós-operatórias quanto à sintomatologia e reparação do tecido mole. Enquanto outro membro da equipe de pesquisa foi responsável por abrir apenas um envelope da caixa correspondente à exodontia realizada, sem alterar a sequência numérica, e realizar (ou simular) o procedimento de FBM.

4.4 EXTRAÇÃO DENTÁRIA

As extrações foram realizadas de acordo com as recomendações do protocolo proposto por Nabil e Samman (2011) (7) (Tabela 4.1) para minimizar o risco de desenvolvimento de osteorradionecrose, rotineiramente utilizado no ambulatório da LINB.

Tabela 4.1 - Protocolo de prevenção da osteorradionecrose para extração dentária em pacientes irradiados, baseado no estudo de Nabil e Samman (7)

Antibioticoterapia profilática	Começando 24 horas antes da intervenção cirúrgica Regime de 7 dias Amoxicilina ou Clindamicina
Mínimo trauma para preservação do periósteo	
Alveoloplastia e sutura oclusiva	
Extração de número limitado de dentes por sessão (máximo de 5 dentes) ou dentes alternados	
Fonte: O autor.	

Os pacientes foram anestesiados pela técnica pterigomandibular quando a área de extração foi na mandíbula e infiltrativa quando a área de extração foi em maxila. O anestésico de escolha foi mepivacaína com 1:100.000 de adrenalina (Mepiadre, DFL, Rio de Janeiro, Brasil). A extração dentária seguiu os padrões de mínimo trauma durante o procedimento para preservação do periósteo. A manobra de sindesmotomia foi realizada para afastar o tecido gengival e romper a inserção das fibras do ligamento periodontal aderidas ao dente para posterior luxação do mesmo com um elevador.

A adequação de um fórceps foi utilizada quando necessária apenas para remover o dente do alvéolo. O alvéolo foi curetado e irrigado com solução fisiológica estéril, e manobras de alveoloplastia como a osteotomia foram realizadas para nivelar a altura óssea das paredes alveolares, visando eliminar espículas ósseas afiadas e assim, promover o fechamento do alvéolo com uma aba da mucosa

cobrindo toda a sua extensão para alcançar um processo de cicatrização por primeira intenção, com sutura oclusiva (Figura 4.3) com fio de seda 3.0 (Ethicon, Johnson & Johnson, São Paulo, Brasil).

Figura 4.3 - Pós-operatório imediato com sutura oclusiva

Fonte: O autor.

A antibioticoterapia se iniciou um dia antes do procedimento e continuou pelos próximos 6 dias após a cirurgia. O antibiótico de escolha foi amoxicilina 500 miligramas, 1 cápsula a cada 8 horas por 7 dias, ou suspensão oral 500 miligramas por 5 mililitros, 5 mililitros a cada 8 horas por 7 dias para os pacientes com disfagia (dificuldade de deglutição). Para os pacientes alérgicos a penicilina, prescrevemos clindamicina 300 miligramas, 1 cápsula a cada 8 horas por 7 dias, ou solução injetável intramuscular ou intravenosa de 300 miligramas (2 ampolas) a cada 8 horas por 7 dias para os pacientes com disfagia.

4.5 FOTOBIMODULAÇÃO

A FBM foi realizada com *laser* de baixa potência. O dispositivo utilizado foi o LASER diodo InGaAlP (TheraLase v.5.31 THLS0529, DMC Equipamentos Ltda, São Carlos, Brasil) com emissão da luz *laser* no comprimento de onda invisível (830nm, infravermelho).

Cada alvéolo foi irradiado em cinco pontos (dois vestibulares, dois palatinos/linguais e um oclusal – Figura 4.4), nos seguintes momentos: imediatamente após o procedimento cirúrgico (D0), após 48 horas (D2), 96 horas (D4), 7 dias (D7) e 14 dias após o procedimento cirúrgico (D14). Os parâmetros dosimétricos utilizados foram baseados na compilação dos resultados de estudos prévios (18-23) e estão sumarizados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 - Parâmetros dosimétricos usados na fotobiomodulação com *laser* de baixa potência

Parâmetros	<i>Laser</i> infravermelho
Comprimento de onda (nm)	830
Modo de operação	emissão contínua
Potência de saída (mW)	70
Energia por ponto (J)	2
Tempo de irradiação por ponto (s)	29
Área da seção transversal do feixe (<i>spot</i>) (cm ²)	0,04
Densidade de energia (J/cm ²)	72
Densidade de potência (W/cm ²)	1,75
Número de pontos irradiados	5
Número de sessões	5
Técnica de aplicação	contato pontual

Fonte: O autor.

Os pacientes do grupo controle não receberam esta intervenção. Entretanto, para garantir o duplo-cegamento do estudo, compareceram a todas as consultas para a simulação da FBM, que foi realizada com o dispositivo desligado associado à emissão do som do equipamento previamente gravado.

Figura 4.4 - Pontos da terapia de fotobiomodulação por sessão

Fonte: O autor.

4.6 AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA

A avaliação da reparação óssea foi realizada a partir da análise da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC).

4.6.1 Tomografia computadorizada de feixe cônico

A avaliação da neoformação óssea do alvéolo foi realizada por meio de TCFC com o equipamento Planmeca ProMax ® 3D Max (Planmeca Oy, Helsinque, Finlândia) da Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da USP.

Os parâmetros de aquisição e reconstrução das imagens utilizados foram: voltagem do tubo de 90 kVp, corrente de 12 mA, campo de visão (FOV - *field of view*) de 55 mm de altura por 130 mm de diâmetro e um voxel com dimensões isométricas de 200 µm. A incidência tomográfica incluiu a totalidade da estrutura óssea da região da mandíbula, quando a exodontia fosse realizada na arcada inferior, e a totalidade da estrutura óssea da região da maxila, quando a exodontia fosse realizada na arcada superior, visando a posterior padronização do posicionamento para análise das estruturas. Esses parâmetros foram iguais nos dois tempos analisados e gerando imagens comparáveis.

A aquisição das imagens tomográficas foi realizada imediatamente após a intervenção cirúrgica (D0) e aos 90 dias de pós-operatório (D90) e arquivadas em um disco de vídeo digital regravável extensão DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine).

A densidade óssea das imagens de TCFC foi avaliada pelo método de análise comparativa morfométrica do osso trabecular da mandíbula e maxila por meio da escala de cinza (equivalente à escala Hounsfield), no software Osirix MD, versão 10.0.1 para MacOS (Pixmeo Sarl, Genebra, Suíça) o qual possibilitou a obtenção das reconstruções multiplanares (imagens axiais, coronais e sagitais) simultaneamente.

A determinação da região de interesse (ROI) na imagem tomográfica do D0 e D90 de cada elemento dentário extraído foi obtida de forma manual e os valores de média e mediana da densidade da estrutura selecionada foram registrados. Esta avaliação foi realizada por dois examinadores independentes, membros da equipe de pesquisa, em dois momentos distintos com intervalo de 15 dias. Além disso, esta avaliação foi feita sem o conhecimento da alocação em que os pacientes foram incluídos (intervenção ou controle), garantindo assim o cegamento do estudo e evitando viés de análise.

4.6.1.1 Determinação da ROI para extração na mandíbula

Inicialmente foi realizada a padronização do posicionamento dos pacientes, evitando erro na análise por diferenças de angulação entre as duas tomografias, ajustando-se o plano axial do corpo da mandíbula paralelamente ao solo, com a escolha de 3 pontos anatômicos de referência na mandíbula (dificilmente variam entre as tomadas tomográficas).

O primeiro e segundo ponto de referência, visualizados no corte coronal, correspondem ao ângulo direito e esquerdo da mandíbula e o nivelamento deles foi realizado de acordo com a linha de referência do software, que percorre a imagem da tela, ajustada paralelamente ao solo (Figura 4.5A). O terceiro ponto de referência corresponde à protuberância mentual formando um plano, em conjunto com os anteriores, no corte axial. Este plano foi ajustado à linha de referência do software no corte sagital, e então a mandíbula foi rotacionada até que esta linha de referência ficasse paralela ao solo (Figura 4.5B).

Figura 4.5 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D evidenciando os pontos de referência (em amarelo) selecionados para a padronização da posição do corpo da mandíbula paralelamente ao solo nos cortes coronal (A) e sagital (B)

*Linha de referência utilizada para padronizar o posicionamento da mandíbula no software
Fonte: O autor.

Após a padronização da posição da mandíbula, a área do dente extraído a ser analisada foi selecionada ajustando a linha de referência do software para plano ortorradial da área do alvéolo que apresentasse o maior diâmetro vestibulo-lingual no corte axial (Figura 4.6A).

A obtenção da ROI neste corte ortorradial foi determinada a partir do desenho manual de um polígono ao redor do contorno de toda a secção mandibular, incluindo como parâmetros anatômicos a cortical vestibular e a lingual, a base da mandíbula e o limite superior do alvéolo. O software Osirix MD calculou os valores de média e mediana da escala de cinza (densidade óssea) da ROI obtida, parâmetros iguais de resolução entre exames D0 (Figura 4.6B) e D90 (Figura 4.6BC) de um mesmo paciente, e estes dados foram tabulados para análise estatística.

Figura 4.6 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D demonstrando a seleção do plano ortorradial no corte axial (A) e o polígono manualmente traçado para a delimitação da ROI contendo o alvéolo em questão no D0 (B) e D90 (C) para extrações em mandíbula

*Linha de referência utilizada para selecionar o plano ortorradial no software
Fonte: O autor.

4.6.1.2 Determinação da ROI para extração na maxila

Da mesma forma que na análise das tomografias de extrações em mandíbula, o plano axial da maxila foi ajustado paralelamente ao solo para comparabilidade entre os exames em D0 e D90. Desta forma, foram escolhidos 4 pontos anatômicos de referência sendo 2 no corte sagital e 2 no corte coronal. Os dois primeiros pontos no corte sagital correspondem à espinha nasal anterior e à espinha nasal posterior, e foram nivelados de acordo com a linha de referência do software que percorre a imagem da tela, ajustada paralelamente ao solo (Figura 4.7A).

Os outros dois pontos no corte coronal correspondem à cortical do assoalho da fossa nasal direita e esquerda, nivelados de acordo com a linha de referência do software que percorre a imagem da tela, ajustada paralelamente ao solo (Figura 4.7B).

Figura 4.7 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D evidenciando os pontos de referência (amarelo) selecionados para a padronização da posição da maxila paralelamente ao solo nos cortes sagital (A) e coronal (B)

*Linha de referência utilizada para padronizar o posicionamento da mandíbula no software
Fonte: O autor.

Após a padronização da posição da maxila, assim como na mandíbula, a área do dente extraído a ser analisada foi selecionada ajustando a linha de referência do software para plano ortorradial da área do alvéolo que apresentasse o maior diâmetro vestibulo-palatino no corte axial (Figura 4.8A).

A obtenção da ROI, no corte ortorradial selecionado anteriormente, foi determinada a partir de referências anatômicas presentes na maxila. Um polígono foi desenhado ao redor do contorno do processo alveolar, incluindo as corticais vestibular e palatina da maxila com o limite superior percorrendo a cortical do assoalho do seio maxilar para dentes posteriores, e percorrendo a cortical do assoalho da fossa nasal para dentes anteriores. O software Osirix MD calculou os valores de média e mediana da escala de cinza (densidade óssea) da ROI obtida para D0 (Figura 4.8B) e D90 (Figura 4.8C), e estes dados foram tabulados para análise estatística.

Figura 4.8 - Captura de tela do software Osirix MD no modo visualizador 3D demonstrando a seleção do plano ortorradial no corte axial (A) e o polígono manualmente traçado para a delimitação da ROI contendo o alvéolo em questão no D0 (B) e D90 (C) para extrações em maxila

*Linha de referência utilizada para selecionar o plano ortorradial no software

Fonte: O autor.

4.7 AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO DA MUCOSA E SINTOMAS

4.7.1 Avaliação dos sintomas e qualidade de vida

A intensidade da dor e desconforto foi avaliada por meio de registro na escala visual analógica (EVA) no pré-operatório cirúrgico imediato (D0) e nas consultas de pós-operatórios subsequentes D2 e D7. A EVA foi representada por uma linha de 10 centímetros de comprimento, em que a extremidade à esquerda representava 'ausência dor/desconforto' e a extremidade à direita representava 'pior dor/desconforto possível', com um triângulo disposto acima desta para facilitar a compreensão. Os pacientes foram orientados a traçar uma linha perpendicular à linha da EVA, indicando a severidade de sua dor/desconforto naquele momento. A mensuração foi posteriormente realizada utilizando uma régua milimetrada (Figura 4.9). Também foi avaliada a necessidade do uso de analgésico e AINES após o procedimento cirúrgico (pós-operatório D2).

Figura 4.9 - Escala visual analógica para a coleta da intensidade da dor e desconforto no pré-operatório cirúrgico imediato e consultas de pós-operatórios subsequentes

Fonte: O autor.

A qualidade de vida relacionada à saúde bucal foi avaliada por meio da versão validada em português do questionário *Oral Health Impact Profile - short form* (OHIP-14) (137), no pré-operatório cirúrgico imediato (D0) e nas consultas de pós-operatórios subsequentes D2, D7 e D90.

4.7.2 Avaliação da reparação da mucosa

Os parâmetros de reparação da mucosa foram avaliados nas consultas D2, D7 e D14, por meio do exame clínico visual e foi considerada reparação adequada quando havia coaptação das bordas da ferida cirúrgica, ausência de edema e de infecção registradas com score (+) para cada um dos itens, e reparação não adequada quando observada deiscência das bordas da ferida registrada, edema e infecção, registradas com score (-) para cada item.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Jamovi v.1.1.9 (The Jamovi Project, Sidney, Austrália) (138) e o nível de significância para todos os testes foi de 5% ($P < 0.05$).

Os dados das características gerais de ambos os grupos foram comparados a fim de se observar homogeneidade em relação aos parâmetros de sexo, idade, dose total/local de radiação, tipos de dentes extraídos (variáveis qualitativas: teste qui-quadrado, variáveis quantitativas contínuas: teste T de Student ou Mann-Whitney, dependendo da aderência à distribuição normal, avaliada pelo teste Shappiro-Wilk).

Os dados das TCFC foram avaliados quanto à concordância intra e interobservador (variáveis quantitativas contínuas: Coeficiente de Correlação Intraclass), para avaliar a padronização e reprodutibilidade do método. E a diferença entre os grupos intervenção e controle, em relação aos dados de reparação óssea das tomografias de pós-operatório imediato e após 90 dias da cirurgia, foi avaliada pela análise de modelo linear misto.

A comparação entre os dados de sintomas, reparação da mucosa e qualidade de vida diferença entre os grupos intervenção e controle foi realizada com o teste ANOVA de medidas repetidas. E as possíveis correlações foram realizadas com o coeficiente de correlação de Spearman (variável qualitativa ordinal e variável quantitativa contínua).

5 RESULTADOS

5.1 CASUÍSTICA

Vinte e um pacientes em tratamento ou acompanhamento no ambulatório da LINB concordaram em participar deste estudo clínico. Os cinco primeiros pacientes incluídos fizeram parte do estudo piloto, em que a análise da reparação óssea estava baseada na comparação da intensidade de pixel e dimensão fractal de imagens obtidas a partir de radiografias periapicais digitais. Os dados destes pacientes não foram incluídos neste trabalho, tendo em vista a alteração na metodologia de aquisição das imagens para a análise da reparação óssea para a TCFC.

Desta forma, 16 pacientes irradiados na região de CP foram submetidos à exodontia e incluídos randomicamente em um dos grupos do estudo. Três pacientes não concluíram o protocolo da pesquisa, pela impossibilidade da realização do exame de TCFC no D90 por conta da pandemia de Covid-19 e do isolamento social relacionado, e foram excluídos. Assim, os dados coletados de 7 pacientes alocados no grupo intervenção (fotobiomodulação) e 6 pacientes no grupo controle foram analisados (Figura 5.1).

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

A caracterização geral dos pacientes analisados no estudo está sumarizada na Tabela 5.1 (APÊNDICE D e E). Todos foram diagnosticados com CECCP, em diversas localizações, sendo a orofaringe a mais frequente (23%), seguida de borda de língua, assoalho bucal e nasofaringe, em 15.4% dos casos cada, e outras localizações menos frequentes como palato duro, lábio inferior, gengiva e laringe, em 7.7% dos casos cada.

Figura 5.1 - Fluxograma CONSORT dos participantes avaliados, incluídos e analisados no presente estudo

Fonte: O autor.

Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes analisados no estudo

	Grupo Intervenção	Grupo Controle	valor-P
Sexo			
Masculino	5	5	0.612*
Feminino	2	1	
Idade (anos)			
Média	60.0	61.5	0.866 [†]
Variação	53 - 72	44 - 74	
Etnia			
Leucoderma	6	4	
Melanoderma	1	2	
Tabagismo			
Sim	2	1	0.631**
Ex-tabagista	3	4	
Não	2	1	
Tempo de tabagismo (anos)			
Média	30.2	26.6	
Variação	17 - 43	2 - 43	
Etilismo			
Sim	2	1	0.913**
Ex-etilista	3	2	
Não	2	3	
Localização CECCP			
Borda de língua	2	0	
Assoalho bucal	0	2	
Lábio	1	0	
Orofaringe	2	1	
Outros	2	3	
Estadiamento [§]			
I e II	0	1	
III e IV	5	5	
Tratamento oncológico			
Cir + RT	4	3	
Cir + RT + QT	3	1	
RT + QT	0	2	
Dose total de radiação (Gy) [§]			
Média	66.6	64.7	0.564 [†]
Variação	60 - 73.6	60 - 70	
Dispositivo intraoral durante RT			
Sim	2	1	0.611*
Não	5	5	
Tempo após RT (anos)			
Média	12.3	4.5	0.004 [#]
Variação	7 - 27	1 - 7	
Sequelas			
Mutilação	3	3	
Trismo	5	5	
Mucosite	6	6	
Xerostomia	5	6	
Disgeusia	6	5	
Disfagia	6	5	
CRR	7	6	
ORN	1	1	

Cir: Cirurgia; CRR: cárie relacionada à radiação; QT: quimioterapia; ORN: osteorradionecrose; RT: radioterapia conformacional tridimensional; [§]Dados desconhecidos em dois pacientes do grupo intervenção; *Teste Qui-quadrado; [†]Teste T-Student para amostras independentes; **Teste Qui-quadrado com a comparação da presença do hábito de acordo com sexo; [#]Teste Mann-Whitney.

Fonte: O autor.

Quanto aos hábitos nocivos, 76.9% dos pacientes eram tabagistas e 23.1% não tabagistas, sendo que 8 deles (61.5%) eram tabagistas e etilistas. Este era um hábito crônico nesta população com média de tempo de uso superior a 25 anos e 30% dos indivíduos tabagistas mantiveram o hábito mesmo após o diagnóstico e tratamento do CECCP. Em relação ao etilismo, 61.5% dos pacientes incluídos no estudo eram etilistas, sendo que 37.5% destes continuavam bebendo mesmo após o diagnóstico e tratamento do CECCP, e 38.5% eram não etilistas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença do hábito de tabagismo ($P = 0.631$) e de etilismo ($P = 0.931$) e o sexo do paciente.

Quase a totalidade dos pacientes analisados (90,9%) teve o diagnóstico do CECCP em estádios avançados (III e IV). Porém, não foi possível recuperar os dados de prontuário de tratamento oncológico de dois pacientes do estudo. Todos os pacientes passaram por modalidades combinadas de tratamento oncológico, 53.8% foram submetidos à cirurgia de ressecção do tumor e radioterapia, 30.8% foram submetidos à cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e apenas 15.4% à radioterapia e quimioterapia exclusiva. Em relação ao tipo de radioterapia, todos os pacientes foram submetidos à radioterapia conformacional tridimensional (3D-RT).

Em relação às sequelas decorrentes do tratamento oncológico, 92,3% apresentaram mucosite oral durante o tratamento oncológico, e cárie relacionada à radiação na área da extração dentária; 84,6% apresentam xerostomia, disgeusia, disfagia; 77% apresentam trismo e 46% sofreram mutilação cirúrgica, como maxilectomias e mandibulectomias. Dois pacientes (15,4%) apresentavam osteorradionecrose em mandíbula, distante da área da extração dentária do estudo.

Quanto a alocação nos grupos intervenção e controle, 5 pacientes do grupo intervenção eram homens e 2 pacientes eram mulheres, enquanto no grupo controle foram incluídos 5 homens e apenas 1 mulher. A diferença na distribuição, em relação ao sexo, dos pacientes incluídos entre os grupos, avaliada pelo teste Qui-quadrado, não foi estatisticamente significativa ($P = 0.612$).

A média de idade no grupo intervenção foi de 60.0 anos de idade, variando de 53 a 72 anos; e no grupo controle de 61.3 anos, variando de 43 a 74 anos. A idade dos pacientes de ambos os grupos seguiu a distribuição normal, pela análise do teste Shappiro-Wilk ($P > 0.05$), e quando comparadas, pelo teste T-Student para

amostras independentes, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P = 0.866$).

Em relação aos dados de dose total de radiação, a média no grupo intervenção foi de 66.6 Gy, variando de 60 a 73.6 Gy; e no grupo controle de 64.7 Gy, variando de 60 a 70 Gy. Os valores de dose total de radiação seguiram a distribuição normal em ambos os grupos, pela análise do teste Shappiro-Wilk ($P > 0.05$), e quando comparadas, pelo teste T-Student para amostras independentes, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P = 0.564$).

Três pacientes (23%) referiram o uso de algum tipo de dispositivo intraoral durante as sessões de RT, sendo 2 do grupo intervenção e 1 do grupo controle. A diferença na distribuição entre os grupos, avaliada pelo teste Qui-quadrado, não foi estatisticamente significativa ($P = 0.611$).

Quanto ao tempo decorrido após a radioterapia até o momento da consulta de extração dentária, a média no grupo intervenção foi de 12.3 anos, variando de 7 a 27 anos; e no grupo controle de 4.5 anos, variando de 1 a 7 anos. Os valores do tempo decorrido após a RT não seguiram a distribuição normal, pela análise do teste Shappiro-Wilk ($P = 0.016$), desta forma os dados foram comparados pelo Teste Mann-Whitney e a diferença encontrada foi estatisticamente significativa ($P = 0.0034$).

5.3 AVALIAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA

A avaliação da reparação óssea a partir das imagens das TCFC foi realizada por elemento dental extraído.

5.3.1 Avaliação da concordância intra e interobservador

Os dados de média e mediana de escala de cinzas (densidade óssea) da ROI de cada área de extração nas TCFC, avaliadas nos tempos D0 e D90, foram

considerados, quando submetidos ao Teste Coeficiente de Correlação Intraclassa, com reprodutibilidade excelente tanto para a avaliação da concordância intraobservador (CCI > 0.80), quanto para a concordância interobservador (CCI > 0.95).

5.3.2 Caracterização dos dentes extraídos em relação ao risco de ORN

Foram analisados 11 dentes no grupo intervenção e 9 dentes no grupo controle. O tipo e localização do dente extraído e os dados estimados de dose de radiação no local da extração estão sumarizados na Tabela 5.2.

A distribuição dos dentes analisados entre os grupos, intervenção e controle, foi considerada homogênea tanto para a localização do dente, quanto para o tipo e risco de desenvolvimento de ORN ($P > 0.05$).

Os dentes também foram categorizados em relação ao potencial risco de desenvolvimento de ORN, em ordem crescente do menor risco (unirradicular em maxila) ao maior risco (molar em mandíbula). A comparação entre os grupos, quanto ao risco de desenvolvimento de ORN dos dentes extraídos não resultou em diferença estatisticamente significativa ($P = 0.098$, Teste Mann-Whitney).

Tabela 5.2 - Distribuição dos dentes extraídos dos pacientes incluídos no estudo e dose estimada de radiação no local da extração

Localização*	Tipo [†]	Grupo Intervenção	Grupo controle
Maxila	Unirradicular	2	4
	Multirradicular	5	4
Mandíbula	Unirradicular	3	0
	Multirradicular	1	1
Estimativa da dose local de radiação (Gy)[#]		31.7 2.7 - 67.1	43.3 35.9 - 54.4

* $P = 0.083$, Teste Qui-quadrado; [†] $P = 0.665$, Teste Qui-quadrado; [#] $P = 0.199$, Teste T-Student para amostras independentes.

Fonte: O autor.

A correlação entre o risco de desenvolvimento de ORN do dente extraído ao valor estimado da dose de radiação no local da extração, avaliada pelo teste de Spearman, não foi observada no grupo intervenção ($P = 0.197$, $r = -0.382$) e no grupo controle, esta correlação foi estatisticamente significativa e positiva ($P = 0.024$, $r = 0.736$).

5.3.3 Comparação da densidade óssea entre as tomográficas D0 e D90

Os dados de média e mediana de escala de cinzas (densidade óssea) da ROI de cada área de extração nas TCFC de ambos observadores e observações foram sintetizados, nas avaliações D0 e D90, e submetidas ao teste Shappiro-Wilk, demonstrando distribuição normal ($P > 0.05$). Desta forma, os dados da média da densidade óssea foram utilizados para as comparações estatísticas subsequentes.

A comparação da densidade óssea entre a TCFC do D0 e D90, por meio do Teste T-Student para amostras pareadas, foi estatisticamente significativa tanto para o grupo intervenção ($P = 0.006$, Figura 5.2) quanto para o grupo controle ($P = 0.009$, Figura 5.3).

Figura 5.2 - Gráfico representando os valores de média e erro padrão da média da densidade óssea avaliada nos tempos D0 e D90 no grupo intervenção. A comparação destes dados por meio do Teste T-Student para amostras pareadas foi estatisticamente significativa ($P = 0.006$)

Fonte: O autor.

Figura 5.3 - Gráfico representando os valores de média e erro padrão da média da densidade óssea avaliada nos tempos D0 e D90 no grupo controle. A comparação destes dados por meio do Teste T-Student para amostras pareadas foi estatisticamente significativa ($P = 0.009$)

Fonte: O autor.

5.3.4 Comparação da densidade óssea entre os grupos

A comparação da diferença na densidade óssea entre o grupo de intervenção e o controle nas TCFC de D0 e D90 foi realizada a partir do modelo linear misto, considerando a área da extração como variável de agrupamento, a densidade óssea como variável dependente, o grupo de estudo (intervenção ou controle) e o tempo das tomografias (D0 e D90) como efeitos fixos e o risco de ORN do dente extraído como uma covariável.

Os valores de R^2 marginal e condicional foram 25% (variância devido aos efeitos fixos sobre a variância da variável dependente) e 87% (variância devido aos efeitos fixos e randômicos sobre a variância da variável dependente).

A análise de efeitos fixos (Tabela 5.3) pelo Teste F (ANOVA) e coeficiente B (Estimativa de Parâmetros) demonstrou que o tempo das tomografias (D0 e D90) e o risco de desenvolvimento de ORN do dente extraído tiveram efeito estatisticamente significativo ($P < 0.001$ e $P = 0.044$, respectivamente) em relação à densidade óssea. Entretanto não houve interação estatisticamente significativa entre os fatores grupo de estudo (intervenção e controle) e o tempo da tomografia (D0 e D90) ($P = 0.571$, Figura 5.4).

Tabela 5.3: Avaliação de efeito fixo e interação (Teste F – ANOVA), tendência (Coeficiente B - Estimativa de Parâmetros) e variância dos efeitos randômicos (CCI) obtidos no modelo linear misto

Efeitos fixos	Teste F	Graus de liberdade	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor-P
					Inferior	Superior	
Grupo: controle - Intervenção	0.108	19.0	-22.7	69.1	-158	112.6	0.746
Tomografia: D0 e D90	18.205	20.0	121.1	28.4	65.5	176.8	< 0.001
Risco ORN: dente - tipo e localização	4.635	19.0	159	73.9	14.3	303.8	0.044
Grupo * Tomografia: controle - Intervenção * D90 - D0	0.331	20.0	-16.3	28.4	-72	39.3	0.571
Efeitos randômicos		DP	Variância	CCI			
Intercepto		287	82171	0.827			
Residual		131	17150				

Fonte: O autor.

Figura 5.4 - Gráfico linear representando o comportamento da densidade óssea entre a TCFC no D0 e no D90 nos grupos intervenção e controle (P = 0.571)

Fonte: O autor.

5.4 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS E REPARAÇÃO DA MUCOSA

Os sintomas de dor e desconforto pós-operatório nos tempos D0, D2 e D7 foram avaliados pelo teste ANOVA de medidas repetidas (Tabela 5.4, Figura 5.5) dentro (variação individual) e entre os indivíduos analisados (variação pelo grupo), considerando o uso de medicação no pós-operatório como uma covariável desta interação. Para tal, os dados provenientes do uso de medicação (analgésico ou AINES) no pós-operatório de 48 horas (D2) foram categorizados em ordem crescente da ausência de uso de medicação à necessidade de uso de AINES. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma destas comparações. Bem como na comparação entre o uso de medicação no pós-operatório entre o grupo intervenção e controle, avaliado pelo teste de Mann-Whitney (0.098).

A qualidade de vida relacionada à saúde bucal (mensurada no D0, D2, D7 e D90), avaliada pelo OHIP-14, foi comparada pelo teste ANOVA de medidas repetidas (Tabela 5.4, Figura 5.6) dentro (variação individual) e entre os indivíduos analisados (variação pelo grupo). Foi observada diferença estatisticamente significativa na avaliação da variação individual ($P = 0.006$), que quando avaliada pelo Teste Post-Hoc de Tukey (Apêndice F), observou-se que esta diferença estava relacionada aos momentos D0 e D7 no grupo intervenção ($P = 0.002$), pela diminuição da pontuação na ferramenta OHIP-14.

A reparação dos tecidos moles (mensurada no D2, D7 e D14) foi comparada pelo teste ANOVA de medidas repetidas (Tabela 5.4, Figura 5.7) dentro (variação individual) e entre os indivíduos analisados (variação pelo grupo). Para tal, os dados clínicos (parâmetros: presença de deiscência da sutura, presença de edema e presença de infecção) foram categorizados em ordem crescente da ausência de deiscência da sutura, de edema e infecção, para a presença destes parâmetros indicando falha na reparação da ferida cirúrgica.

Foi observada diferença estatisticamente significativa na avaliação da variação individual ($P = 0.001$), que quando avaliada pelo Teste Post-Hoc de Tukey (Apêndice G), observou-se que esta diferença estava relacionada aos momentos D2 e D14 no grupo intervenção ($P = 0.002$), pela evolução da reparação dos tecidos

moles. Bem como uma diferença estatisticamente significativa entre o momento D2 do grupo intervenção e os momentos D7 ($P = 0.035$) e D14 ($P = 0.004$) do grupo controle, indicando que a intervenção favoreceu os parâmetros de reparação da mucosa.

Tabela 5.4 - Resultados de variação individual e por grupo dos dados de sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles no grupo intervenção e controle a partir do teste ANOVA para medidas repetidas

ANOVA de medidas repetidas: dentro dos sujeitos					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
EVA	0.403	2	0.201	0.0228	0.977
EVA * Grupo	7.392	2	3.696	0.4183	0.664
EVA * Medicação PO	2.198	2	1.099	0.1244	0.884
Residual	176.707	20	8.835		
OHIP	496	3	165.2	4.97	0.006
OHIP * Grupo	250	3	83.2	2.5	0.076
Residual	1098	33	33.3		
Reparação M	6.97	2	3.484	9.16	0.001
Reparação M * Grupo	2.46	2	1.228	3.23	0.059
Residual	8.37	22	0.38		

Fonte: O autor.

Figura 5.5 - Pontuação na EVA para sintoma de dor/desconforto no pré e pós-operatórios, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, não resultou em diferença estatisticamente significativa nem entre as avaliações ($P = 0.977$), tampouco entre os grupos ($P = 0.664$).

Fonte: O autor.

Figura 5.6 - Pontuação geral no OHIP14, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, resultou em diferença estatisticamente significativa entre as avaliações D0xD2 ($P = 0.011$) e D0xD7 ($P = 0.002$) no grupo intervenção. Porém não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle ($P = 0.076$).

Fonte: O autor.

Figura 5.7 - Score de reparação da mucosa bucal, avaliada pelo teste ANOVA de medidas repetidas, resultou em diferença estatisticamente significativa entre as avaliações D2xD7 ($P = 0.035$) e D2xD14 ($P = 0.004$) no grupo controle e entre a avaliação D2 do grupo controle e D14 no grupo intervenção ($P = 0.002$). Porém não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle ($P = 0.059$).

Fonte: O autor.

A correlação dos sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles avaliada pelo Teste de Spearman demonstrou forte correlação positiva entre a necessidade de uso de medicação no pós-operatório e a pontuação na ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal (D2) no grupo intervenção ($r = 0.791$, $P = 0.034$, Tabela 5.5) e entre a sintomatologia de dor e desconforto pós-operatório (D7) e a pontuação na ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal (D7) no grupo controle ($r = 0.928$, $P = 0.008$, Tabela 5.6).

Tabela 5.5 - Correlação dos sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles avaliada pelo Teste de Spearman no grupo intervenção. Os dados em cinza não apresentam significado clínico e não foram considerados

		EVA D0	EVA D2	EVA D7	OHIP D0	OHIP D2	OHIP D7	Reparação TM D2	Reparação TM D7	Medicação PO
EVA D0	Spearman's rho	—								
	p-value	—								
EVA D2	Spearman's rho	0.919	—							
	p-value	0.003	—							
EVA D7	Spearman's rho	-0.155	-0.108	—						
	p-value	0.741	0.818	—						
OHIP D0	Spearman's rho	0.613	0.571	0.487	—					
	p-value	0.144	0.2	0.268	—					
OHIP D2	Spearman's rho	0.216	-0.107	0.342	0.429	—				
	p-value	0.641	0.84	0.452	0.354	—				
OHIP D7	Spearman's rho	0.156	-0.055	0.615	0.509	0.891	—			
	p-value	0.738	0.908	0.142	0.243	0.007	—			
Reparação TM D2	Spearman's rho	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	—		
	p-value	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	—		
Reparação TM D7	Spearman's rho	0.623	0.657	0.161	0.418	0.02	0.294	NaN	—	
	p-value	0.135	0.109	0.731	0.35	0.966	0.522	NaN	—	
Medicação PO	Spearman's rho	0.08	-0.158	0.239	0	0.791*	0.805	NaN	0.176	—
	p-value	0.865	0.735	0.605	1.000	0.034*	0.029	NaN	0.705	—

Fonte: O autor.

Tabela 5.6 - Correlação dos sintomas de dor e desconforto pós-operatório, qualidade de vida relacionada à saúde bucal e reparação dos tecidos moles avaliada pelo Teste de Spearman no grupo controle. Os dados em cinza não apresentam significado clínico e não foram considerados.

		EVA D0	EVA D2	EVA D7	OHIP D0	OHIP D2	OHIP D7	Reparação TM D2	Reparação TM D7	Medicação PO
EVA D0	Spearman's rho	—								
	p-value	—								
EVA D2	Spearman's rho	-0.086	—							
	p-value	0.919	—							
EVA D7	Spearman's rho	-0.086	0.886	—						
	p-value	0.919	0.033	—						
OHIP D0	Spearman's rho	-0.6	0.714	0.829	—					
	p-value	0.242	0.136	0.058	—					
OHIP D2	Spearman's rho	-0.543	0.771	0.771	0.829	—				
	p-value	0.297	0.103	0.103	0.058	—				
OHIP D7	Spearman's rho	-0.377	0.899	0.928*	0.928	0.899	—			
	p-value	0.461	0.015	0.008*	0.008	0.015	—			
Reparação TM D2	Spearman's rho	0.12	0.359	0	0	-0.12	0.121	—		
	p-value	0.822	0.485	1.000	1.000	0.822	0.819	—		
Reparação TM D7	Spearman's rho	-0.655	0.131	0.393	0.655	0.655	0.531	-0.548	—	
	p-value	0.158	0.805	0.441	0.158	0.158	0.278	0.261	—	
Medicação PO	Spearman's rho	0.247	0.802	0.586	0.278	0.37	0.485	0.452	-0.424	—
	p-value	0.637	0.055	0.221	0.594	0.47	0.329	0.368	0.402	—

Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos mundiais demonstram que a prevalência do CECCP, em relação ao sexo, é três vezes maior no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino (1). Essa proporção também foi observada neste estudo, no qual apenas três (23%) pacientes eram mulheres. A maior prevalência do sexo masculino deve-se ao fato de que a exposição aos principais fatores de risco do CECCP, como a exposição ao sol, tabagismo e alcoolismo a níveis potencialmente danosos, é maior na população masculina (139).

A prevalência do tabagismo e alcoolismo neste estudo foi de 80% e 50%, respectivamente, no sexo masculino e 66,6% e 66,6%, respectivamente, no sexo feminino, mas estas diferenças não foram significativas. O consumo de tabaco e álcool pela população feminina vem aumentando e essa mudança está relacionada ao aumento da incidência do CEC de boca nesta população (140). Apesar de apresentar papel independente no risco de CEC de boca, orofaringe e laringe (141,142), o álcool exerce um papel coadjuvante potencializador do tabaco (143). O consumo de álcool associado ao tabaco foi observado em 61,5% dos pacientes deste estudo.

Somente 2 (15,38%) pacientes deste estudo não faziam consumo dessas substâncias. Um deles era do sexo masculino e foi diagnosticado com CEC na região de lábio inferior, sendo a exposição solar o principal fator etiológico envolvido no seu desenvolvimento (36), e o outro era do sexo feminino e foi diagnosticado com CEC na região de palato duro. Kruse et al. (140) observou em seu estudo que 59% dos indivíduos diagnosticados com CEC em palato duro eram do sexo feminino e, 65% destas, não faziam uso de tabaco e álcool. Estudos revelam que a proporção de mulheres com CEC de boca que não consomem essa associação parece ser maior que na população masculina, sugerindo que outros fatores podem estar associados ao desenvolvimento destas neoplasias em mulheres (144,145).

A cavidade oral é a localização mais frequente para o CECCP, sendo o ventre e borda de língua e o assoalho de boca os sítios mais acometidos (30,38,146,147). Estas áreas apresentam maior susceptibilidade à ocorrência de displasias epiteliais devido ao fato de que células da camada basal do epitélio presentes nestas regiões

apresentam maior atividade proliferativa quando em comparação com as presentes na mucosa do palato duro e dorso de língua, implicando na maior probabilidade de ocorrência dos eventos genéticos da carcinogênese (147). Além disso, essas áreas estão mais suscetíveis às ações carcinogênicas do álcool e tabaco. Entre os pacientes deste estudo, aproximadamente um terço (30,76%) foi diagnosticado com CEC de boca nestas duas regiões.

Essas áreas também são frequentemente diagnosticadas em estágios avançados com maior agressividade e disseminação cervical, devido à rica vascularização local (30,60). Neste estudo, o diagnóstico em estágio avançado (III e IV) foi observado em 50% dos pacientes com lesões nestas regiões.

O CEC de orofaringe é a segunda localização mais prevalente do CECCP dentro do cenário brasileiro (30) e correspondeu a 23% dos pacientes deste estudo. A infecção pelo HPV é o principal fator de risco emergente relacionado ao aumento da incidência do CEC nesta localização (36,148), e a região da tonsila palatina e de base de língua são os sítios com maior predileção para o CEC orofaríngeo relacionado ao HPV (29).

Dos três pacientes com CEC de orofaringe deste estudo, dois tiveram CEC em base de língua e apenas um na região de tonsila palatina direita. A paciente diagnosticada com CEC em tonsila palatina apresentava lesão HPV negativa e já estava há 10 anos livre de recorrência ou novas lesões. Sabe-se que lesões de orofaringe HPV negativas apresentam um pior prognóstico que as positivas (40), entretanto apenas um caso não permite comprovar esta premissa e o *status* da infecção por HPV nos pacientes que tiveram lesão em base de língua era desconhecido. Além disso, possivelmente o tabagismo e alcoolismo foram os principais fatores causais associados ao desenvolvimento do CEC nesta região nestes pacientes.

O CEC de nasofaringe, apesar de incomum no Brasil, foi diagnosticado em 2 (15,38%) pacientes deste estudo, com diagnóstico em estágios avançados (IV). O consumo de tabaco é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de CEC nesta região, porém não é o único. A infecção persistente pelo EBV também apresenta evidências suficientes de causalidade (37,146). Contudo, o *status* EBV era desconhecido em ambos os pacientes. Apenas um deles era tabagista durante anos (> 40 anos), com cessação após o diagnóstico de CEC.

A média da idade de todos os pacientes deste estudo foi de 61,8 anos. O CECCP é tipicamente diagnosticado na população mais velha e o aumento da incidência do CEC de boca e orofaringe em indivíduos mais jovens está relacionada ao aumento do consumo de álcool (36,148) e infecção pelo HPV (40,149). Oito pacientes (61,5%) deste estudo foram diagnosticados com CEC em idade menor que 50 anos. Cinco destes (62,5%) apresentam histórico de consumo de álcool associado ao tabaco.

Todos os pacientes deste estudo realizaram 3D-RT pelo SUS. Apenas um paciente foi diagnosticado com CECCP (assoalho de boca) em estágio inicial (I) e foi tratado com quimiorradioterapia, com 70 Gy em tumor primário e 50 Gy na região cervical, além de 10 sessões de QT com cisplatina. Tumores em estágios iniciais com baixo risco de acometimento linfonodal podem receber doses de até 70 Gy de maneira fracionada para o controle local da lesão (60). Os outros 10 pacientes foram diagnosticados com tumores em estágios avançados (III e IV), e receberam tratamento cirúrgico com RT adjuvante. Entretanto, um dos pacientes diagnosticado com CEC em orofaringe se recusou a realizar a cirurgia de ressecção do tumor e foi tratado com quimiorradioterapia, com 70 Gy em tumor primário. Por estar associada ao melhor controle locorregional da doença e maior taxa de sobrevida livre da doença, a RT é a modalidade mais indicada para tratar o CECCP em relação à quimioterapia (47,48). Dentre as sequelas decorrentes do tratamento oncológico, 12 pacientes (92,3%) tiveram mucosite oral no decorrer da RT. A única paciente que relatou durante a anamnese não apresentar essas lesões foi diagnosticada com CEC na região de laringe. A mucosite oral radioinduzida ocorre em quase todos os indivíduos que recebem o regime radioterápico na região de cabeça e pescoço (62).

A hipossalivação/xerostomia (84,6%), disgeusia e disfagia (84,6%) ocuparam o segundo lugar entre as sequelas mais frequentes nos pacientes deste estudo. A prevalência e intensidade do quadro de hipossalivação/xerostomia está associada a localização do tumor e doses maiores que 30 Gy parecem causar um dano permanente nas glândulas salivares com diminuição expressiva do fluxo salivar (3). Neste estudo, apesar de todos os pacientes terem recebido doses maiores que 30 Gy, apenas 2 pacientes diagnosticados com CEC em nasofaringe e laringe relataram durante a anamnese que não apresentavam este sintoma.

Quase todos os pacientes (92,3%) deste estudo apresentavam cárie relacionada à radiação na área da extração dentária. Possivelmente a redução do fluxo salivar e as alterações na estrutura dentária, aliados a má higienização bucal (70,72), foram responsáveis pela precipitação das lesões de cárie e, conseqüentemente, da necessidade de extração.

A ORN foi observada em dois (15,4%) pacientes na região de mandíbula, ambas em decorrência de extrações dentárias prévias a este estudo. Estas extrações foram realizadas após o tratamento radioterápico para o tratamento do CECCP e de fato a extração dentária é o principal evento relacionado ao desenvolvimento da ORN (7).

A realização de extração dentária previamente ou posteriormente ao tratamento radioterápico é uma tema bastante discutido na literatura. Embora não exista um consenso em relação a qual dos eventos está associado a um maior risco de ORN (6,8,150,151), as sequelas bucais decorrentes da RT são um fator que podem precipitar a necessidade de futuras extrações dentárias e a realização desta é, muitas vezes, inevitável.

A prevalência da ORN após extrações reduziu consideravelmente com o desenvolvimento de novas técnicas de RT, como a 3D-RT e IMRT (100), e a implementação de alguns procedimentos durante a realização de extrações, como prescrição de antibióticos (7). A adoção das demais medidas, além da prescrição de antibiótico, sugeridas pela revisão sistemática dos autores Nabil e Samman (7) foram seguidas e nenhum caso de ORN foi observado no decorrer de 12 meses após o término deste estudo .

Sabe-se que o risco de ORN traumática está relacionado à dose de radiação ionizante acima de 60 Gy (100) no tumor primário. Todos os pacientes incluídos neste estudo receberam dose total acima de 60 Gy e não foram observadas diferenças significativas em relação à dose total de RT em região de cabeça e pescoço entre os grupos do estudo. Além disso, a randomização dos grupos levou em consideração o tipo e localização de elemento dentário a ser extraído, tendo em vista a variação de risco de desenvolvimento de ORN, sendo a região de molares em mandíbula a localização mais crítica (7), buscando não incluir um desequilíbrio de risco de ORN favorecendo um dos grupos.

Ainda assim, analisando o tempo decorrido após o tratamento radioterápico até o momento da consulta de extração dentária, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que os pacientes que receberam intervenção apresentavam um maior tempo decorrido após a RT (média = 12 anos) em relação aos pacientes do grupo controle (média = 4 anos, $P = 0.04$). Existia uma hipótese de que após um período de 10 anos do tratamento radioterápico, o risco de desenvolvimento de ORN era reduzido, entretanto o estudo de Marx (152) demonstrou em análises morfológicas deste osso que esta redução do metabolismo dos tecidos ósseos é dose e tempo dependente. E que este risco seria menor apenas nos seis primeiros meses após a RT, uma vez que os tecidos irradiados ainda teriam capacidade de cicatrização suficiente (por este motivo nenhum paciente deste estudo foi incluído com menos de um ano após o término da RT). Delanian e Lefaix (106), corroboram com os achados de Marx (152) e demonstram que o risco de ORN permanente se desenvolve irreversivelmente com o tempo após a RT, pelo processo de fibroatrofia radioinduzido nas estruturas irradiadas.

Embora um número maior de dentes extraídos em mandíbula tenha sido incluído no grupo que recebeu a FBM com LBP e que levaria a um maior risco de ORN neste grupo, também foi observado que a região de alguns destes dentes mandibulares possivelmente recebeu uma baixa dose de radiação ionizante (dose de radiação em região de incisivos inferiores estimada em 2.5 Gy no tratamento radioterápico para CEC de laringe), a comparação destes dados não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle.

A estimativa da dose no local da extração foi baseada no estudo realizado por Morais-Faria et al. (153), no qual os autores determinaram as dosagens médias aplicadas a cada grupo de dentes de acordo com as diferentes localizações do tumor, em uma série de indivíduos diagnosticados com CECCP e tratados com RT-3D, com valores entre 50 e 70 Gy.

Além disso, 3 pacientes (23%) deste estudo utilizaram algum tipo de dispositivo intraoral durante as sessões de RT, sendo 2 do grupo intervenção e 1 do grupo controle. Estes pacientes foram diagnosticados com tumores em região inferior da cavidade oral e a área da extração dentária avaliada neste estudo em foi em maxila nestes três casos, o que poderia implicar numa dose ainda menor de

radiação no local da extração. Entretanto, esta variação está homogeneamente distribuída entre os grupos. Isto porque este dispositivo tem como objetivo minimizar a dose de irradiação ionizante nos tecidos saudáveis circunvizinhos ao tumor e assim possivelmente amenizar ou diminuir os efeitos adversos provocadas por esta terapia, tais como a mucosite oral e hipossalivação (154). Por se tratar de um suporte que afasta a língua e mantém a boca aberta durante as frações de RT, as estruturas que compõem a região superior da cavidade oral são poupadas ou recebem doses menores de radiação ionizante (155).

A avaliação da densidade óssea neste estudo foi realizada a partir das imagens de TCFC, por meio da análise dos valores médios de escala de cinza obtida no software Osirix MD. Dentro da área odontológica, a TCFC é um exame de imagem que permite a aquisição de imagens tridimensionais com maior qualidade e riqueza de detalhes de tecidos duros, quando comparada a radiografias panorâmicas e periapicais, fornecendo mais informações sobre a área a ser analisada e a relação com outras estruturas adjacentes (156).

A escala de cinza da TCFC permite a mensuração da densidade das estruturas ósseas visto que as análises prévias publicadas na literatura demonstraram uma relação linear entre os valores de escala de unidades de Hounsfield (HU) de estruturas de alto contraste, avaliadas na tomografia computadorizada de feixe em leque ou tomografia médica (157–159). Sendo que a HU quantifica a atenuação do feixe de raios X ao atravessar o corpo humano, variando de acordo com cada tipo de tecido e é muito utilizada para avaliar a densidade das mais diversas estruturas, incluindo o osso (160).

O principal objetivo do estudo correspondeu à avaliação da reparação óssea após a extração de dentes em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço. Buscando-se avaliar se a intervenção testada colaboraria neste processo de formação óssea, foi possível observar tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle, que houve um aumento estatisticamente significativo nos valores médios da densidade óssea entre imagens de TCFC do pós-operatório imediato e após 90 dias da extração.

Este resultado, em relação ao tempo de reavaliação na aferição da formação óssea, indica que este é um tempo adequado para avaliação do osso desses pacientes que apresentam alteração do metabolismo ósseo em função da radiação

ionizante, com a diminuição de osteoblastos viáveis, bem como da vascularização local, que contribuem para o retardo na reparação do osso alveolar (152,161). Até o presente momento, a literatura não dispõe de outros estudos que sugiram o período mais favorável para o acompanhamento da reparação óssea após a extração dentária em pacientes submetidos a RT na região de cabeça e pescoço.

A avaliação do aumento da atividade de deposição óssea foi avaliada em estudos com modelos animais por meio de análise histológica e histomorfometria (18–23). Outra possibilidade é a utilização da microtomografia computadorizada de alta resolução, para a análise da morfometria da microestrutura do osso neoformado (162). Romão et al. (11) utilizaram esse método para avaliar a quantidade de volume ósseo neoformado em alvéolos dentários após 40 dias da extração dentária, por meio da remoção cirúrgica deste osso neoformado. Contudo, estas análises não seriam indicadas nesses pacientes, pois demandam uma nova intervenção cirúrgica no local que está em processo de reparação e remodelação, em virtude do risco de desenvolvimento de ORN e optou-se, neste estudo, pela avaliação por exames de imagem.

Os exames de imagem, da radiografia periapical à TCFC, demandam a mineralização da matriz óssea para que este osso possa ser observado, o que naturalmente implica em um tempo maior para a observação dos resultados. Há apenas um estudo em modelo animal que avaliou a reparação óssea após a radiação ionizante por meio de exames de imagens, a radiografia cefalométrica, e a resposta pôde ser observada após 40 dias da radiação ionizante, visto que neste estudo o efeito da FBM com LPB foi testado antes da RT e sem indução de lesão óssea (18).

Desta forma, por ser um estudo inédito na literatura, a seleção do período de 90 dias entre as avaliações foi bastante discutida com profissionais experientes no assunto, aliado aos resultados do estudo piloto deste trabalho (dados não publicados) em que não se observou diferenças significativas de aumento de densidade óssea após 40 e 60 dias da extração de dentes em pacientes irradiados na análise de radiografias periapicais digitais.

Em indivíduos com ossos do complexo maxilomandibular hígidos, o período de 12, 24, 40, 54 dias de pós-operatório permitiu a visualização da neoformação óssea (11,16,163), bem como a metodologia de análise por radiografia periapical

(163) e panorâmica (16), embora apresentem uma riqueza de detalhes inferior à TCFC, é possível avaliar resultados acerca da formação óssea após procedimentos cirúrgicos diversos nesses pacientes.

A metodologia de avaliação da reparação óssea por meio de radiografia periapical digital do estudo piloto (dados não publicados) foi substituída no estudo atual principalmente por dificuldades técnicas no exame destes pacientes com múltiplas sequelas do tratamento oncológico do CECCP.

Esta metodologia demandava a personalização dos posicionadores radiográficos com registros de mordida em silicone (material de moldagem). Contudo, os pacientes apresentavam mutilação cirúrgica com limitação na abertura de boca e repentinas ausências dentárias entre as consultas do estudo (a incidência de cárie relacionada à radiação nesta população é alta e por acometer a região de colo dentário, evolui rapidamente à fratura do elemento dentário referência na padronização), que dificultavam o posicionamento do filme na mesma posição, mesmo com a individualização prévia. Esta dificuldade fez com que a delimitação da área de interesse para a análise da densidade óssea fosse ligeiramente diferente entre os tempos analisados, o que poderia comprometer o resultado.

Desta forma, o uso da TCFC apresenta a vantagem da facilidade de padronização do posicionamento do paciente entre as tomadas tomográficas e a posição do plano e estrutura óssea a ser analisada ainda pode ser controlada no software de análise, possibilitando a avaliação da mesma área nos dois momentos avaliados neste estudo.

A confecção manual da ROI envolveu o contorno de toda a secção mandibular e processo alveolar da maxila, incluindo a cortical vestibular, lingual ou palatina, o limite superior do alvéolo e base da mandíbula quando a extração tivesse sido realizada em mandíbula, e cortical do assoalho da fossa nasal ou seio maxilar quando a extração tivesse sido realizada em maxila. Desta forma a diferença dos valores de densidade óssea para avaliar a evolução do processo de reparação óssea, seriam obtidos a partir da diferença dos valores entre as imagens D0 e D90 de toda a estrutura incluída na ROI e, dessa forma, facilitando a aquisição da ROI e com reprodutibilidade excelente tanto para a avaliação da concordância intraobservador ($CCI > 0.80$), quanto para a concordância interobservador ($CCI > 0.95$).

Taniguchi et al. (164) e Hamada et al. (165) realizaram este método de maneira similar para avaliar a diferença da densidade óssea entre o osso esponjoso e cortical da mandíbula em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e fazer essa comparação com o grupo controle. O tamanho da ROI não foi reduzido apenas a área do alvéolo em processo de reparação pela dificuldade de padronização deste mesmo tamanho nas imagens D0 e D90, pois durante a reparação o alvéolo perde delimitação em função dos processos de maturação, reabsorção e remodelação óssea na região de ápice, parede e crista alveolar (166,167). Além disso, o software utilizado não fornece a ferramenta para salvar e reproduzir de maneira idêntica a ROI da imagem D0 para a imagem D90.

A densidade óssea de todos os participantes deste estudo teve aumento significativo em 90 dias de acompanhamento, e apesar de este aumento ser discretamente maior no grupo que recebeu a intervenção, não foi possível observar diferença significativa entre os grupos, evidenciando o efeito da FBM com LBP na reparação óssea.

A literatura também revela que os estudos apresentam melhores resultados em relação à regeneração e proliferação óssea quando sofrem estímulos de energia entre 1 J a 4 J, por sessão, em intervalos de 48 horas. Doses aplicadas em curtos intervalos de tempo, podem resultar em grandes doses por semana com efeitos estimulantes provavelmente menores (110). Os osteoblastos são células estáveis, que normalmente não se dividem, mas têm a capacidade de proliferar quando estimuladas. A fase de replicação dessas células ocorre de 48 horas a 72 horas, no qual, se fosse suportado pela energia da luz *laser*, provocaria um maior aumento significativo no número de células (168). AboElsaad et al. (128) observaram que múltiplas aplicações em intervalos regulares durante os estágios iniciais da reparação óssea são mais efetivas que apenas uma única dose.

Os efeitos da terapia de FBM com LBP dependem do status fisiológico da célula, sendo mais eficazes quando aplicados nos estágios iniciais da cicatrização ou fase inflamatória, em que a proliferação e diferenciação de células-tronco com potencial mitótico é maior. Nesta fase o comprimento de onda não apresenta influência significativa, mas a FBM no espectro infravermelho está relacionada a um efeito mais duradouro dos eventos bioestimuladores (23).

Já a terapia de FBM com LBP em estágios avançados da cicatrização ou fase de remodelamento, não parece produzir efeitos significativos. As fases iniciais da cicatrização óssea são angiogênese dependentes, uma vez que o coágulo sanguíneo traz consigo fatores de crescimento derivados de plaquetas, e mediadores angiogênicos que influenciam a diferenciação osteoblástica. O coágulo sanguíneo também é a principal fonte de nutrientes e oxigênio que sustenta este tecido. As fibrinas em conjunto com as plaquetas, formam importantes selantes biológicos que mantêm e suportam os componentes sanguíneos na região, além da hemoglobina, um dos principais cromóforos do sangue, cuja principal função é o transporte de oxigênio que nutre todo o evento da cicatrização (121). Por esses motivos, a metodologia da terapia com FBM foi realizada em intervalos de 48 horas nas primeiras semanas após a intervenção cirúrgica.

Neste estudo, a análise da presença de reparação do tecido mole considerou a ausência de deiscência da sutura, de edema e infecção, e demonstrou que a intervenção com FBM com LBP no comprimento de onda infravermelho promoveu a reparação do tecido mole, com ausência de sinais de edema e infecção, em menor tempo que no grupo controle, além da forte correlação entre menor dor e desconforto pós-operatório e maior qualidade de vida relacionada à saúde bucal bem como sem a necessidade do uso de AINES durante a primeira semana de pós-operatório.

Resultados semelhantes foram observados no recente ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado realizado por Silva et al. (27). Os autores observaram que a FBM promoveu recobrimento mucoso alveolar mais rápido com menor dor e consumo de AINES quando comparado ao grupo controle.

O LBP no comprimento de onda vermelho é mais frequentemente indicado para o manejo de lesões superficiais em mucosa oral, devido ao seu menor poder de penetração tecidual, ao contrário do que ocorre com o LBP no comprimento de onda infravermelho que alcança estruturas mais profundas, não sendo completamente absorvido pelo tecido superficial (110). Neste sentido, o resultado deste presente estudo em relação a cicatrização de tecidos moles com o uso do LBP no comprimento de onda infravermelho, pode ser consequência do aumento da vascularização local e de maior liberação de fatores de crescimento vascular na região irradiada.

A FBM com LBP aumenta a síntese de prostaglandinas, principais enzimas responsáveis por aumentar o calibre dos vasos linfáticos e assim induzir uma melhor absorção dos fluidos intersticiais e consequente diminuição do edema, modulando o processo anti-inflamatório (133,169,170). A FBM também parece modular a liberação de neuroquímicos como a endorfina e neurotransmissores, serotonina e acetilcolina, que são conhecidos por desempenhar papéis importantes na atenuação da dor. A bainha de mielina dos neurônios possui cromóforos que absorvem a energia da luz provinda do LBP e, o decorrente aumento do metabolismo celular leva à recomposição das membranas neurais e a queda da transmissão da dor (114,169). Também no estudo de Silva et al. (27), o protocolo da FBM com LBP envolveu apenas 4 sessões com intervalos de aplicação a cada 7 dias, densidade de energia de $100\text{J}/\text{cm}^2$, potência de 40 mW, 2,8 J/ponto, energia acumulada de 70 J/alvéolo, distribuídos em 5 pontos (dois vestibulares, dois linguais e um oclusal), demonstrando que diferentes protocolos da terapia com FBM gerou efeitos positivos nos tecidos de pacientes submetidos a RT na região de cabeça e pescoço.

Assim, os dados aqui apresentados sugerem que a fotobiomodulação com *laser* de baixa potência apresenta potencial papel adjuvante na reparação da mucosa após a extração dentária em indivíduos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço para o tratamento do carcinoma espinocelular. A reparação precoce da mucosa sugere um papel preventivo em relação a osteorradionecrose.

Outros estudos que abordem a reparação óssea após a extração dentária em indivíduos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço são necessários e encorajados a explorarem novos protocolos de fotobiomodulação com *laser* de baixa potência, que é uma ferramenta promissora na reparação de tecidos moles e duros e assim, promover maior compreensão dos mecanismos que envolvem essa interação e que fundamente de forma substancial futura indicação clínica segura, eficaz e que promova maior qualidade de vida para estes pacientes.

7 CONCLUSÃO

A análise dos dados deste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, ponderando-se também as suas limitações, permitem concluir que:

1. Os indivíduos tratados com radioterapia na região de cabeça e pescoço dos grupos intervenção e controle exibiram aumento de densidade óssea após 90 dias de pós-operatório da extração dentária passível de detecção pelo método de tomografia computadorizada de feixe cônico.
2. A intervenção não reduziu significativamente os sintomas de dor e desconforto, na avaliação com a escala visual analógica. O uso de anti-inflamatórios no pós-operatório foi observado apenas no grupo controle. O grupo que recebeu a intervenção apresentou diminuição significativa na pontuação no questionário OHIP-14 entre a avaliação pré-operatória e após sete dias de pós-operatório, que corresponde a um menor impacto da sintomatologia bucal associada ao procedimento na qualidade de vida. Quanto à reparação da mucosa, a intervenção proporcionou uma importante diferença no pós-operatório de 48 horas em relação ao grupo controle, indicando a colaboração da fotobiomodulação com *laser* de baixa potência na observação de melhores parâmetros de reparação da mucosa após a extração dentária.
3. O grupo intervenção apresentou correlação positiva e significativa entre a necessidade de uso de medicação no pós-operatório e pontuação mais elevada no questionário OHIP-14 e entre a sintomatologia de dor e desconforto no pós-operatório após 7 dias da extração e pontuação mais elevada no OHIP-14. Estes resultados indicam que a ferramenta OHIP-14 refletiu neste estudo o impacto da sintomatologia bucal na qualidade de vida.
4. Não foi possível observar resultado estatisticamente significativo de aumento da densidade óssea entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo controle.

REFERÊNCIAS³

1. Wild C, Weiderpass E, Stewart B. editors. World Cancer Report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4–5):309–16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
3. de Barros da Cunha SR, Ramos PAM, Nesrallah ACA, Parahyba CJ, Fregnani ER, Aranha ACC. The Effects of Ionizing Radiation on the Oral Cavity. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(8):679–87. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1740.
4. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla R V., Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918–31. doi: 10.1002/cam4.1221.
5. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79–92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
6. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(2):139–45. doi.org/10.1016/j.oooo.2017.04.012.
7. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229–43. doi.org/10.1016/j.ijom.2010.10.005.
8. Beech NM, Porceddu S, Batstone M. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck.* 2017 Jan;39(1):128–32. doi.wiley.com/10.1002/hed.24553.
9. Cheriex KCAL, Nijhuis THJ, Mureau MAM. Osteoradionecrosis of the jaws: A review of conservative and surgical treatment options. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(2):69–76. doi: 10.1055/s-0032-1329923.
10. Rodu B, Filler SJ, Woodfin GK. Tooth extraction by orthodontic force after radiation therapy: report of case. *J Am Dent Assoc.* 1985;111(6):955–7. doi: 10.14219/jada.archive.1985.0234

³ De acordo com estilo Vancouver.

11. Romão MMA, Marques MM, Cortes ARG, Horliana ACRT, Moreira MS, Lascale CA. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(12):1521–8. doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.989.
12. Monea A, Beresescu G, Tibor M, Popsor S, Antonescu DM. Bone healing after low-level laser application in extraction sockets grafted with allograft material and covered with a resorbable collagen dressing: A pilot histological evaluation. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):1–6. doi.org/10.1186/s12903-015-0122-7
13. Rosero KAV, Sampaio RMF, Deboni MCZ, Corrêa L, Marques MM, Ferraz EP, et al. Photobiomodulation as an adjunctive therapy for alveolar socket preservation: a preliminary study in humans. *Lasers Med Sci.* 2020; Jan;22. doi: 10.1007/s10103-020-02962-y
14. Prados-Frutos JC, Rodríguez-Molinero J, Prados-Privado M, Torres JH, Rojo R. Lack of clinical evidence on low-level laser therapy (LLLT) on dental titanium implant: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):383–92. doi: 10.1007/s10103-015-1860-0.
15. Zaky AA, El Shenawy HMM, Harhsh TAH, Shalash M, Awad NMI. Can low level laser therapy benefit bone regeneration in localized maxillary cystic defects? - A prospective randomized control trial. *Maced J Med Sci.* 2016;4(4):720–5. doi: 10.3889/oamjms.2016.140.
16. Abd-Elaal AZ, El-Mekawii HA, Saafan AM, El Gawad LA, El-Hawary YM, Abdelrazik MA. Evaluation of the effect of low-level diode laser therapy applied during the bone consolidation period following mandibular distraction osteogenesis in the human. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(8):989–97. doi.org/10.1016/j.ijom.2015.04.010.
17. Ferreira FNH, Gondim JO, Neto JJSM, dos Santos PCF, de Freitas Pontes KM, Kurita LM, et al. Effects of low-level laser therapy on bone regeneration of the midpalatal suture after rapid maxillary expansion. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):907–13. doi: 10.1007/s10103-016-1933-8.
18. Da Cunha SS, Sarmiento V, Ramalho LMP, De Almeida D, Veeck EB, Da Costa NP, et al. Effect of laser therapy on bone tissue submitted to radiotherapy: Experimental study in rats. *Photomed Laser Surg.* 2007;25(3):197–204. doi: 10.1089/pho.2007.2002.
19. Freire MRS, Almeida D, Santos JN, Sarmiento VA. Evaluation of bone repair after radiotherapy by photobiomodulation-an animal experimental study. *Laser Phys.* 2011;21(5):958–64. doi: 10.1134/S1054660X11070085
20. Korany NS, Mehanni SS, Hakam HM, El-Maghraby EMF. Evaluation of socket healing in irradiated rats after diode laser exposure (histological and morphometric studies). *Arch Oral Biol.* 2012;57(7):884–91. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.009

21. El-Maghraby EMF, El-Rouby DH, Saafan AM. Assessment of the effect of low-energy diode laser irradiation on gamma irradiated rats' mandibles. *Arch Oral Biol.* 2013;58(7):796–805. doi: /10.1016/j.archoralbio.2012.10.003.
22. Abramoff MMF, Pereira MD, De Seixas Alves MT, Segreto RA, Guilherme A, Ferreira LM. Low-level laser therapy on bone repair of rat tibiae exposed to ionizing radiation. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(11):618–26. doi: 10.1089/pho.2013.3692.
23. Batista JD, Zanetta-Barbosa D, Cardoso S V., Dechichi P, Rocha FS, Pagnoncelli RM. Effect of low-level laser therapy on repair of the bone compromised by radiotherapy. *Lasers Med Sci.* 2014;29(6):1913–8. doi: 10.1007/s10103-014-1602-8.
24. Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IB da S, Santos AMB, Simões A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170172.
25. Hosseinpour S, Tunér J, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Surgery: A Review. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg.* 2019;37(12):814–25. doi: 10.1089/photob.2019.4712.
26. Zhao H, Hu J, Zhao L. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to periodontal surgery in the management of postoperative pain and wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2020;(4). doi: 10.1007/s10103-020-03072-5.
27. da Silva TMV, Melo TS, de Alencar RC, Pereira JRD, Leão JC, Silva IHM, et al. Photobiomodulation for mucosal repair in patients submitted to dental extraction after head and neck radiation therapy: a double-blind randomized pilot study. *Support Care Cancer.* 2020. doi: 10.1007/s00520-020-05608-5.
28. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
29. Syrjänen S, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Carcinomas: Different HPV Profiles in Oropharyngeal Carcinomas - Why? *Acta Cytol.* 2019;63(2):124–42. doi: 10.1159/000495727.
30. Bezerra NVF, Leite KL de F, de Medeiros MMD, Martins ML, Cardoso AMR, Alves PM, et al. Impact of the anatomical location, alcoholism and smoking on the prevalence of advanced oral cancer in Brazil. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;23(3):e295–301. doi: 10.4317/medoral.22318.
31. Fan CY. Epigenetic alterations in head and neck cancer: Prevalence, clinical significance, and implications. *Curr Oncol Rep.* 2004;6(2):152–61. doi: 10.1007/s11912-004-0027-0.

32. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):575–80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.
33. I Cukovic-Bagic FMENMML, Vella and G Di. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J*. 2010;60(1):7–30.
34. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):458–63. doi: 10.4103/0973-1482.186696.
35. Argiris A, Karamouzis M V, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;17(371(9625)):1695–709. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60728-X.
36. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer - An appraisal of controversies. *Br Dent J*. 2009;207(10):471–5. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1009
37. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394(10192):64–80. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0
38. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. (4th edition). IARC: Lyon 2017
39. Yang S, Wu S, Zhou J, Chen XY. Screening for nasopharyngeal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2017(12). doi: 10.1002/14651858.CD008423.pub2
40. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(1):60–72. doi: 10.1056/NEJMr1715715.
41. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244–8. doi: 10.1080/21505594.2014.999570.
42. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol*. 2010;46(6):414–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.009.
43. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):31–50. doi: 10.3322/caac.21386.
44. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387(10022):1012–24. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00055-0
45. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391. doi: 10.1007/s10654-013-9863-2.
46. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2014, NCCN Clinical Practice Guidelines in

- Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(10):1454–87. doi: 10.6004/jnccn.2014.0142.
47. Bhide SA, Ahmed M, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. The role of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(SUPPL. 2):67–72. doi: 10.4103/0973-1482.92218.
 48. Schwartz DL, Hayes DN. The Evolving Role of Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(1):91–108. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.019.
 49. Vishal Rao US, Shetty SS, Kudpaje A, Rao GA, Kunigal SS. (i) TNM staging for head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2019;97:133–4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.08.016.
 50. Dutreix M. Marie Curie and medicine. *Bull Cancer [Internet]*. 2017;104(11):909–11. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.09.011
 51. Minniti G, Goldsmith C, Brada M. Radiotherapy. *Handb Clin Neurol*. 2012;104:215–28. doi: 10.1016/B978-0-444-52138-5.00016-5.
 52. Wong TSC, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018;63:S91–9. doi: 10.1111/adj.12594. doi: 10.1111/adj.12594.
 53. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1221–37. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
 54. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):117–34. doi: 10.3322/canjclin.55.2.117.
 55. van der Veen J, Laenen A, Nuyts S. Modern radiotherapy techniques versus three-dimensional conformal radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(12). doi: 10.3390/cancers9100135.
 56. Gutiontov SI, Shin EJ, Lok B, Lee NL, Cabanillas R. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons Stanley. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:2368–73. doi: 10.1002/hed.24338.
 57. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2018;13(7):1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0200137
 58. Ghosh G, Gupta G, Malviya A, Saroj D. Comparison three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiation therapy in local control of head and neck cancer. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1412–7. doi:

10.4103/jcrt.JCRT_725_17.

59. Arruda FT de, Viani GA. A Análise de 20 anos do modelo de remuneração do SUS para a radioterapia. *Brazilian J Oncol*. 2017;13(44):1.
60. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers. Version 2.2020 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020.
61. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010;46(6):452–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.012
62. Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):341–9. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.
63. Hernández Aragüés I, Pulido Pérez A, Suárez Fernández R. Inflammatory Skin Conditions Associated With Radiotherapy. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(3):209–20. doi: 10.1016/j.adengl.2017.02.005
64. Gieringer M, Gosepath J, Naim R. Radiotherapy and wound healing: Principles, management and prospects (review). *Oncol Rep*. 2011;26(2):299–307. doi: 10.3892/or.2011.1319.
65. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla R V., Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6(12):2918–31. doi: 10.1002/cam4.1221
66. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033–8. doi: 10.1007/s00520-010-0847-4.
67. Villa A, Akintoye SO. Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):131–42. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.010.
68. Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):173–89. doi: 10.1016/s1079-2104(03)00473-6.
69. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 1. *Br Dent J* 2015;218(2):65–8. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.28
70. Schweyen R, Stang A, Wienke A, Eckert A, Kuhnt T, Hey J. The influence of dental treatment on the development of osteoradionecrosis after radiotherapy by modern irradiation techniques. *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2499–508.

71. Madrid Troconis CC, Santos-Silva AR, Brandão TB, Lopes MA, de Goes MF. Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: A systematic review. *Dent Mater* 2017;33(11):1229–43. doi: 10.1016/j.dental.2017.07.014
72. Gouveia Vasconcellos AF, Palmier NR, Ribeiro ACP, Normando AGC, Morais-Faria K, Gomes-Silva W, et al. Impact of Clustering Oral Symptoms in the Pathogenesis of Radiation Caries: A Systematic Review. *Caries Res*. 2020;903. doi: 10.1159/000504878.
73. Claudius Regaud. Sur la sensibilite du tissu osseux normal vis-a-vis des radiations X et Y et sur le mecanisme de l'osteoradio necrose. *Comptes Rendus Biol Paris*. 1922;87:629–632.
74. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987;45(2):104–10. doi: 10.1016/0278-2391(87)90399-5.
75. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983 Jun [cited 2020 May 7];41(6):351–7. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
76. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: Clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(5):378–84. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00367.x.
77. Notani K ichi, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003;25(3):181–6. doi: 10.1002/hed.10171.
78. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: Scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2002;25(2):168–71. doi: 10.1097/00000421-200204000-00013.
79. He Y, Liu Z, Tian Z, Dai T, Qiu W, Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: Proposing a novel clinical classification and staging system. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1547–57. doi: 10.1016/j.ijom.2015.04.006.
80. Owosho AA, Kadempour A, Yom SK, Randazzo J, Jillian Tsai C, Lee NY, et al. Radiographic osteoradionecrosis of the jaw with intact mucosa: Proposal of clinical guidelines for early identification of this condition. *Oral Oncol*. 2015;51(12):e93–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.009.
81. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018;68(1):22–30. doi: 10.1111/idj.12318.

82. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda A. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(4):891–901. doi: 10.1007/s12663-015-0762-9
83. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. 2005;13(4):217–21. doi: 10.1097/01.moo.0000170527.59017.ff.
84. Musbah T, Mupparapu M. Diagnosis and management of late onset osteoradionecrosis of the mandible. *J Orofac Sci.* 2013;5(1):71. doi: 10.1002/hed.10171.
85. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008 Jun;105(6):731–8. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.011.
86. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 2. Vol. 218, *British Dental Journal.* Nature Publishing Group; 2015. p. 69–74. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.29.
87. Koga DH, Salvajoli J V., Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: Review of the literature. *Oral Dis.* 2008;14(1):40–4. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01351.x.
88. De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, Michaelidou A, Sproat C, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: The Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(1):28–34. doi: 10.1016/j.oooo.2016.01.007
89. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler AC. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - A report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(3):289–95. doi: 10.1054/ijom.2002.0332.
90. Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol.* 1995;36(2):94–100. doi: 10.1016/0167-8140(95)01583-3.
91. Studer G, Glanzmann C, Bredell M, Studer S, Huber G. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(1):32-39. doi:10.1007/s00066-015-0875-6
92. Maesschalck T De, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picard C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2016;38(11):1695–702. doi: 10.1002/hed.24505.

93. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis - A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(5):392–5. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.02.017.
94. Morton M. Osteoradionecrosis: a study of the incidence in the North West of England. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1986;(24):323–31. doi: 10.1016/0266-4356(86)90017-3.
95. Clayman L. Management of dental extractions in irradiated jaws: A protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(3):275–81. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00669-4.
96. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):415–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.032
97. Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, de Bree R, Schulten EAJM, Kantola S, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):e433–7. doi: 10.4317/medoral.19623.
98. He Y, Liu Z, Tian Z, Dai T, Qiu W, Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: Proposing a novel clinical classification and staging system. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1547–57. doi: 10.1016/j.ijom.2015.04.006.
99. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):283–8. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
100. Dhanda J, Pasquier D, Newman L, Shaw R. Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clin Oncol* 2016;28(7):459–66. doi: 0.1016/j.clon.2016.03.002
101. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws - A review. *Surg J R Coll Surg Edinburgh Irel* . 2015;13(2):101–9. doi: 10.1016/j.surge.2014.07.003
102. Hirsch DL, Bell RB, Dierks EJ, Potter JK, Potter BE. Analysis of Microvascular Free Flaps for Reconstruction of Advanced Mandibular Osteoradionecrosis: A Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(12):2545–56. doi: 10.1016/j.joms.2007.08.041
103. Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, Caula A, Bitar G, Lengele B, et al. Treatment of mandibular osteoradionecrosis by periosteal free flaps. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(6):550–6. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.01.028
104. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric

- oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(4). doi: 10.1002/14651858.CD005005.pub4.
105. Delanian S, Lefaix J. Réversibilité de la fibroatrophie radio-induite [Reversibility of radiation-induced fibroatrophy]. *Rev Med Interne*. 2002;23(2):164-174. doi:10.1016/s0248-8663(01)00532-x
 106. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):119–31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021.
 107. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(2):173–80. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007.
 108. Gallesio G, Del Fabbro M, Pol R, Mortellaro C, Mozzati M. Conservative treatment with plasma rich in growth factors-Endoret for osteoradionecrosis. *J Craniofac Surg*. 2015;26(3):731–6. doi: 10.1097/SCS.0000000000001537.
 109. Palma L, Marcucci M, Remondes C, Chambrone L. Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: a randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;0–0. doi: 10.4317/medoral.23804.
 110. Garcez AS, Ribeiro MS, Nunez SC. *Laser de baixa potência : princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
 111. Parker S. Verifiable CPD paper: Introduction, history of lasers and laser light production. *Br Dent J*. 2007;202(1):21–31. doi: 10.1038/bdj.2006.113.
 112. Anders JJ, Lanza fame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(4):183–4. doi: 10.1089/pho.2015.9848.
 113. Svelto O. *Principles of Lasers*. 5a ed. New York: Springer. 2010.
 114. Reddy GK. Photobiological basis and clinical role of low-intensity lasers in biology and medicine. *J Clin Laser Med Surg*. 2004;22(2):141–50. doi: 10.1089/104454704774076208.
 115. Deana AM, de Souza AM, Teixeira VP, Mesquita-Ferrari RA, Bussadori SK, Fernandes KPS. The impact of photobiomodulation on osteoblast-like cell: a review. *Lasers Med Sci*. 2018;33(5):1147–58. doi: 10.1007/s10103-018-2486-9.
 116. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):1–37. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.

117. Karu T. Photochemical Effects Upon the Cornea, Skin and Other Tissues
PHOTOBIOLOGY OF LOW-POWER LASER EFFECTS. 1989;56(5):691–704.
118. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(2):58–62.
119. Smith K. The photobiological basis of low level laser radiation therapy. *Laser Ther*. 1991;3:19–24.
120. Xu Y, Lin Y, Gao S, Shen J. Study on mechanism of release oxygen by photo-excited hemoglobin in low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):135–9. doi: 10.1007/s10103-017-2363-y.
121. Pinheiro ALB, Gerbi MEMM. Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):169–78. doi: 10.1089/pho.2006.24.169.
122. Lemes CHJ, da Rosa WL de O, Sonogo CL, Lemes BJ, Moraes RR, da Silva AF. Does laser therapy improve the wound healing process after tooth extraction? A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):102–13. doi: 10.1111/wrr.12678.
123. Kulkarni S, Meer M, George R. Efficacy of photobiomodulation on accelerating bone healing after tooth extraction: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2019;34(4):685–92. doi: 10.1007/s10103-018-2641-3.
124. Sant'Anna EF, Araújo MT de S, Nojima LI, da Cunha AC, da Silveira BL, Marquezan M. High-intensity laser application in orthodontics. *Dental Press J Orthod*. 2017;22(6):99–109. doi: 10.1590/2177-6709.22.6.099-109.sar.
125. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir N, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-A frontier in orthodontics. *Prog Orthod*. 2017;(14):42. doi: 10.1186/2196-1042-14-42.
126. Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M. Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2017;33(2):287–93. doi: 10.1007/s10103-017-2365-9.
127. Skondra FG, Koletsi D, Eliades T, Farmakis ETR. The Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Healing after Rapid Maxillary Expansion: A Systematic Review. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(2):61–71. doi: 10.1089/pho.2017.4278.
128. Aboelsaad NS, Soory M, Gadalla LMA, Ragab LI, Dunne S, Zalata KR, et al. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). *Lasers Med Sci*. 2009;24(3):387–95. doi: 10.1007/s10103-008-0576-9.
129. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation

- stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*. 1998;22(4):347–54. doi: 10.1016/s8756-3282(97)00294-9.
130. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanæs HR, Mustafa K. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials*. 2005;26(17):3503–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.033.
 131. Basford JR. Low intensity laser therapy: Still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med*. 1995;16(4):331–42. doi: 10.1002/lsm.1900160404.
 132. Freitas IGF, Baranauskas V, Cruz-Höfling MA. Laser effects on osteogenesis. *Appl Surf Sci*. 2000;154:548–54.
 133. He WL, Yu FY, Li CJ, Pan J, Zhuang R, Duan PJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of low-level laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery. *Lasers Med Sci*. 2015;30(6):1779–88. doi: 10.1007/s10103-014-1634-0.
 134. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy after Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(8):401–7. doi: 10.1089/pho.2016.4252.
 135. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, De Castro DO, Da Cruz Perez DE, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007;13(6):538–43. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01330.x.
 136. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1176–81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021
 137. De Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile - Short form. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33(4):307–14. doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00225.x.
 138. The jamovi project (2020). jamovi (Version 1.1.9) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org> [15 de julho de 2020].
 139. Junior CAL, Alves FDA, Torres-pereira CC, Biazevic MGH, Júnior DDSP, Nunes FD. Câncer de boca baseado em evidências científicas. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2013;67(3):178–86.
 140. Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral cancer in men and women: Are there differences? *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):51–5. doi: 10.1007/s10006-010-0253-6.

141. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580–93. doi: 10.1038/bjc.2014.579.
142. Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(3):425–34. doi: 10.1007/s10555-017-9690-0.
143. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):2849–59. doi: 10.1007/s00784-019-02958-1.
144. Wey PD, Lotz MJ, Friedman LJ. Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. *Cancer*. 1987;60(7):1644–50. doi: 10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1644::aid-cnrcr2820600737>3.0.co;2-e.
145. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: A distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999;109(10):1544–51. doi: 10.1097/00005537-199910000-00002.
146. Bernard WS, Christopher PW. World cancer report 2020 [Internet]. World Health Organization. 2014. 630 p.
147. Thomson PJ. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention—proliferation, position, progression and prediction. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(9):803–7. doi: 10.1111/jop.12733.
148. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Paula Curado M, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
149. Götz C, Bischof C, Wolff KD, Kolk A. Detection of HPV infection in head and neck cancers: Promise and pitfalls in the last ten years: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2019;10(1):17–28. doi: 10.3892/mco.2018.1749.
150. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: A Retrospective analysis of Memorial Sloan-kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(10):1123–31. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00669-4.
151. Kuo TJ, Leung CM, Chang HS, Wu CN, Chen WL, Chen GJ, et al. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol*. 2016;56:71–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.03.005.
152. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1987;64(4):379–90. doi: 10.1016/0030-4220(87)90136-8.

153. Morais-Faria K, Menegussi G, Vasconcelos K, Marta G, Fernandes PM, Dias RB, et al. Dosimetric distribution to the teeth of patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(3):416–9. doi: 10.1016/j.oooo.2015.05.009.
154. Verrone JR, Alves FA, Prado JD, Marcicano ADD, De Assis Pellizzon AC, Damascena AS, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: Dosimetric and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(5):573–8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.008
155. Verrone JR, Alves FDA, Prado JD, Boccaletti KW, Sereno MP, Silva MLG, et al. Impact of intraoral stent on the side effects of radiotherapy for oral cancer. *Head Neck.* 2013;35(7). doi: 10.1002/hed.23028
156. Nasseh I, Al-Rawi W. Cone Beam Computed Tomography. *Dent Clin North Am.* 2018;62(3):361–91. doi: 10.1016/j.cden.2018.03.002
157. Naitoh M, Aimiya H, Hirukawa A AE. Morphometric analysis of mandibular trabecular bone using cone beam computed tomography: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 2010;25(6):1093–8.
158. Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Kummer T, Schulze D. Morphometric analysis - Cone beam computed tomography to predict bone quality and quantity. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2011;39(5):330–4. doi: 10.1016/j.jcms.2010.10.002
159. Wang F, Huang W, Wu Y, Montanero-Fernandez J, Sheridan R, Wang H-L, et al. Accuracy of Cone Beam Computed Tomography Grayscale Density in Determining Bone Architecture in the Posterior Mandible: An In Vivo Study with Microcomputed Tomography Validation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(5):1074–9. doi: 10.11607/jomi.5518.
160. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 11, 2020.
161. Marx RE. A New Concept of Its Pathophysiology. *Growth (Lakeland).* 1983;41(5):283–8. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
162. ML B, SK B, BA C, RE G, KJ J, R M. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Bone Min Res.* 2010;25:1468–1486. doi: 10.1002/jbmr.141.
163. Angeletti P, Pereira MD, Gomes HC, Hino CT, Ferreira LM. Effect of low-level laser therapy (GaAlAs) on bone regeneration in midpalatal anterior suture after surgically assisted rapid maxillary expansion. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;109(3):e38–46. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.043.
164. Taniguchi T, Arijii Y, Nozawa M, Naitoh M, Kuroiwa Y, Kurita K, et al. Computed

- tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* . 2016;122(3):362–72. doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.002.
165. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2014;42(6):924–9. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.012.
 166. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: What can we learn? *Periodontol 2000*. 2015;68(1):122–34. doi: 10.1111/prd.12082.
 167. Miloro M, Ghali G, Laersen P, Waite P, Peterson L. *Oral and Maxillofacial Surgery*. V. 1. BC Decker, 2004
 168. Dörtbudak O, Haas R, Mailath-Pokorny G. Biostimulation of bone marrow cells with a diode soft laser. *Clin Oral Implants Res*. 2000;11(6):540–5. doi: 10.1034/j.1600-0501.2000.011006540.x.
 169. Lievens P. The effect of the combined HeNe and IR laser treatment on the regeneration of the lymphatic system during the process of wound healing. *Lasers Med Sci*. 1991;(6):189–91.
 170. Kahraman SA. Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2004;16(2):277–88. doi: 10.1016/j.coms.2004.02.002.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto:

AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA REPARAÇÃO ÓSSEA APÓS EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisadores: Samanta Vicente de Oliveira, Profa. Dra. Camila de Barros Gallo

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP)

Local: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP)

Contato: (11) 3091-7883 e (11) 2648-8148, camilabg@usp.br

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 Cidade Universitária São Paulo - SP

Convite para participação voluntária

➤ **Objetivos do estudo:** Avaliar o efeito da terapia com laser de baixa intensidade na reparação óssea após a extração dentária em indivíduos que fizeram radioterapia de cabeça e pescoço para o tratamento de câncer de boca.

➤ **Detalhamento do estudo:** O(a)s participantes da pesquisa serão divididos de maneira aleatória em dois grupos, e apenas um deles receberá aplicação do laser após a extração do dente. O avaliador do estudo realizará a análise da reparação óssea quanto à neoformação, dor pós-operatória e sinais clínicos que indicam a cicatrização do local de extração do dente, sem conhecimento dos grupos. Apenas no final do estudo o(a) participante da pesquisa e o avaliador terão conhecimento do tratamento que foi realizado.

➤ **Procedimentos:** A extração dentária será realizada no ambulatório da Disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), de acordo com o protocolo padrão deste tipo de cirurgia por um único cirurgião-dentista. Todos o(a)s participantes da pesquisa receberão, antes da cirurgia, a prescrição de antibioticoterapia com Amoxicilina 500 mg ou Clindamicina 300 mg, para aqueles que

Rubrica do(a) participante da pesquisa

Rubrica do(a) pesquisador(a)

apresentam alergia ao primeiro, que deverá ser iniciada um dia antes da cirurgia e continuada até que se complete um ciclo de 7 (sete) dias de uso do antibiótico, e receberão instruções verbais e por escrito sobre outros cuidados que devem ser tomados após esta cirurgia. Antes e imediatamente após a extração dentária será realizada uma tomada radiográfica periapical digital da região e repetida, novamente, após 40 dias de acompanhamento. A aplicação ou simulação da aplicação do laser de baixa intensidade no local da extração será realizada por outro operador em ambos os grupos.

➤ **Riscos e desconfortos:** Os riscos relacionados ao procedimento cirúrgico da extração dentária estão relacionados a seguir: fratura do dente a ser extraído, fraturas ósseas, risco de hemorragia, lesão aos dentes vizinhos, lesões na inervação e no tecido mole presente na região, porém são eventos raros. E ainda existe o risco de desenvolvimento de osteorradionecrose, tendo em vista o tratamento oncológico de radioterapia. *Todos os riscos relatados independem da participação na pesquisa e são inerentes do procedimento de extração dentária.* Além dos desconfortos, de dor pós-operatória na região da extração e dificuldade na alimentação ao mastigar alimentos mais duros. O(a) participante da pesquisa receberá assistência odontológica, de forma gratuita e pelo tempo necessário, caso apresente algum dos eventos relatados.

➤ **Tempo despendido:** Em relação à pesquisa, serão realizados 9 atendimentos. Na primeira consulta o(a) participante da pesquisa será examinado por um período de 30 minutos por um cirurgião-dentista, a respeito da necessidade e oportunidade cirúrgica da extração dentária, confecção de posicionador radiográfico individualizado e avaliação radiográfica (D1). A consulta de extração dentária deve durar cerca de 2 horas (D2) e as consultas subsequentes para aplicação do laser, cerca de 30 minutos, num total de 7 sessões (diariamente na primeira semana após a extração – D2 a D6 – e posteriormente, quinzenal – D7 e D8). E ainda será realizada uma consulta final (D9) para avaliação radiográfica após 40 dias da data da cirurgia.

➤ **Ressarcimento:** O participante da pesquisa receberá ressarcimento relativo ao pagamento das despesas com passagens de transporte público municipal (ônibus/metrô)

Rubrica do(a) participante da pesquisa

Rubrica do(a) pesquisador(a)

➤ **Benefícios:** Haverá benefício direto aos participantes que apresentam a necessidade de extração dentária, uma vez que a permanência do dente que possui indicação de ser removido tem chances significativas de ser um foco de infecção, independente dele receber ou não a aplicação da terapia proposta pela pesquisa.

➤ **Garantia do sigilo da identidade do(a) participante da pesquisa:** As informações fornecidas serão confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. O(a) participante da pesquisa não será identificado em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

➤ **Desistência:** O(a) participante da pesquisa tem o direito de desistir desta pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.

➤ **Reutilização dos dados:** O(a) participante da pesquisa autoriza a utilização dos dados em outras pesquisas:

☐ NÃO autorizo a utilização de dados em outra pesquisa

☐ SIM autorizo a utilização de dados em outra pesquisa

Para utilizar os dados em outra pesquisa o(a) participante da pesquisa deseja ser consultado:

☐ NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa

☐ SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados em outra pesquisa

“CEP-FOUSP – Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – Avenida Professor Lineu Prestes nº 2227 –

05508-000 – São Paulo – SP – Telefone (11) 3091.7960 – e-mail: cepfo@usp.br.

O horário de atendimento ao público e pesquisadores é: de segunda a sexta-feira das 9 as 12h e de 14 as 16h (exceto em feriados e recesso universitário). O

Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de

caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012).”

“Após ter sido informado e ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelo pesquisador concordo em participar de forma voluntária desta pesquisa”

ESTE DOCUMENTO FOI ELABORADO EM DUAS VIAS, UMA PARA O(A) PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL E OUTRA PARA O(A) PARTICIPANTE DA PESQUISA. O(A) PARTICIPANTE DA PESQUISA RECEBEU UMA VIA DO DOCUMENTO, ASSINADA E RUBRICADA POR ELE(A) OU REPRESENTANTE LEGAL E PELO(A) PESQUISADOR(A).

São Paulo, _____ de _____ de _____

Participante da Pesquisa:

Nome: _____ Idade: _____

Telefone: _____

Assinatura: _____

Pesquisadores responsáveis:

Samanta Vicente de Oliveira

Profa. Dra. Camila de Barros Gallo

APÊNDICE B - CONSORT Checklist

Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	01
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	09
Introdução			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	21
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	53
Métodos			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	55
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	-
Participantes	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes	56
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	55
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	59 - 61
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	62 - 70
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	-
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	56
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	-
Randomização: Sequência geração	8a	Método utilizado para geração de sequência randomizada de alocação	57 - 58
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	58
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação randomizada (como recipientes numerados sequencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da sequência até as intervenções serem atribuídas	57 - 58
Implementação	10	Quem gerou a sequência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	57 - 58
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	58
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	-
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	70 - 71
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	70 - 71
Resultados			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	73
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	73
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	55
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	-
Dados de Base Números	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	75
	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	73
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	77 - 84
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	-
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	78 - 84
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	-
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	90, 91, 94 - 95
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	91
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	87 - 94
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	54 e 127
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	139
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	06

* Recomendamos fortemente a leitura desta norma em conjunto com o CONSORT 2010. Explicação e Elaboração de esclarecimentos importantes de todos os itens. Se relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT para estudos cluster randomizados, estudos de não-inferioridade e de equivalência, tratamentos não-farmacológicos, intervenções de ervas e estudos pragmáticos. Extensões adicionais estão por vir: para aquelas e até dados de referências relevantes a esta lista de informações, ver www.consort-statement.org.

APÊNDICE C – Ficha Clínica

FICHA CLÍNICA**Projeto de Pesquisa:**

**AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA REPARAÇÃO ÓSSEA APÓS EXTRAÇÃO
DENTÁRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

ETIQUETA DO PACIENTE

Elemento(s) dentário(s) incluído na pesquisa: _____

	Di	D0	D2	D4	D7	D14	D90
DATA							
TCLE							
Foto clínica							
Tomografia							
Extração							
Fotobiomodulação							
EVA - dor							
EVA - desconforto							
Score Caras							
OHIP-14							
Avaliação da cicatrização*					A B C	A B C	A B C
Necessidade de AINES							

Di: consulta inicial

D0: Consulta da extração + fotobiomodulação (segunda-feira)

D2 e D4: consulta de fotobiomodulação (quarta e sexta-feira)

D7 e D14: consulta de pós-operatório e fotobiomodulação (segunda-feira)

D90: consulta de acompanhamento (segunda-feira)

***Avaliação da Cicatrização:**

Proximidade das bordas da ferida (A+) | Deiscência das bordas da ferida (A-)

Ausência de Infecção (B-) | Presença de Infecção (B+)

Edema mínimo (Inchaço) (C-) | Edema aparente (C+)

História Oncológica

1. Data da descoberta da lesão pelo paciente: _____
2. Primeiro profissional procurado: () Médico () CD () Outro
3. Data do diagnóstico da neoplasia bucal: _____
4. Diagnóstico: _____
5. Data do início do tratamento da neoplasia bucal: _____
- A. Hospital de referência: _____
- B. Estadiamento (TNM): _____
- C. Tratamento cirúrgico:
 - Ressecção: () Sim () Não
 - Reconstrução (retalho local, à distância, microcirúrgico): () Sim () Não
 - Esvaziamento cervical: () ipso-lateral () bilateral nível: _____
- D. Tratamento Radioterápico:
 - Tipo de radioterapia: _____
 - Campo irradiado: _____
 - Dose total: _____ N°de sessões: _____
 - Data de início: ____/____/____ Data de Conclusão: ____/____/____
- E. Tratamento Quimioterápico:
 - Droga: _____
 - Esquema Terapêutico (ciclos): _____
6. Data da conclusão do tratamento da neoplasia bucal: _____
7. Investigação Etiológica:
 - A. Tabagismo: () Sim () Não () Ex-tabagista, há _____
 Tipo: _____ Quantidade: ____/ dia Tempo de Uso: _____
 Parou de fumar após o resultado da biópsia: () Sim () Não
 - B. Etilismo: () Sim () Não () Ex- etilista, há _____
 Tipo: _____ Quantidade: ____/ dia Tempo de Uso: _____
 Parou de consumir bebida alcoólica após resultado da biópsia: () Sim () Não
 - C. História Familiar de Neoplasias: _____
8. Sequelas atuais do tratamento oncológico (cirurgia, quimioterapia e radioterapia):

() Mutilação cirúrgica	() Comunicação buco-nasal ou buco-sinusal
() Mucosite	() Xerostomia e hipossalivação
() Trismo	() Candidose
() Disgeusia	() Disfagia
() Cárie de radiação	() Osteorradionecrose

Escala Visual Analógica:***fazer 2 marcações: dor e desconforto*****cobrir o resultado anterior****Di:** **D0:** **D2:** **D4:**

D7:

D14:

***Fazer a anotação na folha 1 da ficha clínica sobre o estado do paciente em relação ao sintoma do paciente nos dias: Di, Do, D2, D4, D7, D14 e D90.**

OBSERVAÇÕES:

Di: QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA EM RELAÇÃO À SAÚDE BUCAL – OHIP-14¹

Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Repetitivamente (3)	Sempre (4)
Teve problemas para falar alguma palavra?					
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
Sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
Se sentiu incomodada ao comer algum alimento?					
Ficou preocupado(a)?					
Se sentiu estressado(a)?					
Alimentação ficou prejudicada?					
Teve que parar suas refeições?					
Encontrou dificuldade para relaxar?					
Se sentiu envergonhada?					
Ficou irritada com outras pessoas?					
Teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?					
Sentiu que a vida, em geral, ficou pior?					
Ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?					

SCORE: _____

¹ de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile - short form. Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 307–14.

D2: QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA EM RELAÇÃO À SAÚDE BUCAL – OHIP-14¹

Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Repetitivamente (3)	Sempre (4)
Teve problemas para falar alguma palavra?					
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
Sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
Se sentiu incomodada ao comer algum alimento?					
Ficou preocupado(a)?					
Se sentiu estressado(a)?					
Alimentação ficou prejudicada?					
Teve que parar suas refeições?					
Encontrou dificuldade para relaxar?					
Se sentiu envergonhada?					
Ficou irritada com outras pessoas?					
Teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?					
Sentiu que a vida, em geral, ficou pior?					
Ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?					

SCORE: _____

¹ de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile - short form. Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 307–14.

D7: QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA EM RELAÇÃO À SAÚDE BUCAL – OHIP-14¹

Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Repetitivamente (3)	Sempre (4)
Teve problemas para falar alguma palavra?					
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
Sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
Se sentiu incomodada ao comer algum alimento?					
Ficou preocupado(a)?					
Se sentiu estressado(a)?					
Alimentação ficou prejudicada?					
Teve que parar suas refeições?					
Encontrou dificuldade para relaxar?					
Se sentiu envergonhada?					
Ficou irritada com outras pessoas?					
Teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?					
Sentiu que a vida, em geral, ficou pior?					
Ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?					

SCORE: _____

¹ de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile - short form. Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 307–14.

D90: QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA EM RELAÇÃO À SAÚDE BUCAL – OHIP-14¹

Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Repetitivamente (3)	Sempre (4)
Teve problemas para falar alguma palavra?					
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
Sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
Se sentiu incomodada ao comer algum alimento?					
Ficou preocupado(a)?					
Se sentiu estressado(a)?					
Alimentação ficou prejudicada?					
Teve que parar suas refeições?					
Encontrou dificuldade para relaxar?					
Se sentiu envergonhada?					
Ficou irritada com outras pessoas?					
Teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?					
Sentiu que a vida, em geral, ficou pior?					
Ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?					

SCORE: _____

¹ de Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile - short form. Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 307–14.

APÊNDICE D – Tabela dos pacientes do grupo intervenção

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Sexo	M	M	M	M	F	F	M
Idade	64 anos	54 anos	72 anos	60 anos	53 anos	60 anos	72 anos
Etnia	Leucoderma	Melanoderma	Leucoderma	Leucoderma	Leucoderma	Leucoderma	Leucoderma
Tabagista	Não tabagista	Tabagista	Ex-tabagista	Ex-tabagista (desde 2005)	Tabagista	Ex-tabagista (desde 2009)	Não tabagista
Anos de fumo	Nunca fumou	Fuma há 43 anos	17 anos	27 anos	Fuma há 40 anos	24 anos	Nunca fumou
Etilista	Não etilista	Ex-etilista (desde 2012)	Ex-etilista social	Não etilista	Etilista social	Ex-etilista social	Etilista social
Área do CEC	Lábio inferior (esquerdo)	Borda de língua (direita)	Orofaringe (base de língua, status HPV desconhecido)	Borda de língua (direita)	Laringe (esquerda)	Orofaringe (tonsila palatina direita, status HPV negativo)	Nasofaringe (Status EBV desconhecido)
Classificação TNM e estadiamento clínico	T1N1M0 (recidiva) Estádio III	*	T3N2bM0 Estádio IV	T3N2M0 Estádio IV	*	T2N1M0 Estádio III	T4N3M0 Estádio IV
Tratamento	Cir + RT3D	Cir + RT3D	Cir + RT3D + QT	Cir + RT3D	Cir + RT3D + QT	Cir + RT3D + QT	Cir + RT3D
Dose total de radiação	60 Gy	*	61,2 Gy	66,4 Gy	*	72 Gy	73,6 Gy
Tempo após a RT na consulta de extração	8 anos	7 anos	11 anos	14 anos	9 anos	10 anos	27 anos
Dente extraído no estudo	36	15 e 17	45	16 e 23	31, 32, 41 e 42	16	16 e 17
Estimativa da dose de radiação no local da extração	42,06 Gy	15: 29,70 Gy 17: 40 Gy	36,07 Gy	16: 44,30 Gy 23: 13,16 Gy	31 e 32: 2,45 Gy 41 e 42: 2,40 Gy	64,38 Gy	67,11 Gy
Sequelas do tto oncológico	MTC, T, MU, X, DG, DF e CRR	T, MU, X, DG, DF, CRR e ORN	MTC, T, MU, X, DG, DF, CRR	MTC, T, MU, X, DG, DF, CRR, e ORN	X, DG, DF e CRR	T, MU, X, DG, DF, CRR e X	MU e CRR

CEC: carcinoma espinocelular; CIR: cirurgia; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; RT3D: Conformacional; tto: tratamento; MTC: metástase; MU: mucosite; X: xerostomia e hipossalivação; DG: disgeusia; DF: disfagia; CRR: carne relacionada a radiação; ORN: osteorradionecrose.

*: Ausência do dado no prontuário

APÊNDICE E – Tabela dos pacientes do grupo controle

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	M	M	F	M	M	M
Idade	44 anos	69 anos	74 anos	53 anos	68 anos	61 anos
Etnia	Melanoderma	Leucoderma	Leucoderma	Melanoderma	Leucoderma	Leucoderma
Tabagista	Ex-tabagista (desde 2019)	Ex-tabagista (> 50 anos)	Não tabagista	Tabagista	Ex-tabagista (desde 2014)	Ex-tabagista (desde 2015)
Anos de fumo	18 anos	< 2 anos	nunca fumou	> 30 anos	> 40 anos	43 anos
Etilista	Ex-etilista (desde 2007)	Não etilista	Não etilista	Não etilista	Ex-etilista (desde 2014)	Etilista
Área do CEC	Assoalho de boca (esquerdo)	Gengiva inferior (direita)	Palato duro (esquerdo)	Assoalho de boca (direito)	Nasofaringe (Status EBV desconhecido)	Orofaringe (base de língua direita, status HPV desconhecido)
Classificação TNM e estadiamento clínico	T1NxM0 Estádio III	T4N1M0 Estádio IV	T4NxMx Estádio IV	T1N0M0 Estádio I	TxN1M1 Estádio IV	T4N2M0 Estádio IV
Tratamento	Cir + RT3D	Cir + RT3D	Cir + RT3D + QT	RT3D + QT	Cir + RT3D	RT3D + QT
Dose total de radiação	60 Gy	60,4 Gy	64 Gy	70 Gy	64 Gy	70 Gy
Tempo após a RT na consulta da extração	1 ano	7 anos	3 anos	6 anos	6 anos	4 anos
Dente extraído no estudo	16, 18 e 28	25	16	22 e 23	13	46
Estimativa da dose de radiação no local da extração dentária	16 e 18: 49,87 Gy 28: 54,37 Gy	35,92 Gy	53,20 Gy	34,09 Gy	30,33 Gy	48,25 Gy
Sequelas do tto oncológico	MTC, T, MU, X, DG e DF	MTC, T, MU, X e CRR	MTC, MU, X, DG, DF e CRR	T, MU, X, DG, DF e CRR	T, MU, X, DG, DF e CRR	T, MU, X, DG, DF e CRR

CEC: carcinoma espinocelular; CIR: cirurgia, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, RT3D: Conformacional; tto: tratamento; MTC: mutilação cirúrgica, T: trismo, MU: mucosite, X: xerostomia e hipossalivação, DG: disgeusia, DF: distúrgia, CRR: cárie relacionada a radiação, ORN: osteorradionecrose

APÊNDICE F - Resultados do Teste Post Hoc (Tukey) da análise de variância entre as avaliações de qualidade de vida (OHIP-14) entre indivíduos dos grupos intervenção e controle

OHIP	Grupo	OHIP	Grupo	Mean Difference	SE	df	t	p _{Tukey}
D0	Intervenção	- D0	Controle	1.738	6.5	16.2	0.268	1.000
		- D2	Intervenção	11.857	3.08	33	3.846	0.011
		- D2	Controle	4.571	6.5	16.2	0.704	0.996
		- D7	Intervenção	13.571	3.08	33	4.402	0.002
		- D7	Controle	3.571	6.5	16.2	0.55	0.999
		- D90	Intervenção	8.571	3.08	33	2.781	0.135
		- D90	Controle	4.905	6.5	16.2	0.755	0.993
	Controle	- D2	Intervenção	10.119	6.5	16.2	1.557	0.767
		- D2	Controle	2.833	3.33	33	0.851	0.988
		- D7	Intervenção	11.833	6.5	16.2	1.821	0.616
		- D7	Controle	1.833	3.33	33	0.551	0.999
		- D90	Intervenção	6.833	6.5	16.2	1.052	0.958
		- D90	Controle	3.167	3.33	33	0.951	0.978
D2	Intervenção	- D2	Controle	-7.286	6.5	16.2	-1.121	0.943
		- D7	Intervenção	1.714	3.08	33	0.556	0.999
		- D7	Controle	-8.286	6.5	16.2	-1.275	0.895
		- D90	Intervenção	-3.286	3.08	33	-1.066	0.96
		- D90	Controle	-6.952	6.5	16.2	-1.070	0.955
	Controle	- D7	Intervenção	9.000	6.5	16.2	1.385	0.851
		- D7	Controle	-1.000	3.33	33	-0.3	1.000
		- D90	Intervenção	4.000	6.5	16.2	0.616	0.998
		- D90	Controle	0.333	3.33	33	0.1	1.000
		- D90	Controle	0.333	3.33	33	0.1	1.000
D7	Intervenção	- D7	Controle	-10.000	6.5	16.2	-1.539	0.777
		- D90	Intervenção	-5.000	3.08	33	-1.622	0.734
		- D90	Controle	-8.667	6.5	16.2	-1.334	0.873
	Controle	- D90	Intervenção	5.000	6.5	16.2	0.77	0.993
		- D90	Controle	1.333	3.33	33	0.4	1.000
D90	Intervenção	- D90	Controle	-3.667	6.5	16.2	-0.564	0.999

APÊNDICE G - Resultados do Teste Post Hoc (Tukey) da análise de variância entre as avaliações de reparação da mucosa entre indivíduos dos grupos intervenção e controle

Reparação TM	Grupo		Reparação TM	Grupo	Mean Difference	SE	df	t	p _{Tukey}
D2	Intervenção	-	D2	Controle	-10.000	0.363	32.3	-2.755	0.092
		-	D7	Intervenção	6.04E-16	0.33	22	1.83E-15	1.000
		-	D7	Controle	0.1667	0.363	32.3	0.459	0.997
		-	D14	Intervenção	0.5714	0.33	22	1.734	0.525
		-	D14	Controle	0.5	0.363	32.3	1.377	0.74
	Controle	-	D7	Intervenção	10.000	0.363	32.3	2.755	0.092
		-	D7	Controle	11.667	0.356	22	3.277	0.035
		-	D14	Intervenção	15.714	0.363	32.3	4.329	0.002
		-	D14	Controle	15.000	0.356	22	4.213	0.004
		-							
D7	Intervenção	-	D7	Controle	0.1667	0.363	32.3	0.459	0.997
		-	D14	Intervenção	0.5714	0.33	22	1.734	0.525
		-	D14	Controle	0.5	0.363	32.3	1.377	0.74
	Controle	-	D14	Intervenção	0.4048	0.363	32.3	1.115	0.872
		-	D14	Controle	0.3333	0.356	22	0.936	0.933
D14	Intervenção	-	D14	Controle	-0.0714	0.363	32.3	-0.197	1.000

ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA REPARAÇÃO ÓSSEA APÓS EXTRAÇÃO DENTÁRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA DE

Pesquisador: Camila de Barros Gallo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 99191518.2.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.011.612

Apresentação do Projeto:

Classicamente o tratamento de pacientes que são diagnosticados com câncer de boca é a cirurgia de ressecção do tumor associada ou não a radioterapia. O tratamento radioterápico implica em altas doses de radiação no local da neoplasia e produz diversos efeitos adversos, sendo a osteorradionecrose (ORN) a sequela mais complexa. efeito fotobioestimulador Aplicação do laser de baixa potência em alvéolos após extração dentária poderá apresentar efeito fotoestimulador

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da fotobiomodulação na reparação óssea após a extração dentária em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço para o tratamento do CEC de boca, quanto à neoformação óssea, à sintomatologia dolorosa pós-operatória e aos sinais clínicos que indicam coaptação das bordas da ferida cirúrgica

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: 3.011.612

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos relacionados ao procedimento cirúrgico da extração dentária estão relacionados a seguir: fratura do dente a ser extraído, fraturas ósseas, risco de ter hemorragia durante o procedimento de extração, lesão aos dentes vizinhos, lesões na inervação do dente e lesões no tecido mole presente na região.

Benefícios:

Haverá benefício direto a todos os participantes que apresentam a necessidade de extração dentária, uma vez que a permanência do dente que possui indicação de ser removido tem chances significativas de ser um foco de infecção, independente dele receber ou não a aplicação da terapia proposta pela pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou Informações básicas, TCLE, folha de rosto e projeto de 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:

As recomendações foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

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: 3.011.612

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1193189.pdf	08/10/2018 14:18:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa_Mestrado_08out2018.pdf	08/10/2018 14:17:37	SAMANTA VICENTE DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MestradoSamanta_08out2018.pdf	08/10/2018 14:17:17	SAMANTA VICENTE DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_MestradoSamanta.pdf	06/08/2018 15:14:25	Camila de Barros Gallo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Novembro de 2018

**Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador(a))**

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

ANEXO B – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

INSTITUTO BRASILEIRO DE

Ensaios Clínicos

USUÁRIO

camilagallo

SUBMISSÕES

003

PENÚCIAS

000

Perfil

Parâmetros

SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

Buscar ensaios

BUSCA AVANÇADA

HOME / ENSAIOS REGISTRADOS /

RBR-8xyzjg

Avaliação da Fotobiomodulação na Reparação Óssea após extração dentária em pacientes submetidos à Radioterapia de Cabeça e Pescoço

Data de registro: 10 de Ago. de 2018 às 11:56

Last Update: 3 de Out. de 2019 às 11:54

Tipo do estudo:

Intervenções

Título científico:

PT-BR

Avaliação da Fotobiomodulação na
Reparação Óssea após extração dentária
em pacientes submetidos à Radioterapia
de Cabeça e Pescoço

EN

Evaluation of Photobiomodulation in Bone
Repair after tooth extraction in patients
submitted to Head and Neck Radiotherapy

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1218-8637

Título público:

PT-BR

Avaliação da Aplicação de Laser na
Cicatrização Óssea após remoção dentária
em pacientes que realizaram Radioterapia
de Cabeça e Pescoço

EN

Evaluation of Laser Application in Bone
Healing after tooth removal in Head and
Neck Radiotherapy patients

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

99191518.2.0000.0075

Órgão emissor: Plataforma Brasil

3.487.731

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinadores

Patrocinador primário: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinadores secundários:

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

PT-BR

Neoplasia maligna da língua não especificada; Neoplasia maligna do assoalho da boca não especificado; Neoplasia maligna do palato; Afecções inflamatórias dos maxilares.

EN

Malignant neoplasm of tongue unspecified; Malignant neoplasm of floor of mouth unspecified; Malignant neoplasm of palate; Inflammatory conditions of jaws.

Descritores gerais para as condições de saúde:

C04: Neoplasias

C04: Neoplasias

C04: Neoplasms

C07: Doenças estomatognáticas

C07: Enfermedades estomatognáticas

C07: Stomatognathic diseases

C23: Condições patológicas, sinais e sintomas

C23: Condiciones patológicas, signos y síntomas

C23: Pathological conditions, signs and symptoms

Descritores específicos para as condições de saúde:

C02.9: Neoplasia maligna da língua, não especificada

C02.9: Tumor maligno de la lengua, parte no especificada

C02.9: Malignant neoplasm of tongue, unspecified

C04.9: Neoplasia maligna do assoalho da boca, não especificado PT-BR	C04.9: Tumor maligno del piso de la boca, parte no especificada ES	C04.9: Malignant neoplasm of floor of mouth, unspecified EN
C05: Neoplasia maligna do palato PT-BR	C05: Tumor maligno del paladar ES	C05: Malignant neoplasm of palate EN
K10.2: Afeções inflamatórias dos maxilares PT-BR	K10.2: Afecciones inflamatorias de los maxilares ES	K10.2: Inflammatory conditions of jaws EN

Intervenções

Categorias das intervenções

Radiation

Intervenções:

PT-BR Grupo experimental: 20 pacientes que tiveram câncer de cabeça e pescoço e foram tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, que apresentam necessidade de extração dentária, receberão terapia fotobiomoduladora com laser de baixa intensidade (830nm) num total de 5 sessões, após a extração. Aplicação será realizada em 5 pontos do alvéolo, durante 29 segundos cada. Grupo Placebo: 20 pacientes que tiveram câncer de cabeça e pescoço e foram tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, que apresentam necessidade de extração dentária, receberão a simulação da terapia fotobiomoduladora com laser de baixa intensidade (830nm) num total de 5 sessões, após a extração. Aplicação será realizada em 5 pontos do alvéolo, durante 29 segundos cada.	EN Experimental group: 20 patients who had head and neck cancer and were treated with head and neck radiotherapy, who need dental extraction, will receive low intensity laser photobiomodulatory therapy (830nm) for a total of 5 sessions after extraction. Application will be performed at 5 points of the socket for 29 seconds each. Placebo Group: 20 patients who had head and neck cancer and were treated with head and neck radiotherapy, who require dental extraction, will receive the simulation of low intensity laser photobiomodulatory therapy (830nm) in a total of 5 sessions after the extraction. Application will be performed at 5 points of the socket for 29 seconds each.
--	--

Descritores para as intervenções:

PT-BR E02.594.540: Terapia com Luz de Baixa Intensidade	ES E02.594.540: Terapia por Luz de Baja Intensidad
---	--

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

País de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2018-09-17

Data prevista do último recrutamento: 2020-07-17

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
40	-	18 Y	79 Y

Crítérios de inclusão:

PT-BR Indivíduos de 18 a 79 anos, com história de CEC de qualquer região da cavidade bucal que tenham sido tratados com radioterapia conformacional (3DRT) exclusiva ou não, há pelo menos 1 ano e que apresentem dentes com necessidade de extração em maxila ou mandíbula incluídas no campo de radiação.	EN Individuals aged 18 to 79 years with a history of OSCC of any region of the oral cavity who have been treated with conformational radiotherapy (3DRT) exclusively or not for at least 1 year and who present teeth with need for extraction in the maxilla or mandible included in the radiation field.
---	--

Crítérios de exclusão:

PT-BR Indivíduos em tratamento oncológico ou com recidiva da lesão, assim como grávidas, lactantes e pacientes com menos de 18 anos de idade.	EN Individuals undergoing oncologic treatment or with relapse of the lesion, as well as pregnant women, infants and patients under 18 years of age.
---	---

Tipo do estudo**Desenho do estudo:**

PT-BR
Ensaio clínico de prevenção, randomizado-controlado, duplo-cego, 2 braços paralelos.

EN
Prevention randomized-controlled clinical trial, double-blind, two parallel arms.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
False	Prevention	Parallel	2	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

Desfechos**Desfechos primários:**

PT-BR
Neoformação óssea, será avaliada por meio de tomografia computadorizada da região de extração dentária em todos os pacientes posteriormente à cirurgia, no pós-operatório imediato e após 90 dias da extração.

EN
Neoform bone will be assessed by computed tomography of the region of tooth extraction in all patients after surgery, in the immediate postoperative period and after 90 days of extraction.

Desfechos secundários:

PT-BR
Dor pós-operatória, avaliada através da Escala visual analógica (VAS); e cicatrização do tecido mole quanto a presença ou não de seu fechamento.

EN
Post-operative pain, evaluated through the Visual Analogue Scale (VAS); and soft tissue healing as to the presence or absence of its closure.

ContatosContatos para questões públicas

Nome completo: Camila de Barros Gallo

Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 2227

Cidade: São Paulo / Brazil

CEP: 05508-000

Fone: +551130917883

E-mail: camilabg@usp.br

Filiação: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Contatos para questões científicas

Nome completo: Camila de Barros Gallo

Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 2227

Cidade: São Paulo / Brazil

CEP: 05508-000

Fone: +551130917883

E-mail: camilabg@usp.br

Filiação: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Camila de Barros Gallo

Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 2227

Cidade: São Paulo / Brazil

CEP: 05508-000

Fone: +551130917883

E-mail: camilabg@usp.br

Filiação: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Links adicionais:

[Download no formato ICTBP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)