**THAÍS GIMENEZ MINIELLO**

# Fatores preditivos, prevalência e tratamento de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço

São Paulo

2016

**THAÍS GIMENEZ MINIELLO**

# Fatores preditivos, prevalência e tratamento de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço

**Versão Corrigida**

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

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Abreu Alves

São Paulo

2016

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

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

Miniello, Thaís Gimenez.

Fatores preditivos, prevalência e tratamento de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço / Thaís Gimenez Miniello ; orientador Fabio de Abreu Alves -- São Paulo, 2016.

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

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

Versão corrigida.

1. Osteorradionecrose. 2. Radioterapia. 3. Necrose dos maxilares. 4. Bisfosfonatos. 5. Tumores de cabeça e pescoço. I. Alves, Fabio de Abreu. II. Título.

Miniello TG. Fatores preditivos, prevalência e tratamento de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:___ /___ /2016

**Banca Examinadora**

Prof. Dr._____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____Julgamento: _____

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo, compreensão, por apoiarem minhas decisões e sempre me receberem com muito carinho. A vocês eu dedico a realização de um sonho do qual vocês fizeram parte e foram essenciais para a concretização. Não teve um só dia em que não pensei em vocês!

## AGRADECIMENTOS

À Deus por me proporcionar tantas bênçãos e oportunidades, por me dar fé e perseverança para seguir o caminho que escolhi.

À minha Família, que é minha base, minha vida, minha inspiração e alegria.

Aos meus pais, Máximo e Marli por terem me dado educação, valores e perseverança. A vocês que, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu, dedico a alegria deste momento.

Aos meus irmãos Adeline e Gianluca, por sempre me incentivarem a ser melhor. Pelas alegrias e confidencialidade que só quem tem os dois por perto poderia saber o significado do amor incondicional.

Ao Prof. Dr. Fabio de Abreu Alves, meu orientador, por ter me aceitado como aluna, contribuindo para meu crescimento profissional e científico, pela oportunidade e paciência dispensada.

Às minhas amigas e confidentes, Débora Pereira, Juliane Pirágine, Nathália Duarte, Juliana Verrone e Paula Ragusa, pelo companheirismo, amizade e zelo. Pelo incentivo em todas as fases. Vocês são muito especiais para mim.

À Família Duarte, Silvio, Mara, Nathália, Caio e Júlia por terem me acolhido como filha e por terem me ajudado nas dificuldades que enfrentei. Vocês são minha segunda família e serei eternamente grata pelo que fizeram por mim.

Ao A.C. Camargo Cancer Center pela disponibilização do seu banco de dados para a realização desta pesquisa.

À Erick Almeida, amigo que o A.C. Camargo me deu e que colaborou diretamente para a seleção dos pacientes para esta pesquisa. Sem você o trabalho seria mais difícil. Obrigada pelo incentivo, apoio e por não medir esforços para me ajudar.

A todos os Titulares e Residentes do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center, pelo apoio, pelas contribuições e pela ajuda durante todo o trabalho.

Ao Juscelino, pela amizade e apoio durante à coleta de dados e pelas conversas.

A todos os Funcionários do Departamento de Radioterapia e do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, por me acolherem com disposição e por terem ajudado na coleta de informações.

À Dra. Maria Letícia e ao Dr. Cássio, por me orientarem durante as coletas e por permitirem a realização do trabalho no Departamento da Radioterapia.

À Karina, por me ensinar um pouco sobre os dados da radioterapia e por disponibilizar do seu tempo para avaliar as tomografias computadorizadas dos pacientes.

À Alessandra Marcicano e Vladimir Medina, pela ajuda na coleta de dados e busca aos prontuários e imagens de tomografias computadorizadas dos pacientes.

À Equipe de Estatística do A.C. Camargo Cancer Center pela ajuda com a análise e comparação dos dados.

À pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), principalmente a Nina e a Cidinha, pela dedicação a mim oferecida.

A todos os Funcionários da Biblioteca da FOUSP, pela disponibilidade e revisão desta Dissertação.

A todos os professores, funcionários e colegas da FOUSP, Prof. Celso Lemos, Prof. Norberto Sugaya, Prof. Dante Migliari, Profª Andréia Witzel e Profª Camila Gallo, Laerte, Wellington Hideaki, Ricardo Vecchiatti, Durval Toledo, Camila Esteves, Giovanna Florezi, Beatriz Jesus, Sabrina Pinho, Fernando Horikawa, Ana Maria Hoyos, Gustavo Rodrigues pelos ensinamentos e companheirismo.

A todos os pacientes que, de algum modo, colaboraram para a realização da pesquisa.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela pelo auxílio à pesquisa e apoio financeiro na forma de bolsa de estudos.

E a todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso desse trabalho.

# RESUMO

Miniello TG. Fatores preditivos, prevalência e tratamento de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Corrigida.

**Introdução:** Pacientes com tumores de cabeça e pescoço (CP) podem apresentar algumas complicações orais decorrentes do tratamento radioterápico. A osteorradionecrose (ORN) pode ser um dos efeitos colaterais tardios desse tipo de tratamento. Na literatura, análises retrospectivas em que foram coletados dados sobre a ocorrência da ORN são vistas com maior frequência. Entretanto, ainda não foram realizados estudos que correlacionem dados como o tipo de irradiação, a dose utilizada para tratamento do tumor, as características clínicas e o tratamento da ORN em pacientes que foram irradiados em região de CP e que fizeram uso de bisfosfonatos (BF). **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência da ORN dos maxilares, assim como avaliar suas características clínicas, radiográficas, fatores causadores, utilização de medicações e tratamentos realizados. **Materiais e Métodos:** Foi realizado o levantamento de dados de todos os pacientes que foram irradiados em região de CP e que desenvolveram ORN atendidos no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, em um período de 10 anos. 98 pacientes com ORN foram alocados em 2 grupos: Grupo I (pacientes com ORN e que não fizeram uso do BF, n=83) e Grupo II (pacientes com ORN e que fizeram uso do BF, n=15). **Resultados:** A análise comparativa entre os grupos sugere menor tempo para a ocorrência da ORN no Grupo II. A região posterior da mandíbula foi a mais acometida pela ORN e a maioria dos casos foi classificada clinicamente como Estágio II (52,6%). A apresentação radiográfica mais frequente foi de uma área osteolítica irregular. Procedimentos cirúrgicos realizados após a RT foram os principais fatores relacionados da ocorrência da ORN e em relação à resolução da necrose, a maioria dos pacientes do Grupo I (52,2%) teve a ORN resolvida, enquanto que no Grupo II 46,7% estavam livres da necrose. **Conclusões:** Devido ao nosso estudo englobar pacientes que realizaram radioterapia (RT) e utilizaram BF, não se pode afirmar qual a etiologia da necrose neste Grupo e tampouco se a necrose foi causada isoladamente pelo dano da RT ou pelo uso do BF. Nosso

estudo concluiu que pacientes que realizaram RT em região de CP e utilizaram BF apresentaram menor tempo para desenvolver a ORN e tiveram mais dificuldade para a resolução da mesma.

Palavras-chave: Osteorradionecrose. Radioterapia. Necrose dos maxilares. Bisfosfonatos. Tumores de cabeça e pescoço.

## ABSTRACT

Miniello TG. Predictive factors, prevalence and treatment of osteoradionecrosis in head and neck irradiated patients [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Corrigida.

**Introduction:** Patients with head and neck tumor (HN) may present some oral complications due to radiotherapy (RT). The osteoradionecrosis (ORN) may be one of the latest side effects of such treatment. In literature, retrospective analyzes in wich data were collected, the occurrence of ORN are seen more often. However, no further studies relating data such as type of irradiation and used dose for tumor treatment and the clinical features and treatment of ORN in patients who were irradiated in the HN region, whom used of bisphosphonates (BP). **Objective:** The objective of this study was to describe jaws prevalence of ORN and to evaluate its clinical and radiographic features, causative factors, used medications and performed treatments. **Materials and Methods:** We performed a survey of data from all patients who were irradiated in HN area and developed ORN treated at A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil, in 10 years. 98 patients with ORN were divided into 2 groups: Group I (patients with ORN and who did not use the BP, n = 83) and Group II (patients with ORN and used BP, n = 15). **Results:** The comparative analysis between the groups suggests less time for the occurrence of ORN in Group II. Posterior of the mandible was the most affected area by the ORN, the majority of cases were classified as Stage II (52.6%) and radiographic presentation most common was an irregular osteolytic area. Surgical procedures performed after RT were the main factors related to the development of ORN and about the resolution of necrosis, most of Group I patients had ORN resolved (52,2%), whereas in Group II 46.7% are free from necrosis. **Conclusions:** Due to our study include patients who underwent RT and used BP we can not state the etiology of necrosis in this Group or if the necrosis was caused solely by the damage of the RT or the use of BP. Our study found that patients who underwent RT in HN area and used BP had less time to develop ORN and had more difficulty for the resolution of it.

Keywords: Osteoradionecrosis. Radiotherapy. Jaw Necrosis. Bisphosphonates. Head and neck tumors.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características clínicas dos pacientes que desenvolveram ORN em região de mandíbula e maxila ..... 37

Tabela 5.2- Informações gerais dos 15 pacientes que usaram BF e desenvolveram ORN ..... 39

Tabela 5.3- Dados sobre o tratamento da ORN dos 40 pacientes que realizaram tratamento apenas cirúrgico ou não cirúrgico, isoladamente e resultado final da ORN..... 43

Tabela 5.4- Dados sobre o tratamento dos 54 pacientes que realizaram combinação de tratamento cirúrgico e não cirúrgico e resultado final da ORN ..... 43

Tabela 5.5- Dados das características clínicas e radiográficas da ORN dos pacientes do Grupo I e do Grupo II ..... 45

Tabela 5.6- Informações sobre os tratamentos realizados para a ORN nos pacientes do Grupo I e do Grupo II ..... 46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| 2D | Radioterapia convencional |
| 3D | Radioterapia conformada tridimensional |
| 3H | Theory hipóxico-hipocelular-hipovascular |
| AAOMS | Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais |
| BF | Bisfosfonatos |
| BT | Braquiterapia |
| CAC | Carcinoma adenóide cístico |
| CBC | Carcinoma basocelular |
| CCA | Carcinoma de células acinares |
| CEC | Carcinoma espinocelular |
| cGy | Centigray |
| CME | Carcinoma mucoepidermóide |
| CP | Cabeça e pescoço |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DP | Desvio-padrão |
| DVH | Histograma dose volume |
| FGF | Fator de crescimento de fibroblastos |
| Gy | Gray |
| H2O2 | Peróxido de hidrogênio |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| IARC | Agência Internacional de Pesquisa em Câncer |
| IL | Interleucina |
| IMRT | Radioterapia de intensidade modulada do feixe |
| IOI | Implantes osteointegráveis |
| LBI | Laser de baixa intensidade |
| LNH | Linfoma não Hodgkin |
| mg | Miligrama |
| MM | Mieloma múltiplo |
| nm | Nanômetro |

| | |
|---|---|
| OHB | Oxigenoterapia hiperbárica |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONMB | Osteonecrose dos maxilares causada pelos bisfosfonatos |
| ORN | Osteorradionecrose |
| QT | Quimioterapia |
| PT | Pentoxifilina e tocoferol |
| RT | Radioterapia |
| TC | Tomografia computadorizada |
| UI | Unidades internacionais |
| USP | Universidade de São Paulo |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| W | Watts |

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO** ..... 17
**2 REVISÃO DA LITERATURA** ..... 19
**2.1 Tumores de boca e orofaringe** ..... 19
**2.2 Radioterapia** ..... 20
**2.3 Complicações orais da RT** ..... 22
**2.4 Osteorradionecrose** ..... 23
2.4.1 Fisiopatologia e mecanismo de desenvolvimento ..... 24
2.4.2 Prevalência ..... 25
2.4.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da ORN ..... 25
2.4.4 Prevenção ..... 26
2.4.5 Tratamento ..... 27
**3 PROPOSIÇÃO** ..... 30
**3.1 Geral** ..... 30
**3.2 Específicos** ..... 30
**4 MATERIAIS E MÉTODOS** ..... 31
**4.1 Aspectos éticos** ..... 31
**4.2 População do estudo** ..... 31
**4.3 Critérios de inclusão** ..... 32
**4.4 Critérios de exclusão** ..... 32
**4.5 Metodologia** ..... 32
**4.6 Dosimetria** ..... 33
**4.7 Análise estatística** ..... 34
**5 RESULTADOS** ..... 35
**5.1 Dados demográficos** ..... 35
**5.2 Dados sobre a doença de base (câncer)** ..... 35
**5.3 Bisfosfonatos** ..... 38
**5.4 ORN** ..... 40
5.4.1 Dados Gerais ..... 40
5.4.2 Características Clínicas ..... 40
5.4.3 Características radiográficas ..... 41
5.4.4 Tratamento da ORN ..... 42

5.4.5 Follow-up e última informação ..... 43
**5.5 Análise comparativa entre Grupo I e II** ..... 44
5.5.1 Características clínicas da ORN ..... 44
5.5.2 Características radiográficas ..... 45
5.5.3 Tratamento da ORN ..... 46
5.5.4 Follow-up ..... 46
**6 DISCUSSÃO** ..... 47
**7 CONCLUSÕES** ..... 58
**REFERÊNCIAS** ..... 59
**APÊNDICE** ..... 68
**ANEXOS** ..... 72

# 1 INTRODUÇÃO

A RT é um dos principais meios de tratamento do câncer podendo ser somente paliativa em tumores avançados ou irressecáveis, adjuvante à cirurgia ou associada à quimioterapia (QT) (Sulaiman et al., 2003). Essa modalidade de tratamento nos pacientes com tumores de CP pode causar algumas complicações orais agudas como a mucosite, infecções fúngicas e bacterianas, disgeusia, odinofagia e crônicas como a xerostomia, cárie de radiação, trismo e ORN, causando impacto na qualidade de vida do paciente (Sulaiman et al., 2003, Bentzen, 2006). Essas complicações orais dependem da área e região irradiadas, da quantidade de irradiação absorvida e da resposta individual de cada paciente (Teng; Futran, 2005).

O tratamento com a RT compromete a vascularização e reduz o número de células e o metabolismo celular causando hipovascularidade e hipóxia do tecido. A ORN é uma complicação crônica (necrose isquêmica do osso) decorrente do tratamento antineoplásico que acomete pacientes submetidos à RT em região de CP e pode envolver o osso superficialmente ou profundamente (Thorn et al., 2000). Por ser uma condição progressiva ocorre uma alteração do tecido ósseo irreversivelmente, caracterizando-se pela necrose óssea.

O processo que desencadeia a ORN pode ocorrer espontaneamente ou mais frequentemente como resultado de algum tipo de trauma na região (exodontias, próteses mal-adaptadas, entre outros) (Rocha et al., 2008). Sulaiman et al. (2003) enfatizaram que a avaliação odontológica criteriosa previamente à RT bem como o seguimento do paciente durante o tratamento são responsáveis pelos baixos índices de ORN (2,1%). A prevenção é de extrema importância para se evitar não somente a necrose óssea como também uma possível fratura patológica que é um problema clínico de difícil resolução e ainda não existem tratamentos eficazes estabelecidos (Thorn et al., 2000). De acordo com Grötz et al. (2001), estas medidas podem reduzir a probabilidade de ocorrência da ORN.

A maioria dos casos de ORN ocorre quando as doses terapêuticas são maiores, porém, em alguns casos, pode ocorrer após doses mais baixas de radiação (Curi; Dib, 1997; Reuther et al., 2003; Omolehinw; Akintoye, 2016). A maioria dos autores concorda que quanto maior a dose de irradiação maior o risco de ORN

(Almazrooa; Woo, 2009; Bast et al., 2013). A dose terapêutica geralmente utilizada para os tumores de CP varia de 60 a 70 Gray (Gy) divididos em 30 a 34 frações para irradiação pós-operatória. A maioria dos pacientes que desenvolveu ORN foi tratada com essa quantidade de dose (Thorn et al., 2000). Contudo, deve notar-se que a dose total não é um indicador de risco absoluto ORN (Danielsson et al., 2015).

Thorn et al. (2000) descreveram um estudo que tinha o objetivo de avaliar pacientes que desenvolveram ORN em relação às características clínicas da necrose e os autores concluíram que há predileção do aparecimento de ORN em mandíbula devido à diferença no fornecimento de sangue e estrutura anatômica entre a mandíbula e maxila. Estes autores também verificaram que 74% dos pacientes desenvolveram a ORN nos primeiros 3 anos pós tratamento radioterápico. Já os autores Marx e Johnson (1987) relataram que a maioria de seus pacientes desenvolveram ORN nos primeiros 2 anos pós RT assim como Danielsson et al. (2015). Lyons e Ghazali (2008) também enfatizam que a ORN pode ocorrer a qualquer momento após a RT, porém, é mais comum ocorrer nos primeiros anos pós tratamento.

Até o momento não existem trabalhos na literatura sobre o diagnóstico, fatores causadores, tratamentos e prognósticos em pacientes que realizaram RT e em algum momento utilizaram BF por alguma outra doença que não fosse o tumor de cabeça e pescoço. A relação entre o tipo de tumor, a região a ser tratada, a dose de irradiação utilizada, o tipo de RT recebida, fatores predisponentes e se existe uma associação do BF que possa potencializar os efeitos colaterais da RT é de fundamental importância para identificarmos os pacientes que estão mais suscetíveis a apresentar a ORN.

# 2 REVISÃO DA LITERATURA

Este estudo foi subdividido em itens para melhor visualização e compreensão do mesmo.

## 2.1 Tumores de boca e orofaringe

No Brasil a incidência do câncer de boca é considerada uma das mais altas do mundo e encontra-se entre o 6º tipo de câncer que acomete o gênero masculino e o 8º que atinge o gênero feminino. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que os cânceres de boca e orofaringe são considerados as neoplasias mais frequentes de CP e segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), a incidência de câncer de boca e de lábio em 100.000 pessoas é de 5,5 para homens e 2,5 para mulheres (IARC 2012). Portanto, pode ser considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele. Câncer de CP é representado na sua imensa maioria por neoplasias epiteliais do tipo carcinoma espinocelular (CEC) - de 90% a 95% - que acometem as vias aerodigestivas superiores (Franco et al., 1989).

O câncer de boca e orofaringe pode estar relacionado principalmente ao tabagismo e etilismo onde o risco é dose dependente e a associação entre fumo e álcool tem efeito sinérgico e não apenas somatório (Llewellyn et al., 2004). O câncer de orofaringe acomete principalmente indivíduos acima de 50 anos e seu comportamento é bastante agressivo podendo apresentar metástase cervical precoce e metástase contralateral já que, nos tumores em orofaringe, os órgãos linfáticos cruzam a linha média. Na maioria dos casos, o tumor apresenta-se em estágio avançado no momento do diagnóstico devido à característica de ser oligossintomático no início (Dedivitis et al., 1999).

O tratamento destas neoplasias é complexo, de caráter multidisciplinar e multimodal devendo ser individualizado, levando em consideração o estágio do tumor, localização anatômica, tamanho, histologia e dados do paciente como: idade, condição geral, ocupação e preferências (Tupchong; Engin, 1999). As taxas de

controle local e de sobrevida aumentaram com tratamentos loco regionais avançados nos últimos 30 anos. Tradicionalmente a cirurgia, a RT e a QT são as armas terapêuticas a disposição dos especialistas. O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico ou associado e deve ser escolhido de acordo com diversos fatores como o local da lesão, as condições gerais e sistêmicas do paciente. A cirurgia é realizada nos casos dos tumores ressecáveis em que há possibilidade de manter a função de órgãos locais e o esvaziamento cervical é seletivo, dependendo do estágio em que o tumor se encontra (Magrin; Kowalski, 2003; Kofler et al., 2014). Os pacientes com tumores de boca classificados entre os estágios T2 a T4 tem alto potencial metastático para desenvolver metástases em região cervical. A dissecção cervical pode ser descontínua, visando à retirada de linfonodos cervicais regionais, ou contínua, visando à retirada de tecidos contíguos ao sítio primário da cavidade oral, como o assoalho bucal (Magrin; Kowalski, 2003). A grande maioria dos pacientes é encaminhada para o tratamento com RT adjuvante. Pacientes com tumores T4 que necessitam de doses mais elevadas de radiação são especialmente susceptíveis a ORN, que podem ocorrer em qualquer lugar de 1 mês a 14 anos após a RT (Almazrooa; Woo, 2009).

## 2.2 Radioterapia

A RT pode ser exclusiva, paliativa, adjuvante ou neoadjuvante à cirurgia ou à QT. Os pacientes podem realizar RT Convencional (2D), RT Conformada Tridimensional (3D) e RT de Intensidade Modulada (IMRT), sendo as duas últimas modalidades são as mais utilizadas atualmente para os tumores de CP (Carini et al., 2012). A maioria dos autores concorda que com a utilização da IMRT as doses de irradiação são direcionadas e existe a possibilidade de diminuição dos efeitos colaterais da RT, inclusive da ORN. Porém, Beadle et al. (2013) descobriram que o uso desta modalidade não resulta em uma taxa significativamente diferente de desenvolvimento de complicações nos osso gnáticos e enfatizam que ela poderia apenas minimizar os efeitos colaterais. O uso da Braquiterapia (BT) que utiliza doses mais elevadas de irradiação em menor duração de sessões, é mais propensa ao

surgimento da ORN, porém, esta modalidade é atualmente indicada em casos isolados (Teng; Futran, 2005; Danielsson et al., 2015).

A RT afeta potencialmente qualquer superfície exposta aos campos de irradiação. O efeito biológico das irradiações deve-se ao dano no ácido desoxirribonucleico (DNA). As lesões celulares podem ocorrer em variados graus de intensidade em todos os tecidos irradiados, podendo levar à sua inviabilidade parcial ou total. Os efeitos perceptíveis nos tecidos são o acúmulo dessas lesões a nível celular, que tem o efeito cumulativo e tornam as células incapazes de se restabelecer ou recuperar (Marx; Johnson, 1987; Vissink et al., 2003; Jham; da Silva Freire, 2006). Nas irradiações de alta transferência linear de energia (prótons, nêutrons e partículas alfa) a estrutura do DNA é modificada diretamente. Nas irradiações de baixa taxa de transferência linear de energia (fótons de raios-x e elétrons) as partículas da absorção da irradiação interagem com moléculas de água, resultando na produção de radicais livres que provocam danos ao DNA (Kowalski et al., 2002).

A irradiação interage com o meio biológico promovendo a excitação ou a ionização de átomos e moléculas. Posteriormente ocorre a morte celular e a perda funcional de um órgão. A sensibilidade à irradiação é maior durante a fase final de divisão celular, quando novas células são formadas e durante a fase inicial de síntese do DNA, enquanto que maior resistência é observada na fase em que a célula dedica-se a atividades metabólicas para as quais é especializada e no final da fase em que ocorre a síntese de DNA. Portanto, sabe-se que quanto maior o potencial de proliferação de uma célula, maior será sua sensibilidade à irradiação (Pappas, 1969; Marx; Johnson, 1987).

As alterações estruturais e funcionais da microvascularização dos tecidos irradiados ocorrem de maneira lenta e progressiva com o risco do desenvolvimento da ORN sendo crescente ao longo do tempo. A morte celular pode também resultar da injúria celular que leva à falha e morte na fase mitótica (observada apenas nas células em divisão), podendo ocorrer imediatamente após o tratamento ou anos após. Clinicamente este fato pode ser notado nos tecidos epiteliais pelos quadros de mucosite e dermite induzida por irradiação (Marx; Johnson, 1987). A irradiação causa um desequilíbrio de espécies reativas de oxigênio nos níveis celulares e pode agravar o processo de fibrose tecidual o que pode influenciar o risco de desenvolvimento efeitos adversos tardios, como a ORN (Bentzen, 2006).

A irradiação produz efeitos que causam enfraquecimento dos mecanismos de regeneração e/ou reparação tecidual em decorrência de redução celular, vascularização e vitalidade do tecido. Ocorrem diminuição dos números de osteoblastos e osteócitos, preenchimento das lacunas medulares por tecido fibroso, alterações estruturais e funcionais da microvascularização, como endoarterite, trombose e fibrose que causam danos à medula óssea e ao periósteo (Marx; Johnson, 1987; Costantino et al., 1995; Reuther et al., 2003; Assael, 2004; Al-Nawas et al., 2004; Bentzen, 2006). O principal efeito da irradiação em tecidos e órgãos é atingir as células-alvo. Isto provoca morte celular, resultando na hipocelularidade local e a deficiência funcional (Bentzen, 2006).

Em um estudo realizado por Marx e Johnson (1987), foram analisadas amostras de 64 pacientes que receberam 72 Gray (Gy), durante e após a RT. Eles observaram que histologicamente os tecidos possuíam hiperemia, inflamação, trombose, hipocelularidade, hipovascularização e fibrose e notaram que ao longo do tempo os trombos apresentaram-se mais fibrosos e que houve crescente hipocelularidade, hipovascularização e aumento da fibrose intramedular. Os autores concluíram, então, que quanto maior o tempo de tratamento radioterápico, maior a fibrose, menor a vascularização e menor a difusão de oxigênio na região tratada, sendo assim, maior o risco para o desenvolvimento da ORN (Marx; Johnson, 1987).

## 2.3 Complicações orais da RT

As possíveis complicações orais da podem ser divididas em agudas e crônicas. Dentre as complicações agudas estão a mucosite, as infecções fúngicas e bacterianas, as disfunções das glândulas salivares como sialoadenite, xerostomia e disfunção do paladar (Sulaiman et al., 2003). Já as complicações crônicas podem se estender por anos após o tratamento e incluem xerostomia, disgeusia, desqueratinização da mucosa, redução da microvascularização local, fibrose muscular, trismo, cáries, doença periodontal progressiva, necrose de tecidos moles e ORN (Sulaiman et al., 2003; Carini et al., 2012).

## 2.4 Osteorradionecrose

Foi descrito em 1926 como osso necrótico pós tratamento radioterápico que poderia acometer qualquer osso do corpo humano desde que fosse irradiado (Ewing, 1926). Em 1983, Marx descreveu a fisiopatologia da ORN dos maxilares e propôs a teoria de que a irradiação faz com que o desenvolvimento do tecido hipóxico-hipocelular-hipovascular (3H Theory) e o trauma criam uma porta de entrada para os microorganismos invadirem o osso danificado. Independente de sua causa, a osteonecrose é definida como o tecido ósseo não vital resultante da interrupção do fornecimento de sanguíneo intra-ósseo. Isto leva dano ao osso, morte de osteócitos e destruição da matriz óssea. Assim, a combinação de fibrose de tecido, a diminuição vascular e os danos celulares induzem a um ambiente hipóxico dentro do tecido irradiado (Marx 1983; Bast et al., 2013). Isto está associado com a falta de oxigênio que provoca danos nos fibroblastos, endotélio e células ósseas, eventualmente causando a necrose do tecido e osso (Delanian; Lefaix, 2004). Outra hipótese proposta é que ORN pode ocorrer pela combinação do *turnover* ósseo desregulado, o esgotamento dos osteoclastos, dano ao tecido local e infecção (McCcaul, 2014). A ORN ocorre posteriormente à RT e pode ser definida como descontinuidade da mucosa do revestimento e exposição do tecido ósseo necrótico por um período maior que três meses, com ausência de tumor em região onde ocorre o rompimento da barreira protetora da mucosa da boca desencadeado de forma espontânea ou traumática, resultando em não cicatrização do tecido. Também foi comprovado que os microorganismos apenas contaminam secundariamente o tecido ósseo exposto e não são a causa da ORN (Marx, 1983; Almazrooa; Woo, 2009; Bast et al., 2013).

Clinicamente, a ORN pode ter quadros crônicos assintomáticos (exposições ósseas pequenas e estáveis) e quadros agudos (exposições ósseas extensas, progressivas, sintomáticas) que não apresentam tendência à resolução espontânea (Reuther et al., 2003). Ao exame radiográfico percebem-se imagens radiolúcidas irregulares e em alguns casos podem estar associadas áreas radiopacas que indicam sequestros ósseos. Porém, deve-se ter muita cautela ao avaliar as imagens, já que as evidências radiográficas normalmente não expressam o grau de envolvimento clínico (Epstein et al., 1987b). Acometem mais a mandíbula que a

maxila, e geralmente são limitadas a um único local, porém pode acontecer em outras regiões quando o paciente está imunossuprimido, quando é diabético não controlado e em casos de pacientes hospitalizados (Brady et al., 2006). A dose de irradiação, a região irradiada, idade, hábitos como higiene oral, uso do álcool e tabaco, condições sistêmicas e outros tratamentos podem favorecer o aparecimento dessa condição (Vissink et al., 2003; Bonan et al., 2006).

### 2.4.1 Fisiopatologia e mecanismo de desenvolvimento

A ORN é uma das complicações mais severas decorrentes do tratamento de RT em regiões de CP (Thorn et al., 2000; Sulaiman et al., 2003; Bast et al., 2013). Fatores externos e internos como irradiação e medicamentos podem desestruturar a microestrutura óssea, assim como a homeostase, resultando na desregulação do processo de cicatrização óssea que pode ocasionar a perda de tecido ósseo, e findar na osteonecrose (Omolehinwa; Akintoye, 2016). A necrose óssea ocorre como resultado da interrupção da oferta sanguínea ao osso causando a morte de osteócitos e quando o osso fica não vital, então há a proliferação bacteriana (Bast et al., 2013). Store e Granström (1999) observaram aumento do número de áreas de absorção no osso acometido pela ORN indicando alta atividade metabólica nas lesões ósseas. Existe também um processo de fibrose e atrofia na patogênese da ORN, que ocorrem devido a reações em células que podem sofrer apoptose ou mudanças de fenótipos, deixando as células com metabolismo afetado (Store; Granström, 1999).

Em um estudo recente, Mitsimponas e Moebius (2014) descobriram que a osteonecrose dos maxilares causada pelo BF (ONMB) é um distúrbio que inclui a interrupção do arquitetura óssea e sua organização, enquanto ORN é um condição caracterizada pelo aumento da fibrose local. BF são geralmente usados como fatores de remineralização óssea e aumento da densidade óssea em pacientes com distúrbios ósseos osteoporóticos ou com metástases ósseas, por exemplo (Krempien et al., 2003). Já a teoria fibro-atrófica propõe que os fibroblastos são afetados pela a irradiação e também tem menor capacidade para produzir e

segregar o colágeno no local (Delanian; Lefaix, 2003). A interação do BF e a irradiação podem provocar apoptose local, porém não há estudos que afirmem ou expliquem tal mecanismo (Algur et al., 2005).

### 2.4.2 Prevalência

A ocorrência de ORN varia na literatura entre 0% e 22% nos índices de acordo com várias séries e instituições (Clayman, 1997; Reuther et al., 2003; Sulaiman et al., 2003). Clayman (1997) observou índices médios de ORN de 11,8% em trabalhos publicados antes de 1968, período em que a ortovoltagem era utilizada e de 5,4% em publicações posteriores, após o advento da terapia com elétrons. Nabil e Samman (2012) realizaram revisão sistemática sobre a incidência da ORN e constataram que incidência variou de 4,7% a 37,5% e sugerem que estudos mais antigos possuem maior incidência da necrose que os estudos mais recentes, sendo que esse dado pode ser devido às novas modalidades terapêuticas de RT, avaliações odontológicas pré tratamento, entre outras.

### 2.4.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da ORN

Vários autores concordam que a ocorrência e a evolução clínica da ORN estão relacionadas à quantidade de irradiação recebida pelos tecidos, ao volume tumoral tratado, às modalidades de RT e ao fracionamento de dose (Marx; Johnson, 1987; Costantino et al., 1995; Clayman, 1997; Reuther et al., 2003). Os fatores de risco para a ocorrência da ORN são doses de irradiação maiores que 50 Gray (Gy) em região de CP, extrações dentárias e manipulações ósseas após o tratamento radioterápico (Curi; Dib, 1997; Reuther et al., 2003; Omolehinwa; Akintoye, 2016). Segundo Bast et al. (2013) a dose limiar na literatura é dado como 60Gy. Alguns autores também relatam lesões de origem dentária, biópsias em tecidos ósseos e traumas por próteses como fatores causadores (Murray et al., 1980; Beumer et al., 1983; Epstein et al., 1987b; Clayman, 1997; Rocha et al., 2008). A associação de RT

externa e BT, tipo e dose de radiação, idade, má saúde bucal, estado nutricional, tabagismo e alcoolismo são apontados como fatores de risco e devem ser revisados com cautela (Thorn et al., 2000; Omolehinwa; Akintoye, 2016).

### 2.4.4 Prevenção

Na literatura existem inúmeros relatos sobre fatores de risco para o desenvolvimento de ORN. A realização de procedimentos dentários cirúrgicos pré e pós-irradiação deve ser cautelosa (Nadella et al., 2015). Os efeitos secundários da RT ainda são um desafio para os profissionais envolvidos no manejo dos pacientes irradiados e o tratamento dessas complicações deve ser realizado com agilidade e eficácia para que se estabeleça a qualidade de vida dos pacientes (Beadle et al., 2013).

Existe um consenso de que exodontias pós RT são fatores de risco para a ORN. Na literatura há relatos de que deve ser realizada uma avaliação da condição dentária previamente à irradiação em região de CP (Clayman 1997; Reuther et al., 2003; Nadella et al., 2015). Essa avaliação deve ser bem criteriosa e cuidadosa, fazendo observações como dentes em más condições, problemas periodontais, raízes residuais, lesões endodônticas, entre outras, que possam causar uma infecção crônica do osso e ocasionar ORN (Costantino et al., 1995).

As manipulações cirúrgicas devem ser realizadas de modo conservadoras e menos traumáticas possíveis, pois já é de consenso que tecidos irradiados apresentam dificuldade de reparação (Pitak-Arnnop et al., 2008; Rugiero et al., 2009). Estudos preconizam o fechamento primário da região operada para evitar deiscências e auxiliar a cicatrização (Clayman, 1997; Sulaiman et al., 2003; Pitak-Arnnop et al., 2008; Rugiero et al., 2009).

Uma equipe multiprofissional deve ser intitulada para evitar ou controlar esses fatores adversos da RT. Entre os cuidados odontológicos convencionais, o controle de placa bacteriana, aplicação de flúor mais frequentemente nestes pacientes e o uso de dispositivos intraorais durante a RT podem diminuir os riscos do surgimento da ORN (Verrone et al., 2014). Além disso, o acompanhamento clínico e radiográfico deve ser enfatizado e realizado nos pacientes durante e após a

RT (Epstein et al., 1987b; Marx; Johnson, 1987; Reuther et al., 2003; Sulaiman et al., 2003). A urgência do tratamento oncológico e o estado geral do paciente devem ser avaliados quando for realizado o planejamento odontológico para que não haja atrasos no tratamento e tampouco intervenções que prejudiquem o tratamento oncológico do paciente (Sulaiman et al., 2003).

### 2.4.5 Tratamento

A ORN é uma doença complexa que não está totalmente elucidada, desse modo, ainda não há na literatura relatos de tratamento efetivos. Por atingir cada indivíduo diferentemente e depender de vários fatores para seu aparecimento, ainda não há um tratamento universal que sirva como protocolo (Notani et al., 2003). Existem vários tratamentos propostos na literatura como cirurgias conservadoras e cirurgias amplas para casos mais avançados de exposições ósseas (Epstein et al., 1987b; Costantino et al., 1995; Reuther et al., 2003; Beadle et al., 2012; Moreschi et al., 2016). Além disso, tratamentos conservadores têm sido muito utilizados e incluem irrigações com anti-sépticos (clorexidina), antibióticos, sequestrectomia, terapia de ultra-som, oxigenotrapia hiperbárica (OHB) e a pentoxifilina e o tocoferol (PT). Os BFs têm sido utilizados por alguns grupos com finalidade de alterações metabólicas ósseas e desse modo tentar estabilizar o quadro de reabsorção óssea. A oxigenioterapia hiperbárica e o ultra-som são o tipo de tratamento que mais gera controvérsias. A intenção do tratamento é tentar tornar o osso viável através da oxigenação do tecido tecidos em hipoxia, o que estimularia a proliferação de fibroblastos, formação de colágeno e através das ondas ultrassônicas que têm ação angiogênica [interleucina (IL)-8, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)] consistindo no tratamento da infecção local e promovendo a revascularização (Harris, 1992; D’Souza et al., 2014). Sabe-se a grande maioria dos profissionais não recomenda seu uso devido à ausência de resultados consistentes.

A PT tem como objetivo melhorar a fibrose ocasionada em região irradiada o que é baseada na "teoria do processo fibroatrófico". A pentoxifilina, um derivado da

metilxantina, mostrou redução da viscosidade sanguínea, levando ao aumento da oxigenação tecidual e à inibição da fibrose. Alguns estudos testaram sua eficácia, mostrando boa resposta clínica, redução da fibrose e da necrose, exceto quando havia exposição óssea. Já quanto aos antioxidantes, como tocoferol e superóxido dismutase, que atuam capturando os radicais livres de oxigênio, foi observada uma eficácia moderada. Quando foram associados pentoxifilina e tocoferol (agentes antifibróticos sinérgicos), observou-se regressão das lesões ósseas (Delanian; Lefaix, 2004; Teng; Futran, 2005; Pitak-Arnnop et al., 2008).

O tratamento cirúrgico inclui procedimentos mais radicais associados ou não ao uso de tratamentos conservadores. Quando a necrose é evidente, com exposição óssea, paciente sintomático ou com infecções, o tratamento é realizado com antibiótico em combinação com procedimentos cirúrgicos (Bast et al., 2013). O objetivo é remover o osso não vital, realizar o fechamento primário da ferida operatória e preservar a máxima quantidade de osso vital. Em alguns casos em que a ORN é mais extensa, é necessário utilizar retalhos locais ou membranas a fim de priorizar o fechamento da ferida operatória (Pitak-Arnnop et al., 2008; Rugiero et al., 2009). Procedimentos cirúrgicos mais extensos em que são necessárias reconstruções microcirúrgicas são realizados em pacientes com risco ou com fratura patológica ou em casos de não controle da infecção local. Nestes casos, são necessários tecidos com volume e dimensão maiores. A opção mais efetiva para reconstrução de defeitos em CP é a transferência microcirúrgica de retalhos livres (retalho osteomiocutâneo de fíbula, de crista ilíaca, de escápula, retalho radial do antebraço, e outros), que permite o uso de tecidos distantes de várias dimensões e composições (Støre et al., 2001; Pitak-Arnnop et al., 2008).

Poucos estudos são relatados em relação ao uso do laser de baixa intensidade (LBI) para o tratamento de ORN. A teoria fibro-atrófica pode explicar o resultado obtido nestes casos (Delanian; Lefaix, 2003). O LBI altera o comportamento celular, afeta a cadeia respiratória mitocondrial e os canais de cálcio da membrana, parece melhorar a síntese de colágeno, a angiogênese e a liberação do fator de crescimento. Moreschi et al. (2016) relatou um caso em que o paciente com diagnóstico de carcinoma de língua e orofaringe tratado com RT desenvolveu ORN após 5 anos e foi tratado com hemimandibulectomia, porém sem reconstrução cirúrgica. Ao exame clínico intra-oral, os autores perceberam a presença de uma zona de drenagem purulenta no local em que o paciente relatava dor. O exame

radiográfico mostrou uma osteólise generalizada da mandíbula do lado esquerdo. O paciente recebeu (Diode laser nanômetro (nm), Fotona, Eslovénia, densidade de potência de 0,50Watts (W), 320nm de diâmetro) aplicado a 2mm de distância do tecido, durante 1 minuto, uma vez por semana. Após uma aplicação do LBI ele relatou redução da dor e durante a terceira aplicação um sequestro ósseo foi removido da parte anterior da mandíbula. Após a décima aplicação de LBI, os autores relatam que a área de exposição óssea estava completamente curada. Este tratamento é uma modalidade nova e pouco utilizada ainda para a ORN, sendo assim, estudos clínicos e revisões sistemáticas são necessários para a comprovação da eficácia deste tratamento.

As modalidades terapêuticas ainda necessitam da real confirmação de sua eficácia. O tratamento deve englobar a extensão da necrose e que isso também depende de sinais e sintomas acusados pelo paciente e a quantidade de tecido ósseo a ser removida é uma decisão do cirurgião, que deve levar em conta a vitalidade do osso remanescente (Teng; Futran, 2005).

# 3 PROPOSIÇÃO

## 3.1 Geral

Descrever a ocorrência de ORN em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço que foram atendidos no AC Camargo Cancer Center no período de 2004 a 2014.

## 3.2 Específicos

- Descrever as características clínicas, radiográficas e possíveis fatores desencadeantes (exodontias, dose de irradiação, tipo de RT, etc) relacionados com o desenvolvimento da ORN.
- Avaliar as terapias realizadas para o tratamento da ORN.
- Comparar as características da ORN e o tratamento realizado em pacientes que usaram e não usaram BF.

# 4 MATERIAIS E MÉTODOS

## 4.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C. Camargo Cancer Center sob o parecer no 926.822 e data da relatoria: 08/12/2014 (Anexo A), e pelo CEP da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP) sob o parecer no 864.401 e data da relatoria: 09/11/2014 (Anexo B). Também houve aprovação no Exame de Qualificação em 30/03/2015 pela banca examinadora.

## 4.2 População do estudo

Este estudo se caracteriza por ser transversal, individual, descritivo, observacional e de caráter retrospectivo. Foram coletados dados de todos os pacientes diagnosticados com ORN em região de mandíbula e maxila que foram tratados no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, durante 10 anos, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2014. Para a seleção e pesquisa dos pacientes, foi utilizado o banco de dados do A.C. Camargo Cancer Center e 114 pacientes foram selecionados para este estudo. Contudo, 16 pacientes foram excluídos por não haver disponibilidade do prontuário. Desta forma, 98 pacientes compuseram a amostra.

Posteriormente, os 98 pacientes foram alocados em dois grupos:

I. Pacientes diagnosticados com ORN em região de mandíbula e maxila, com histórico de neoplasia maligna em região de CP tratados com RT e que não fizeram uso de BF.

II. Pacientes com diagnóstico de ORN em região de mandíbula e maxila, com histórico de neoplasia maligna em região de CP tratados com RT e que fizeram uso de algum tipo de BF devido a doenças concomitantes (tumores malignos, metástases ósseas, osteoporose, entre outras).

## 4.3 Critérios de inclusão

- Pacientes diagnosticados com ORN em região de mandíbula e maxila.

## 4.4 Critérios de exclusão

- Pacientes com prontuários com informações incompletas ou ausentes.

## 4.5 Metodologia

As informações necessárias ao estudo foram coletadas dos prontuários dos pacientes e registradas em ficha padronizada e desenvolvida para o mesmo (Apêndice A). Dados demográficos, classificação do tumor, tratamento, dose e tipo da RT (2D, 3D, IMRT, BT), dose pontual máxima de irradiação na região de ORN, uso e tipo de BF foram coletados.

As alterações bucais da ORN foram descritas e classificadas de acordo com dados referentes à nutrição (oral, nasoenteral, gastrostomia) e dor no momento do diagnóstico da ORN, tempo de evolução da ORN (meses), fatores causais (exodontias, biópsias, doença periodontal, lesão periapical, colocação de implantes, trauma por prótese, cirurgia para ressecção tumoral/cirurgia de reconstrução e cirurgia de resgate) e região anatômica afetada (maxila e mandíbula). Para melhor visualização, classificamos o grau de acometimento da ORN em: Estágio I classificam-se casos com pequena ulceração tecidual e exposição óssea, cujo tratamento geralmente é somente irrigações com clorexidina e acompanhamento. No Estágio II, envolve osso medular ou quando o tratamento anterior não foi resolutivo. Neste caso, realiza-se debridamentos e remoção de sequestros ósseos. No estágio III, envolve osso difuso ou fratura patológica, fístulas orocutâneas ou pacientes que não responderam ao tratamento do estágio anterior e preconizam-se ressecções ósseas com reconstruções quando possíveis (Moura et al., 2003).

As alterações radiográficas da ORN foram baseadas em imagens de tomografias computadorizadas espirais e radiografias panorâmicas. Os seguintes dados foram coletados como: osteólise irregular, esclerose óssea reacional, sequestro ósseo e fratura patológica.

Os tratamentos realizados para a ORN foram classificados como cirúrgicos ou não cirúrgicos. Os tratamentos não cirúrgicos limitaram-se a prescrições medicamentosas (antibiótico e PT), oxigenação hiperbárica e ultrassom sem a necessidade de tratamentos complementares. O tratamento com a OHB foi realizado em outras instituições antes dos pacientes realizarem os tratamentos protocolados pelo Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center. Os tratamentos cirúrgicos incluíram debridamento ósseo e cirurgias radicais reconstrutivas. Também foram coletados dados sobre a utilização de irrigação local [clorexidina 012%, soro fisiológico 0,9% e irrigação com iodeto de potássio + peróxido de hidrogênio (H2O2)]. Para a descrição dos tratamentos realizados para ORN foram coletados dados sobre o resultado obtido (em tratamento/ em acompanhamento, sem sinais de doença, abandono de tratamento e óbito). Status da última avaliação também foi obtido.

## 4.6 Dosimetria

Para determinar a dose de RT na região acometida pela ORN foi utilizado o histograma de dose-volume (DVH) através da estação de planejamento Eclipse – Versão 11.0.31, 2015 Varian Medical Systems INC, Palo Alto - CA - United States of America. O DVH é uma representação gráfica da distribuição de frequência de doses dentro de um dado volume, seja ele o alvo ou o órgão de risco. Todas as estruturas foram delineadas na Tomografia Computadorizada (TC), em cortes de 3mm, pelo mesmo pesquisador. O delineamento e os cálculos foram revisados por um físico-médico do Departamento de Radioterapia do AC Camargo Cancer Center.

## 4.7 Análise estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das variáveis, em que foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (N) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Para comparar os grupos em relação à distribuição de variáveis quantitativas, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado.

O nível de significância adotado foi o de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 20.

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Dados demográficos

Dos 98 pacientes estudados, 29 (29,6%) eram do sexo feminino e 69 (70,4%) do masculino. A idade variou entre 21 e 86 anos, com idade média de 58 anos (± 11 anos). Informações sobre a cor da pele foram observadas em 70 pacientes e 55 (79,6%) eram leucoderma, 14 (20%) feoderma e um (1,4%) era melanoderma (Tabela 1). Condição sistêmica (diabetes, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão) e hábitos (tabagismo, alcoolismo) foram coletados de 94 pacientes e estes podem ter apresentado mais de uma condição sistêmica ou hábito. Deste total, 33 pacientes (35,1%) eram hipertensos, 11 (11,7%) diabéticos e 2 (2,1%) portavam HIV. Outras alterações sistêmicas não citadas foram descritas nos prontuários de 26 (27,7%) pacientes e incluíam arritmia cardíaca, asma, acidente vascular cerebral (AVC), hepatopatia, aneurisma, hérnia de disco, doença cardiovascular crônica, osteoporose, insuficiência cardíaca do miocárdio, entre outros. Com relação ao hábito, 32 (34,0%) eram tabagistas e 18 faziam uso de bebidas alcoólicas regularmente (19,1%). Apenas 26 pacientes (27,7%) negaram ter qualquer alteração sistêmica.

## 5.2 Dados sobre a doença de base (câncer)

Os dados sobre o tipo de tumor foram avaliados em todos os 98 pacientes. A maioria (75 pacientes - 76,5%) teve carcinoma espinocelular. Metástases cervicais de primário oculto foram observados em 5 casos. Linfoma não hodgkin (LNH) foram 4 casos. Com 2 casos cada, carcinoma de células acinares (CCA), carcinoma mucoepidermóide (CME), carcinoma basocelular (CBC), mieloma múltiplo (MM) e osteossarcoma. Com um caso cada carcinoma adenóide cístico (CAC), estesioneuroblastoma recidivado, linfoepitelioma, e sarcoma sinovial.

A classificação da localização dos tumores foi contabilizada dos 98 pacientes, sendo que 51 (52,0%) tiveram os tumores localizado em região de boca, 28 (28,6%) em região de orofaringe, 10 (10,2%) em nasofaringe, 6 (6,1%) em laringe e 2 (2,1%) em pele e 1 (1,0%) em cérebro.

As regiões anatômicas mais acometidas pelos tumores foram: pilar amigdaliano (21 pacientes - 21,4%), língua (18 – 18,4%), assoalho de boca (17 – 17,3%), região nasal (10 – 10,2%), palato (7 – 7,1%), região cervical (5 – 5,1%), mandíbula (4 - 4,1%), parótida (4 - 4,1%), gengiva (3 - 3,1%), úvula (2 - 2,0%), lábio inferior (1 - 1,0%), mucosa jugal (1 - 1,0%), maxila (1- 1,0%), prega vocal (1 - 1,0%), região malar (1 - 1,0%), região submandibular (1 - 1,0%) e região cerebral (1 - 1,0%).

A maioria dos pacientes (50 – 51%) realizou o tratamento do câncer em outras Instituições e vieram ao A.C. Camargo Cancer Center para tratar a ORN. Desta forma, os outros 48 pacientes (49%) realizaram a RT no A.C. Camargo Cancer Center. Dados sobre o tratamento do tumor de base foram encontrados em 97 pacientes. Destes, somente 5 (5,2%) realizaram a RT exclusiva, 37 (38,1%) realizaram cirurgia, RT e QT, 30 pacientes (30,9%) realizaram cirurgia e RT e 25 pacientes (25,8%) foram submetidos QT e RT. O paciente não computado nesta avaliação realizou RT, mas no prontuário não havia informação sobre as outras modalidades.

O tipo de RT utilizada (2D, 3D, IMRT ou BT) também foi avaliada e foram coletados dados de 64 pacientes, sendo que 29 pacientes (45,3%) realizaram a técnica 2D, 20 (31,3%) realizaram a técnica 3D e 14 (21,9%) a técnica IMRT. Somente 1 paciente (1,6%) realizou BT isolada. Sobre as frações, 70 pacientes foram analisados. A média de frações de RT foi de 31 frações (± 7, variou de 6 a 38 e mediana 33 frações). Para a dose de irradiação utilizada no tratamento do tumor, foram analisados 75 pacientes. A média de dose foi de 6475 Centigray (cGy), (±1055, variou 3000cGy a 7940cGy e mediana 6000cGy). Um total de 31 pacientes foi analisado em relação à dose de radiação máxima encontrada na região da ORN e a média de dose foi de 6475cGy (±1196, variou de 3298cGy a 7920cGy e mediana 6800cGy).

Somente 1 paciente realizou BT e o tratamento foi realizado com uma fração de RT. A dose de irradiação no tumor foi de 3000cGy e a dose de irradiação na ORN foi de 1000cGy (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Característica clínicas dos pacientes que desenvolveram ORN em região de mandíbula e maxila

| Variável | Categoria | Pacientes avaliados | N | (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Sexo** | M | 98 | 69 | 70,4 |
| | F | | 29 | 29,6 |
| **Idade (anos)** | Mínima- máxima | 98 | 21-86 | |
| | Média (DP[1]) | | 58 (±11) | |
| | Mediana | | 57 | |
| **Cor da pele** | Leucoderma | 70 | 55 | 79,6 |
| | Feoderma | | 14 | 20,0 |
| | Melanoderma | | 1 | 1,4 |
| **Tumor** | CEC[2] | 98 | 75 | 76,5 |
| | Metástase | | 5 | 5,1 |
| | LNH[3] | | 4 | 4,2 |
| | CCA[4] | | 2 | 2,0 |
| | CME[5] | | 2 | 2,0 |
| | CBC[6] | | 2 | 2,0 |
| | MM[7] | | 2 | 2,0 |
| | Osteossarcoma | | 2 | 2,0 |
| | Outros | | 4 | 4,2 |
| **Região anatômica** | Região amigdaliana | 98 | 21 | 21,4 |
| | Língua | | 18 | 18,4 |
| | Assoalho de boca | | 17 | 17,3 |
| | Região nasal | | 10 | 10,2 |
| | Palato | | 7 | 7,1 |
| | Região cervical | | 5 | 5,1 |
| | Mandíbula | | 4 | 4,1 |
| | Parótida | | 4 | 4,1 |
| | Gengiva | | 3 | 3,1 |
| | Úvula | | 2 | 2,0 |
| | Outros | | 7 | 7,1 |
| **Localização dos tumores** | Boca | 98 | 51 | 52,0 |
| | Orofaringe | | 28 | 28,6 |
| | Nasofaringe | | 10 | 10,2 |
| | Laringe | | 6 | 6,1 |
| | Pele | | 2 | 2,1 |
| | Cérebro | | 1 | 1,0 |
| **Tratamentos do tumor** | RT[8] exclusiva | 97 | 5 | 5,2 |
| | Cirurgia + RT + QT[9] | | 37 | 38,1 |
| | Cirurgia + RT | | 30 | 30,9 |
| | QT + RT | | 25 | 25,8 |
| **Tipo de RT** | 2D[10] | ]64 | 29 | 45,3 |
| | 3D[11] | | 20 | 31,3 |
| | IMRT[12] | | 14 | 21,9 |
| | BT[13] | | 1 | 1,6 |
| **Frações de RT** | Mínima- máxima | 70 | 6 – 38 | |
| | Média (DP) | | 30,7 (±6,7) | |
| | Mediana | | 33,0 | |
| **Dose de RT no tumor (cGy[14])** | Mínima- máxima | 75 | 3000 – 7940 | |
| | Média (DP) | | 5942 (±1055) | |
| | Mediana | | 6000 | |
| **Dose de RT na ORN[15] (cGy)** | Mínima- máxima | 31 | 3298 – 7920 | |
| | Média (DP) | | 6475 (±1196) | |
| | Mediana | | 6800 | |

[1]DP: desvio-padrão, [2]CEC: carcinoma espinocelular, [3]LNH: linfoma não hodgkin, [4]CCA: carcinoma de células acinares , [5]CME: carcinoma mucoepidermóide, [6]CBC:carcinoma basocelular, [7]MM: mieloma múltimplo, [8]RT: radioterapia, [9]QT: quimioterapia; [10]2D: radioterapia convencional, [11]3D: radioterapia conformada tridimensional, [12]IMRT: radioterapia de intensidade modulada, [13]BT: braquiterapia, [14]cGy: centigray, [15]ORN: osteorradionecrose

## 5.3 Bisfosfonatos

Um total de 15 pacientes (15,3%) fizeram uso da medicação. Destes, 7 fizeram uso por osteoporose e osteopenia, 5 para controle de metástases ósseas, 2 para mieloma múltiplo, e 1 para controle da ORN. Sobre o tipo de BF utilizado, 6 pacientes (40,0%) utilizaram alendronato, 5 (33,3%) zolendronato, 1 (6,7%) risidronato, 1 (6,7%) clodronato, 1 (6,7%) pamidronato, e 1 (6,7%) pamidronato e zolendronato. Os dados sobre a utilização do BF antes ou após a RT foram coletados de 12 pacientes e destes, 5 pacientes (41,7%) fizeram o uso do BF pré RT e 7 (58,3%) fizeram o uso após o tratamento com RT.

Dos 15 pacientes que utilizaram o BF, 1 paciente recebeu 7000cGy e utilizou clodronato para controle da ORN no período pós RT e atualmente este paciente encontra-se livre da ORN. Dos 2 pacientes que receberam BF para o MM, 1 deles recebeu 5000cGy, utilizou zolendronato pré RT e ainda possui a ORN. O outro paciente não foi possível saber a dose de radiação recebida, sabe-se que ele tratou MM cervical e utilizou zolendronato/pamidronato pós RT e atualmente está livre da ORN. Dos 7 pacientes que trataram a osteopenia/osteoporose, 1 recebeu 6000cGy, utilizou alendronato e não se sabe em qual período o BF foi utilizado, atualmente possui ORN. Outro paciente recebeu 5040cGy, utilizou alendronato e não se sabe em qual período isto aconteceu, atualmente está sem ORN. Outro recebeu 6996cGy, utilizou alendronato pós RT e ainda possui ORN. O quarto paciente recebeu 5040cGy, utilizou alendronato pós RT e não tem ORN. O quinto recebeu 7000cGy, utilizou alendronato pós RT e tem ORN, o sexto 6600cGy, utilizou risedronato pós RT e não possui ORN e o sétimo paciente utilizou alendronato e ainda possui ORN, porém não se tem dados sobre a dose de irradiação recebida nem sobre o período de uso do BF. Dos 5 pacientes que utilizaram BF para metástases, 2 receberam 4000cGy, 1 utilizou pamidronato pré RT e não possui ORN e o outro utilizou zolendronato pós RT e ainda possui ORN. Um paciente recebeu 3000cGy, utilizou alendronato pré RT e ainda possui ORN, um recebeu 5400cGy, utilizou zolendronato e ainda possui ORN e o quinto paciente recebeu 7000cGy, utilizou zolendronato pós RT e não possui a ORN (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Informações gerais dos 15 pacientes que usaram BF e desenvolveram ORN

| Tumor | Dose de RT (cGy)[1] | N | Período do BF[2] | | Tipo de BF | Motivo do uso do BF | Tratamento | ORN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Pré | Pós | | | | |
| **CEC[3] borda de língua** | 7000 | 1 | | 1 | Clodronato | Controle de ORN[4] | Debridamento, PT[5], OHB[6] | Não |
| **MM[7] Maxila** | 5000 | 2 | 1 | | Zolendronato | Mieloma múltiplo | Antibiótico, Debridamento | Sim |
| **MM Cervical** | | | | 1 | Zolendronato/ Pamidronato | | Debridamento, OHB | Não |
| **CEC língua** | | 7 | | | Alendronato | Osteopenia/ Osteoporose | PT | Sim |
| **CBC[8] nasal** | 6000 | | | | Alendronato | | Debridamento | Sim |
| **CEC língua** | 5040 | | | | Alendronato | | Debridamento | Não |
| **CEC amígdala** | 6996 | | | 1 | Alendronato | | Debridamento, PT | Sim |
| **Metástase cervical de CEC** | 5040 | | | 1 | Alendronato | | Antibiótico, Debridamento | Não |
| **CEC base de língua** | 7000 | | | 1 | Alendronato | | Antibiótico, Debridamento, Cirurgia radical | Sim |
| **CEC língua** | 6600 | | | 1 | Risedronato | | Antibiótico, Debridamento | Não |
| **Metástase cerebral de CEC de mediastino** | 4000 | 5 | 1 | | Pamidronato | Metástases | Debridamento | Não |
| **CME[9] parótida** | 3000 | | 1 | | Zolendronato | | Antibiótico, PT | Sim |
| **Estesioneuro-blastoma fossa nasal** | 5400 | | 1 | | Zolendronato | | Antibiótico | Sim |
| **Metástase de células claras em cervical** | 4000 | | | 1 | Zolendronato | | Antibiótico, Debridamento, PT | Sim |
| **CEC base língua** | 7000 | | | 1 | Zolendronato | | Antibiótico, Debridamento | Não |

[1]cGy: centigray, [2]Período do BF: pré ou pós RT, [3]CEC: carcinoma espinocelular, [4]ORN: osteorradionecrose, [5]PT: pentoxifilina e tocoferol, [6]OHB: oxigenoterapia hiperbárica, [7]MM: mieloma múltiplo, [8]CBC: Carcinoma basocelular, [9]CME: Carcinoma mucoepidermóide

## 5.4 ORN

### 5.4.1 Dados Gerais

Dos 48 pacientes que fizeram todo tratamento oncológico no A.C. Camargo Cancer Canter, 37 (77,1%) foram submetidos a avaliação odontológica prévia ao tratamento, 6 (12,5%) realizaram esta avaliação e em 5 casos (10,4%) não foi possível encontrar este dado. Dos 37 pacientes que foram avaliados, 33 (89,2%) realizaram todo o tratamento solicitado e 4 (10,8%) iniciaram a RT sem a conclusão do tratamento odontológico proposto.

### 5.4.2 Características Clínicas

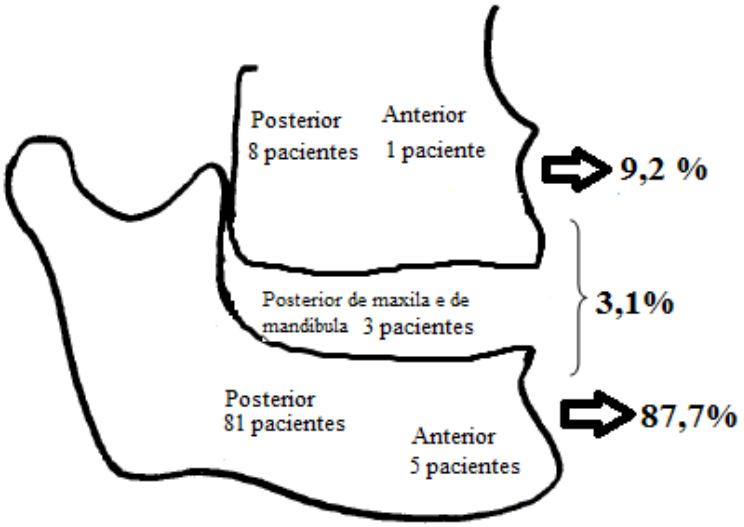
Em relação à nutrição, 97 pacientes foram avaliados inicialmente e destes, 89 (91,8%) possuíam nutrição via oral no momento do diagnóstico da ORN, 4 (4,1%) nutrição nasoenteral e 4 (4,1%) nutrição via gastrostomia. Presença de dor na consulta inicial foi avaliada em 96 pacientes e apenas 11 pacientes (11,5%) negaram qualquer sintomatologia dolorosa.

Os fatores causadores da ORN foram analisados em 87 pacientes. As extrações dentárias foram o principal fator para o desenvolvimento da ORN (24 – 27,6%). Em seguida, cirurgia para ressecção tumoral/reconstruções (19 - 21,8%), doença periodontal (14 – 16,1%), cirurgias de regaste (13 – 14,9%). Outros fatores causadores como lesões periapicais (8 - 9,2%), colocação de implantes osteointegráveis (IOI) (4 - 4,6%), trauma por prótese (2 - 2,3%), enucleação cística pré RT (1 – 1,1 %), raiz residual pré RT (1 – 1,1%) e biópsia (1 – 1,1%) foram citados nos prontuários dos pacientes. Dos 4 pacientes que fizeram cirurgia para a colocação de IOI, 3 (75,0%) realizaram o procedimento antes da RT (aproximadamente 1 mês antes) e não obtiveram integração dos mesmos e 1 (25%) realizou o procedimento após o tratamento com RT. O tempo após a RT para a

ocorrência da ORN foi avaliado em 72 prontuários. O tempo médio foi de 18,5 meses, variando de 1 a 124 meses (±29 meses; mediana de 9 meses).

De todos os pacientes avaliados, a mandíbula foi acometida pela ORN em 86 pacientes (87,7%) sendo que destes, em 81 (94,2%) a ORN encontrava-se na região posterior e em 5 (5,8%) na região anterior. A maxila foi acometida pela ORN em 9 pacientes (9,2%) e destes, 8 (88,9%) estavam região posterior e 1 (11,1%) em região anterior. Apenas 3 pacientes (3,1%) desenvolveram ORN simultaneamente em maxila e em mandíbula, um deles com histórico de uso de BF (Figura 5.1).

Figura 5.1 – Regiões acometidas pela ORN nos 98 pacientes avaliados




A classificação da ORN foi realizada em 97 pacientes, 16 pacientes (16,5%) apresentavam clinicamente no Estágio I, 51 (52,6%) no Estágio II e 30 (30,9%) no Estágio III. No prontuário do paciente que não foi computado, não haviam informações suficientes sobre a ORN para que pudéssemos realizar a classificação.

### 5.4.3 Características radiográficas

As características radiográficas foram avaliadas em 79 pacientes. Alguns casos de ORN apresentaram mais de um achado radiográfico como: a maioria

possuía osteólise irregular (62 pacientes - 78,5%), 17 (21,5%) apresentavam imagem sugestiva de sequestro ósseo, 11 (13,9%) apresentavam imagem sugestiva de fratura patológica e 7 (8,9%) esclerose óssea reacional. Os pacientes não incluídos na avaliação destes dados não possuíam a descrição de imagens radiográficas no prontuário, portanto, não sendo possível a avaliação dos exames e não foi possível realizar sua descrição.

### 5.4.4 Tratamento da ORN

Dos 98 pacientes, 4 (4,1%) não tinham informações sobre o tipo de tratamento realizado. Desta forma, 40 pacientes (40,8%) receberam tratamentos isolados, 28 (70%) passaram por algum tipo de cirurgia e 12 (30%) por algum tipo de tratamento não cirúrgico. 54 pacientes (55,1%) receberam tratamentos combinados (cirúrgico e não cirúrgico). Apenas 8 pacientes (8,2%) foram submetidos a OHB em outras instituições antes de receberem tratamento no Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center. Estes pacientes realizaram outros tratamentos para a ORN estabelecidos como protocolo pelo nosso Departamento. Destes pacientes, haviam informações disponíveis de apenas 4 em relação a quantidade de sessões realizadas. Um paciente (25,0%) realizou 20 sessões de OHB, um (25,0%) 28 sessões, um (25,0%) 30 sessões e um (25,0%) 8 sessões do tratamento.

Em relação ao tratamento cirúrgico, dos 28 pacientes, 22 (78,6%) realizaram debridamento ósseo e destes, 15 tiveram a resolução completa da ORN, 1 (3,6%) realizou cirurgia radical, sem evidências de ORN, 5 (17,8%) realizaram a combinação de debridamento ósseo e após procedimento ser mal sucedido, realizou-se a cirurgia radical, e somente um paciente não apresenta atualmente ORN. Em relação ao tratamento não cirúrgico, os 12 pacientes utilizaram antibióticos, PT e 2 estão livres da ORN.

Em relação aos pacientes que realizaram tratamentos combinados (cirúrgicos e não cirúrgicos) somaram-se 54 (55,1%), 32 (59,3%) realizaram tratamento com irrigações, antibióticos e debridamento (22 pacientes não

apresentam ORN) e 22 (40,7%) realizaram irrigações, PT e debridamento (8 pacientes não apresentam ORN) (Tabela 5.3 e 5.4).

Tabela 5.3 – Dados sobre o tratamento da ORN dos 40 pacientes que realizaram tratamento apenas cirúrgico ou não cirúrgico, isoladamente e resultado final da ORN

| Tratamento Cirúrgico | | | | Tratamento não Cirúrgico | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | ORN[1] | | N | % | ORN |
| **Debridamento** | 22 | 55 | 7 Sim<br>15 Não | **Antibiótico/PT[2]** | 12 | 30 | 10 Sim<br>2 Não |
| **Radical** | 1 | 2,5 | 1 Não | | | | |
| **Debridamento/Radical** | 5 | 12,5 | 4 Sim<br>1 Não | | | | |

[1]ORN: osteorradionecrose, [2]PT: pentoxifilina e tocoferol

Tabela 5.4 – Dados sobre o tratamento dos 54 pacientes que realizaram combinação de tratamento cirúrgico e não cirúrgico e resultado final da ORN

| Tratamento | N | % | ORN[1] |
|---|---|---|---|
| **Irrigação/antibiótico/debridamento** | 32 | 59,3 | 10 Sim<br>22 Não |
| **Irrigação/PT[2]/debridamento** | 22 | 40,7 | 14 Sim<br>8 Não |

[1]ORN: osteorradionecrose, [2]PT: pentoxifilina e tocoferol

### 5.4.5 Follow-up e última informação

O tempo médio de follow up dos pacientes foi de 38,2 meses, variou de 1 mês a 112 meses (±30,4; mediana de 30 meses). Dos 98 pacientes, 51 (52%) tiveram a resolução completa da ORN e em 47 (48%) o problema ainda persistia. Destes últimos, 24 (51,1%) estavam sem queixas, 16 (34,0%) com alguma sintomatologia e 7 (14,9%) estavam com a ORN, porém sem seguimento no Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center.

Em relação à última informação coletada sobre os pacientes, 71 pacientes (72,4%) estavam vivos. Destes, 42 (59,2%) sem evidências de ORN e 29 (40,8%)

em seguimento devido ao problema. Foram a óbito 27 pacientes (27,6%), 9 (33,3%) sem ORN e 18 (66,7%) com a doença.

## 5.5 Análise comparativa entre Grupo I e II

### 5.5.1 Características clínicas da ORN

Em relação à nutrição, dos 97 pacientes avaliados, o Grupo I possuía 75 (90,4%) com alimentação via oral, 4 (4,8%) com sonda nasoentreal e 4 (4,8%) que estavam com alimentação via gastrostromia. O Grupo II possuía os 14 pacientes (100%) com alimentação por via oral no momento do diagnóstico da ORN. Presença de dor no momento do diagnóstico foi avaliada em 96 pacientes, 71 (73,9%) eram do Grupo I e 14 (100%) do Grupo II. Apenas 11 pacientes (11,5%) negaram qualquer sintomatologia dolorosa e todos os pacientes eram do Grupo I. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p=0,45), (p=0,32) respectivamente.

O tempo para o surgimento da ORN foi avaliado em 72 pacientes, sendo 62 (86,1%) do Grupo I e 10 (13,9%) do Grupo II. Para o Grupo I, o tempo médio foi de 20,3 meses variando de 1 a 124 meses (± 30,7; mediana 11) e para o Grupo II de 7,3 meses variando de 1 a 20 meses (± 6,0; mediana 5 meses) (p=0,36).

Em relação à localização da ORN, o Grupo I teve 76 pacientes (91,6%) que desenvolveram a ORN em mandíbula (71 – 93,4% em região posterior e 5 – 6,6% em região anterior), 5 (6%) em maxila (4 – 80% posterior e 1 - 20% anterior) e 2 (2,4%) em ambas arcadas, ambos desenvolveram a ORN em região posterior. No Grupo II, 10 pacientes (66,7%) desenvolveram a ORN em mandíbula posterior, 4 (26,7%) em maxila posterior e 1 (6,6%) em ambas as arcadas na região posterior. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p=0,35).

A classificação da ORN foi realizada em 97 pacientes, no Grupo I 15 pacientes (18,1%) apresentavam ORN no Estágio I, 41 (49,4%) no Estágio II e 27

(32,5%) no Estágio III. No Grupo II, 1 paciente (7,1%) apresentava ORN no estágio I, 10 (71,4%) no Estágio II e 3 (21,4%) no Estágio III. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p=0,30) (Tabela 5.5).

### 5.5.2 Características radiográficas

As características radiográficas foram avaliadas em 79 pacientes e alguns casos de ORN apresentaram mais de um achado radiográfico. No Grupo I, 54 pacientes (63,6%) possuía osteólise irregular, 14 (16,5%) sequestro ósseo, 10 (11,8%) fratura patológica e 7 (8,1%) esclerose reacional. No Grupo II, 8 pacientes (66,7%) apresentavam osteólise irregular, 3 (25%) sequestro ósseo, 1 (8,3%) fratura patológica e nenhum paciente com esclerose reacional. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p>0,05) (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Dados das características clínicas e radiográficas da ORN dos pacientes do Grupo I e do Grupo II

| Variável | Categoria | N | Grupo I (%) | Grupo II (%) | Total | P[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nutrição** | Oral<br>Nasoenteral<br>Gastrostomia | 97 | 75 (90,4)<br>4 (4,8)<br>4 (4,8) | 14 (100) | 89<br>4<br>4 | 0,45 |
| **Dor** | Sim<br>Não | 96 | 71 (73,9)<br>11 (11,5) | 14 (100) | 85<br>11 | 0,32 |
| **Tempo de aparecimento da ORN[2] (meses)** | Mínimo- máximo<br>Médio<br>Mediana | 72 | 62 (86,1)<br>1 – 124<br>20,3 (± 30,7)<br>11 | 10 (13,9)<br>1 – 20<br>7,3 (± 6,0)<br>5 | 72 | 0,36 |
| **Local** | Mandíbula<br>Maxila<br>Mandíbula/Maxila | 98 | 76 (91,6)<br>5 (6)<br>2 (2,4) | 10 (66,7)<br>4 (26,7)<br>1 (6,6) | 86<br>9<br>3 | 0,35 |
| **Classificação** | Estágio I<br>Estágio II<br>Estágio III | 97 | 15 (18,1)<br>41 (49,4)<br>27 (32,5) | 1 (7,1)<br>10 (71,4)<br>3 (21,4) | 16<br>51<br>30 | 0,30 |
| **Características radiográficas** | Osteólise irregular<br>Sequestro ósseo<br>Fratura patológica<br>Esclerose reacional | 79 | 54 (63,6)<br>14 (16,5)<br>10 (11,8)<br>7 (8,1) | 8 (66,7)<br>3 (25)<br>1 (8,3) | 62<br>17<br>11<br>7 | 0,47<br>0,42<br>0,49<br>0,30 |

[1]p: significativo p<0,05, [2]ORN: osteorradionecrose

### 5.5.3 Tratamento da ORN

Dos 94 pacientes avaliados em relação às informações sobre o tipo de tratamento realizado, no Grupo I 24 pacientes (30,4%) realizaram somente cirurgia, 8 (10,1%) realizaram tratamento não cirúrgico, 27 (34,2%) tratamento combinado de irrigações, antibiótico e debridamento e 20 (25,3%) realizaram irrigações, PT e debridamento. No Grupo II, 4 pacientes (26,7%) realizaram somente cirurgia, 4 (26,7%) realizaram tratamento não cirúrgico, 5 (33,3%) realizaram irrigações, antibiótico e debridamento e 2 (13,3%) realizaram irrigações, PT e debridamento. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p>0,05) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Informações sobre os tratamentos realizados para a ORN nos pacientes do Grupo I e do Grupo II

| Variável | Categoria | N | Grupo I (%) | Grupo II (%) | Total | P[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tratamento isolado** | Cirúrgico | 94 | 24 (30,4) | 4 (26,7) | 28 | 0,16 |
| | Não Cirúrgico | | 8 (10,1) | 4 (26,7) | 12 | 0,36 |
| **Tratamentos combinados** | Irrigações/antibiótico/ debridamento | | 27 (34,2) | 5 (33,3) | 32 | 0,24 |
| | Irrigações/PT[2]/ debridamento | | 20 (25,3) | 2 (13,3) | 22 | 0,41 |

[1]p: significativo p<0,05, [2]PT: pentoxifilina e tocoferol

### 5.5.4 Follow Up

De todos os pacientes avaliados, 45 pacientes (54,2%) do Grupo I e 7 (46,7%) do Grupo II estavam livres da ORN. Estes dados não foram significativos estatisticamente para a comparação entre os grupos (p=0,56), porém, sugerem maior número de pacientes sem ORN no grupo que os pacientes que não usaram BF (Grupo I).

# 6 DISCUSSÃO

ORN é uma das complicações mais relevantes da RT e de acordo com alguns estudos, este problema junto com a recorrência do tumor primário e o desenvolvimento de uma segunda malignidade são as complicações mais temidas entre pacientes sobreviventes de câncer de CP (Thorn et al., 2000; Nabil; Samman, 2012). O risco de desenvolvimento da ORN está relacionado à ação da RT nos tecidos e também à saúde oral dos pacientes. Durante a irradiação, o dano acontece em nível de DNA e as lesões celulares podem ocorrer em variados graus de intensidade (Marx; Johnson, 1987). Estudos comprovam que os tecidos irradiados sofrem hipovascularidade, hipóxia e hipocelularidade, o que dificulta a tentativa de regeneração tecidual local. Existem evidências de diminuição do turnover ósseo devido à supressão seletiva de osteoclastos e a morte de osteócitos, facilitando, assim, a ocorrência da necrose óssea (Thorn et al., 2000). No presente estudo foram avaliados 98 pacientes tratados no Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center em um período de 10 anos (2004 – 2014) com diagnóstico de ORN. Não foi possível estabelecer a incidência desta complicação e nem os fatores de risco em nossa Instituição, por não saber o número exato de pacientes irradiados em região de CP no período, além do fato que 50 pacientes haviam sido irradiados em outras Instituições e vieram ao A.C. Camargo Cancer Center para tratamento da ORN. Este dado também nos induz a afirmar uma realidade dos Hospitais em que o serviço de odontologia não é oferecido e os pacientes ficam sem suporte deste tipo de atendimento, isso os faz migrar para outros serviços a fim de buscar tratamento para sua doença.

Vários fatores estão associados ao risco aumentado de ORN e incluem localização do tumor, estágio, (Kluth et al., 1988; Curi; Dib, 1997; Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003), invasão ou a proximidade do tumor ao osso (Murray et al., 1980; Beumer et al., 1983; Kluth et al., 1988; Curi; Dib, 1997; Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003). Thorn et al. (2000) analisaram dados sobre o tumor de 80 pacientes com ORN, 75 (93,7%) apresentavam diagnóstico de CEC, 4 (5%) metástase cervical de primário oculto e um (1,3%) CAC. Em nosso estudo, a maioria dos casos (76,5%) também tinha CEC, metástase cervical de primário oculto (5,1%) e CAC (1%). Além disso, nossos pacientes tiveram outros tipos de tumor citados nos

resultados. Na revisão realizada por Nabil e Samman (2012), foram selecionados 18 artigos que relataram o tipo de tumor em pacientes que realizaram RT em região de CP e indicou que pacientes com cânceres em cavidade oral, especialmente em região de língua, assoalho de boca, rebordo alveolar e região retromolar, tiveram maior risco de desenvolver a ORN após a RT. Em nosso estudo, dos pacientes com ORN, 52% tiveram tumor em boca, 28,6% em orofaringe, 10,2% em nasofaringe, 6,1% em laringe, 2,1% em pele da região nasal e 1% em região cerebral (irradiado crânio total), o que pode sugerir predileção para o aparecimento da ORN em pacientes que tenham tumores de boca. Este achado está de acordo com o estudo de Chen et al., (2016) em que a incidência de ORN foi maior nos pacientes com tumores de boca, já que estes locais incluem a mandíbula no campo de irradiação. Os autores ainda concluíram que estes pacientes tiveram 2,5 vezes maior risco de desenvolver ORN que outros. A avaliação destes dados deve ser revisada com cautela, pois a alta incidência de CEC na população em geral pode alterar o resultado e indicar maior ocorrência de ORN nos pacientes com CEC.

O tipo de RT (Murray et al., 1980; Beumer et al., 1983; Marx, 1983; Marx; Johnson, 1987), a dose de irradiação (Beumer et al., 1983; Epstein et al., 1987b; Curi; Dib, 1997; Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003; Goldwaser et al., 2007) e o tratamento com QT (Marx; Johnson, 1987; Reuther et al., 2003) são fatores que podem causar a ORN. Estudos atuais demonstraram menor incidência da ORN devido às novas modalidades de tratamentos de RT como IMRT, na qual a irradiação é mais precisamente direcionada aos tecidos-alvos do que as técnicas convencionais, sendo liberadas altas doses no tumor, com os tecidos sadios poupados e favorecendo menores índices de efeitos adversos (Puri et al., 2005; Studer et al., 2006; Nabil; Samman, 2012). No presente estudo, dos 64 pacientes avaliados sobre a modalidade terapêutica realizada, 29 realizaram RT 2D, 20 RT 3D, 14 IMRT e apenas 1 BT. Considerando que os dados foram coletados a partir de 2004, alguns pacientes ainda realizavam tratamento com modalidades mais antigas e que apresentavam efeitos colaterais maiores sobre os tecidos.

A maioria dos autores concorda que quanto maior a dose de irradiação, maior é o risco de desenvolvimento de ORN (Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003; Chang et al., 2007). No entanto, Lee et al. (2009) em uma análise multivariada, indicaram que uma dose convencional de mais de 5400cGy era suficiente para o desenvolvimento da ORN. Thorn et al. (2000) constataram que 2,5% dos pacientes

irradiados desenvolveram a ORN com doses abaixo de 5000 cGy. Contrariando a literatura, os dados apresentados em nosso estudo mostram que mesmo em doses menores de irradiação, a porcentagem de ocorrência de ORN foi elevada. Em nosso estudo 17,3% dos pacientes tiveram essa mesma característica, o que difere do resultado encontrado por Thorn et al. (2000). Em relação à dose de radiação no pós-cirúrgico, estes mesmos autores demonstram que os pacientes que tiveram a ORN receberam tratamento de 6000 a 6800cGy o que se assemelha aos nossos achados em que a média de dose de irradiação foi de 5942cGy. Apenas um paciente realizou tratamento com BT no estudo desses autores (1,3%), dado este igual ao do nosso estudo (1%). A BT é relatada como uma modalidade da RT com maior risco de desenvolver ORN, pois devido à proximidade da fonte ao osso, a dose de irradiação absorvida é aumentada (Murray et al., 1980; Store et al., 2001), porém, poucos pacientes são submetidos atualmente à esta modalidade de tratamento, o que poderia indicar a baixa incidência de ORN nestes pacientes.

Os BF são medicamentos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas como osteoporose, metástases e outras lesões ósseas (Aapro 2007; Bhuyan et al., 2013). Estes medicamentos podem reduzir problemas como a hipercalcemia, fratura patológica, compressão da medula espinhal, dor nos ossos e em alguns casos pode diminuir a necessidade de cirurgia ou irradiação dos tumores, portanto são amplamente utilizados (Lipton et al., 2000; Berenson et al., 2001; Smith, et al., 2005). Os vários tipos de BFs, aprovados para uso clínico, se diferem basicamente por alterações estruturais em sua cadeia lateral, denominada R-2. Eles podem ser divididos em dois subgrupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio na cadeia R-2, sendo que a sua presença claramente aumenta a potência da droga, ou seja, a eficiência na inibição da reabsorção óssea (Goytia et al., 2009). Podem ser utilizados por via oral ou via venosa de acordo com o tipo de mecanismo de ação e a potência da droga. A administração IV é cada vez mais o tratamento de escolha, pois são pouco absorvidos pelo trato gastrintestinal e cerca de apenas 20 a 50% ligam-se ao osso (Mcclung, 2006; Mattheos et al., 2013).

Dados sobre o desenvolvimento de necrose óssea em pacientes que realizaram RT e usaram BF são ainda escassos na literatura. No presente estudo, dos 98 pacientes analisados, 15 (15,3%) utilizaram BF para tratamento de diversas doenças como MM, osteopenia/osteoporose, metástases ósseas e inclusive para o tratamento da própria ORN. Os estudos publicados que combinam o uso de BF e RT

foram realizados em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama, de próstata e lesões causadas pelo MM e o campo onde ocorre a irradiação é geralmente onde está localizado o tumor de base ou as metástases (Kluth et al., 1988; Hoskin et al., 2003; Algur et al., 2005; Ural et al., 2006; Walter et al., 2007; Bagan et al., 2009; Bhuyan et al., 2013). Em nosso estudo, os pacientes foram irradiados em região de CP e uma pequena parcela deles utilizou BF devido a lesões e doenças que acometiam outras regiões do corpo. Da nossa amostra, 7 pacientes utilizaram BF para osteoporose/osteopenia (entre 5040cGy e 7000cGy), 5 pacientes para metástases (entre 3000cGy e 7000cGy), 2 para MM (um recebeu 5000cGy e o outro não conseguimos ter acesso à quantidade de dose de irradiação recebida no tratamento do tumor) e 1 para controle de ORN (7000cGy). Com base nestes resultados em que alguns pacientes receberam doses muito altas de irradiação e alguns com doses menores, não sabemos em quais pacientes a ORN se desenvolveu pela dose elevada ou se houve sinergismo pelo uso de BF nos que receberam doses menores.

No presente estudo 15 pacientes usaram BF, destes 5 fizeram o uso do BF pré RT, 7 pós e 3 não foi possível esta informação. Dos que fizeram o uso do BF pré RT, apenas 1 está livre da ORN e dos que fizeram o uso após o tratamento com RT, 5 (71,4%) estão sem a ORN. Alguns estudos avaliaram o sinergismo da droga no tratamento do câncer, mas nenhum faz a avaliação desta droga e a ocorrência da ORN (Rosen et al., 2003; Hoskin et al., 2003; Oades et al., 2003; Algur et al., 2005). Em nosso estudo, todos os pacientes foram irradiados, porém, esta associação do uso dos BF em 15 pacientes deixa dúvidas em relação à necrose ser de origem radioterápica ou pelo uso da medicação. Os resultados constataram que houve menor tempo para o surgimento da ORN nos pacientes que receberam BF (1 mês a 20 meses; média 7,3 meses) o que difere dos dados encontrados nos pacientes que não utilizaram BF (1 mês a 124 meses; média de 20,2 meses). Estes dados não foram estatisticamente significativos (p=0,36), porém sugere uma ocorrência precoce de ORN neste grupo de pacientes. Estes pacientes não podem ser classificados de acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) como tendo ONMB já que receberam irradiação local, portanto, todos foram classificados como tendo ORN.

Estado de saúde bucal (Murray et al., 1980; Kluth et al., 1988) e avaliação odontológica prévia aos tratamentos oncológicos (Moura et al., 2003; Puri et al.,

2005; Studer et al., 2006; Ben-David et al., 2007; Ahmed et al., 2009) são fatores que podem prevenir ou diminuir a incidência de ORN. Nabil e Samman (2012) em sua revisão sistemática verificaram 18 estudos (2338 pacientes) que relataram avaliação odontológica previamente à RT e somente 2,2% desenvolveram ORN. Nosso estudo foi direcionado para a população com a doença já estabelecida e a maioria dos pacientes seguiu o protocolo do Hospital que realiza a avaliação odontológica previamente ao tratamento oncológico, portanto, não houve como calcular a incidência dos que desenvolveram ORN. Dos 48 pacientes que trataram o câncer no A.C. Camargo Cancer Center e que desenvolveram ORN, 37 pacientes (77,1%) tiveram a avaliação prévia e destes, 33 pacientes (89,2%) realizaram todo o tratamento solicitado.

Achados na literatura confirmam que a maioria dos casos de ORN, 70 a 90%, ocorreu nos 3 primeiros anos após o término da RT (Thorn et al., 2000; Notani et al., 2003). Marx e Johnson (1987) observaram que as apresentações espontâneas de ORN ocorreram entre 6 meses e 2 anos após a RT, já que o risco de desenvolvimento de trauma induzido pela ORN é duradouro. Relatos na literatura revelam a ocorrência de ORN até 10 anos depois do tratamento (Thorn et al., 2000, Rocha et al., 2008). O presente estudo como o de Reuther et al. (2003) encontraram menor tempo para o surgimento da ORN, sendo 18,5 meses em media (variando de 1 a 124 meses) e 13 meses em média (variando de 2 a 122 meses), respectivamente. Estudos prospectivos devem ser realizados para que se possam avaliar possíveis fatores causais que justificassem o menor tempo para o aparecimento da ORN.

O estudo de Bagan et al. (2009) fez uma comparação sobre características particulares da ONMB e da ORN e não encontrou diferenças nos locais onde ambas ocorreram. Em nosso estudo, a mandíbula foi acometida pela ORN em 91,6% dos pacientes do Grupo I e em 66,7% do Grupo II e a maxila em 6% do Grupo I e 26,7% no Grupo II. Este dado difere do estudo acima e isso pode ser devido a um agravante da combinação do BF e RT. Na revisão realizada por Nabil e Samman (2012) 7 estudos foram avaliados para este dado (775 pacientes) e dos 15 pacientes (1,9%) que desenvolveram ORN, todos acometiam mandíbula. Segundo os autores, este achado condiz com a ausência de estudos de câncer em nasofaringe e em região sinusal. Essa predileção pelo aparecimento de ORN em mandíbula se deve à diferença no suprimento sanguíneo devido à densidade e na estrutura anatômica

entre a mandíbula e maxila (Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003; Mendenhall, 2004; Mumyakmaz et al., 2005). Porém, outros autores sugerem que a mandíbula geralmente está incluída mais frequentemente no campo de irradiação dos tumores de cabeça e pescoço (Curi; Dib, 1997; Lambade et al., 2013). Quando a necrose induzida por irradiação acomete a mandíbula, as regiões mais afetadas são as de pré-molares, molares e região retromolar (Curi; Dib, 1997; Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003). Bagan et al. (2009) também encontraram que o número de áreas atingidas pela ONMB (1,8 em média) foi maior do que a encontrada na ORN (1,2 em média). Em nosso estudo, o percentual de pacientes que desenvolveram a necrose em ambas as arcadas foi 2,4% do Grupo I e 6,6% do Grupo II.

Os fatores causadores da ORN são variados e a maioria dos pacientes relata algum procedimento cirúrgico prévio em região de necrose (Marx; Johnson, 1987; Thorn et al., 2000). Exodontias estão relacionadas com a alta incidência da ORN. Sendo assim, pacientes edêntulos apresentam menor risco. No estudo de Bagan et al. (2009), as extrações dentárias foram os fatores causadores mais comuns em ONMB e em grande parte dos pacientes de ORN não foram encontrados fatores, ou seja, a ocorrência foi espontânea. No estudo de Thorn et al. (2000), que analisou somente pacientes com ORN, os fatores causadores foram extrações dentárias após a irradiação (44 – 55%), cirurgias de tumor (11 – 14%), trauma por prótese (2 – 2,%) e em 23 pacientes (29%) a ORN desenvolveu-se espontaneamente. Beumer et al. (1983) verificaram que a doença periodontal foi o fator predisponente para o acontecimento da ORN, baseados na teoria de que dentes comprometidos periodontalmente são os mais propensos a serem extraídos.

Em nosso estudo nenhum paciente desenvolveu ORN espontaneamente. Os fatores causadores encontrados foram semelhantes aos dos estudos citados anteriormente, e na maioria dos pacientes, incluíram extrações dentárias, cirurgia para ressecção tumoral/reconstruções e doença periodontal, 27,6%, 21,8%, 16,1%, respectivamente. Cirurgias de resgate de tumor, lesões periapicais, colocação de IOI, trauma por prótese, enucleação cística pré RT, raiz residual pré RT e biópsia foram outros fatores. Dos pacientes que fizeram cirurgia para a colocação de IOI, a maioria realizou o procedimento antes da RT (aproximadamente 1 mês antes) e não obtiveram integração dos mesmos e um paciente realizou o procedimento após o tratamento com RT, obtendo o mesmo resultado dos que realizaram anteriormente. Portanto, devido aos achados neste estudo, enfatizamos a necessidade de uma

avaliação odontológica minuciosa previamente ao tratamento radioterápico e evitar intervenções em cavidade oral que possam aumentar o risco de desenvolvimento da ORN. Planos de tratamentos adequados e minuciosamente realizados podem ajudar a diminuir os riscos. Deve-se estar atento a uma boa avaliação bucal, realizando-se o odontograma completo com avaliações da condição bucal como um todo, da condição periodontal, higiene, restaurações e avaliação de exames radiográficos para excluir qualquer doenças periodontais, endodônticas, lesões ósseas ou cáries que estejam ocultas. Quando realizado todo o tratamento idealizado, o paciente então estará apto a iniciar o tratamento oncológico com menores chances de desenvolver problemas odontológicos durante e após a RT.

Os pacientes que são submetidos a grandes intervenções cirúrgicas previamente à RT, incluindo ressecções ósseas ou osteotomias, apresentam maior incidência de ORN (Murray et al., 1980; Kluth et al., 1988; Marx; Johnson, 1987; Thorn et al., 2000; Reuther et al., 2003; Lee et al., 2009; Nabil; Samman, 2012). Marx e Johnson (1987), encontraram que dos 536 pacientes com ORN, em 48 (9%) deles a necrose óssea estava diretamente relacionado à cirurgia do tumor, realizada antes da irradiação, e Thorn et al. (2000) observaram que em 8 pacientes (10%), a ORN também foi iniciada por procedimentos como a cirurgia de remoção tumoral (mandibulotomia e/ou mandibulectomia). No presente estudo, 19 pacientes (21,8%) tiveram a ORN devido a cirurgia para ressecção tumoral/reconstruções, esta incidência foi o dobro dos dados acima. Chen et al. (2016) avaliaram somente pacientes que foram submetidos ao IMRT e descobriram que os que foram tratados com mandibulectomia tinham risco maior de 4 vezes de desenvolver ORN quando comparados com aqueles sem intervenção mandibular, porém, não há como avaliar este risco em nossos dados.

A ORN pode apresentar alguns sinais e sintomas como dor, impactação alimentar, fístulas cutâneas, alterações na alimentação, odor fétido, sequestros ósseos, trismo e fratura patológica, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes (Marx, 1983; Thorn et al., 2000). Devido às diversas apresentações clínicas da ORN, foi estabelecida uma classificação em 3 estágios para facilitar a escolha do tratamento. No Estágio I classificam-se casos com pequena ulceração tecidual e exposição óssea, cujo tratamento geralmente é somente irrigações com clorexidina e acompanhamento. No Estágio II, envolve osso medular ou quando o tratamento anterior não foi resolutivo. Neste caso, deve-se realizar debridamentos e remoção de

sequestros ósseos. No estágio III, são os pacientes que têm o envolvimento ósseo difuso ou fratura patológica, fístulas orocutâneas e que não responderam ao tratamento do estágio anterior e preconizam-se ressecções ósseas com reconstruções quando possíveis (Moura et al., 2003). Em nosso estudo, a classificação da ORN foi realizada em 97 pacientes e 16 pacientes (16,5%) apresentavam clinicamente o Estágio I, 51 (52,6%) o Estágio II e 30 (30,9%) o Estágio III. Quando separados por grupos, a maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentavam ORN no Estágio II (Grupo I 49,4% e Grupo II 71,4%), em seguida no Estágio III (Grupo I 32,5% e Grupo II 21,4%) e o Estágio I foi o que teve menor número de ORN classificada (Grupo I 18,1% e Grupo II 7,1%) o que pode sugerir que não há diferenças nas apresentações clínicas e no grau de acometimento da ORN quando comparados os pacientes que utilizara o BF e os que não o utilizaram.

Quando comparados os grupos em nosso estudo, as características radiográficas do Grupo I mostravam que 63,6% dos pacientes apresentavam osteólise irregular, 16,5% sequestro ósseo, 11,8% fratura patológica e 8,1% esclerose reacional e no Grupo II, 66,7% apresentavam osteólise irregular, 25% sequestro ósseo e 8,3% fratura patológica. No estudo de Bagan et al. (2009) as fraturas patológicas foram encontradas em 20% dos pacientes com ORN e 1,8% dos pacientes com ONMB. Em nosso estudo, não houve diferenças significantes em relação à presença de fratura quando comparados Grupo I e Grupo II, porém, não podemos comparar estes resultados com os encontrados pelos referidos autores, pois todos os nossos pacientes foram classificados como tendo ORN e não se sabe se os pacientes do Grupo II tiveram uma modificação no comportamento da ORN devido ao uso de BF.

Os tratamentos para a ORN incluíram antibióticos, PT, ultrassom, debridamentos e cirurgias radicais. Os pacientes que realizaram OHB receberam esta modalidade de tratamento em outras Instituições previamente ao tratamento no Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center. Em nosso estudo, 8 pacientes (8,2%) realizaram o tratamento com OHB e apenas um paciente (1%) submetido ao ultrassom. Estudos recentes indicam que estes tratamentos não são eficazes visto que a ORN tem uma condição progressiva e a exposição óssea não tem tendência à resolução (Chen et al., 2016). D’Souza et al. (2014) encontraram resultados satisfatórios em que dos 19 pacientes tratados com OHB, 7 tiveram a

resolução com a terapia conservadora. Relataram ainda a importância da prescrição da PT + doxiciclina e acompanhamento dos pacientes já que 51% dos pacientes que não utilizaram as medicações como tentativa de controle necessitaram de ressecções e microcirurgias de reconstrução, enquanto que apenas 25% dos pacientes que utilizaram a medicação como tratamento inicial tiveram que ser submetidos a tratamentos invasivos.

Uma nova modalidade de tratamento tem sido estudada e sugerida para controle e tratamento da ORN que é a combinação de PT e clodronato (Maier et al., 2000; Delanian; Lefaix, 2004; Annane et al., 2004; Delanian et al., 2005; D'Souza et al., 2014). O uso da PT tem sido muito difundido e estudos com animais comprovam que nenhum desses medicamentos isolados poderia reverter o quadro da ORN, por isso a sua utilização combinada é importante (Teng; Futran, 2005). Em um ensaio clínico de fase II, Delanian et al. (2011) analisaram 54 pacientes com ORN e mostraram que a mucosa afetada e a exposição óssea foram resolvidas em 18 pacientes que utilizaram PT. Após um período médio de 6 meses houve diminuição nas exposições ósseas e 16 pacientes (88,9%) apresentaram resolução completa em 30 meses. Estes pacientes utilizavam 400mg de pentoxifilina duas vezes ao dia, 500 unidades internacionais (UI) de vitamina E (tocoferol) duas vezes ao dia (1000UI/dia) e 1600mg de clodronato uma vez por dia, durante 5 dias na semana (segunda à sexta-feira). Aos fins de semana, os medicamentos eram alternados com prednisona 20mg e ciprofloxacina 1000mg (sábado e domingo). Porém, nossos dados não ao encontro a essa resposta clínica, pois, dos pacientes que realizaram somente tratamento com antibióticos e PT (10,1% do Grupo I e 26,7% do Grupo II), apenas 16,7% (2 pacientes: um do Grupo I e outro do Grupo II) estavam sem ORN no momento da coleta de dados, tendo utilizado o mesmo protocolo citado acima, exceto pelo uso do clodronato. Não se pode estabelecer por quanto tempo foi utilizada a medicação para sabermos a quantidade de meses necessários para que ocorresse o início da resolução da exposição óssea.

A porcentagem de pacientes que realizaram somente cirurgia como tratamento da ORN foi de 30,4% do Grupo I e de 26,7% do Grupo II. Com relação ao tratamento combinado de irrigações, antibiótico e debridamento, 34,2% eram do Grupo I e 33,3% do Grupo II. No Grupo I, 25,3% realizaram irrigações, PT e debridamento e no Grupo II, 13,3%. Observa-se que em relação aos tratamentos cirúrgicos isolados e tratamentos com irrigações, antibióticos e debridamentos não

houve diferenças de indicações para os grupos. Porém, quando se trata de tratamento com irrigações, uso de PT e debridamentos, o Grupo I foi submetido a este tratamento com maior frequência que o Grupo II, o que pode sugerir que pacientes que utilizaram BF e que foram irradiados são submetidos a tratamentos que não usem PT. Isso nos leva a pensar que a ORN destes pacientes são mais agressivas e oferecem resistências a tratamentos conservadores. A ORN e a ONMB têm uma aparência clínica muito semelhante, porém, segundo Hansen et al. (2006) existem algumas diferenças histopatológicas entre ambas: a ORN parece ser mais homogênea e a necrose ser mais extensa e a ONMB tem uma aparência desigual, onde múltiplas áreas de necrose se misturam. No estudo de Bast et al. (2013), 26 pacientes foram avaliados entre 2005 e 2010 e os autores compararam a eficácia do tratamento nos pacientes com ONMB e com ORN. Os autores relataram que a ONMB causada pelos BF é mais complicada de se tratar que a ORN quando tratados com o mesmo protocolo de antibióticos a longo prazo e debridamentos ósseos. Mais de 80% dos pacientes que tinham ORN estavam totalmente recuperados e 50% dos pacientes com ONMB. Os autores atribuíram a dificuldade de tratamento para a ONMB pelo osso ser sistemicamente afetado interrompendo a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos. Outros estudos encontraram dados semelhantes a estes (Abu-Id et al., 2006; Almazrooa; Woo, 2009; Bagan et al., 2009).

A maioria dos pacientes que foram submetidos somente ao tratamento cirúrgico está sem ORN (17 – 60,7%). Os pacientes submetidos a tratamentos combinados (cirúrgico e não cirúrgico) foram divididos em dois subgrupos: 32 realizaram tratamentos com irrigações, antibióticos e debridamentos e destes, 22 (68,8%) apresentaram resolução da ORN, e 22 pacientes realizaram irrigações, PT e debridamento, sendo que 8 (36,4%) não apresentavam ORN no momento do acompanhamento. Sendo assim, nosso estudo sugere que os tratamentos mais eficazes foram o cirúrgico isolado ou a associação de irrigações, antibióticos e debridamentos. Temos que levar em consideração o fato de o tratamento com a PT é duradouro e os resultados são observados através de melhora das queixas dos pacientes, de avaliações clínicas e acompanhamentos radiográficos, desse modo, muitos dos nossos pacientes ainda estão em tratamento com a PT e podem não apresentar resolução total da ORN, porém, alguns já apresentam melhora no quadro evolutivo da necrose. Estudos futuros devem ser realizados para avaliar, de forma

prospectiva, a evolução destes pacientes com análises isoladas sobre os vários fatores de risco para o desenvolvimento da ORN e também se há relação entre suas características, apresentações clínicas, tratamentos realizados e suas resoluções, visando a melhor qualidade de vida destes pacientes.

Dos 37 pacientes que realizaram avaliações odontológicas prévias, 19 (51,4%) estavam livres da ORN até o momento do último acompanhamento. Como os pacientes passaram por avaliações de prevenção e mesmo assim desenvolveram a ORN, esse resultado pode ser devido à quantidade de dose que o paciente recebeu ou estar associado a algum fator causador. Porém, mesmo desenvolvendo a ORN, mais da metade dos pacientes tiveram a resolução completa da necrose, o que sugere que a ORN foi menos agressiva. Dos 15 pacientes que utilizaram BF, apenas 7 (46,7%) estavam livres da ORN no momento da última avaliação, diferindo pouco do resultado obtido no grupo de pacientes que não utilizaram BF (45 pacientes livres da ORN - 54,2%). Estes dados não foram estatisticamente significativos para a comparação entre os grupos (p=0,56), porém, sugerem maior número de pacientes sem ORN no Grupo I. Não existem relatos na literatura sobre estes achados, sendo este estudo o primeiro a abordar este tema.

O risco de desenvolver a necrose após a RT é duradouro, sendo essencial um longo período de acompanhamento. Nabil e Samman (2012), sugeriram uma média de seguimento de 3 a 5 anos, mas enfatizam que o desejável é maior tempo de seguimento, mesmo sabendo que talvez isso não seja possível devido à limitação imposta pela taxa de sobrevivência de pacientes com câncer de CP. O tempo médio de seguimento dos nossos pacientes foi de 38,2 meses (variou de 1 mês a 112 meses). Muitos pacientes perdem o seguimento quando retornam à sua cidade de origem e mantém o acompanhamento com outros profissionais. Alguns não retornam quando estão livres da necrose e outros ainda por apresentarem segundo tumor primário e/ou recidivas, e a necessidade de reiniciar o tratamento oncológico. A última informação coletada sobre os pacientes mostrou que 71 (72,4%) estavam vivos. Destes, 42 (59,2%) sem ORN e 29 (40,8%) em seguimento devido ao problema.

# 7 CONCLUSÕES

- A região posterior da mandíbula foi a mais acometida pela ORN e a maioria dos casos foi classificada como Estágio II (52,6%). Apresentação radiográfica mais frequente foi de uma área osteolítica irregular.
- A ORN se desenvolveu em média mais precocemente no Grupo II (7,3 meses) quando comparado com Grupo I (20,3 meses).
- Procedimentos cirúrgicos realizados após a RT (exodontias) foram os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da ORN.
- A maioria dos pacientes (52%) teve a ORN solucionada e mais da metade deste total eram pacientes do Grupo I.

# REFERÊNCIAS[1]

Aapro MS. Management of bisphosphonate treatment in clinical practice. Semin Oncol. 2007 Dec;34(6 Suppl 4):S28-32.

Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J, Kreusch T. [Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2006 Mar;10(2):73-81. Review. German.

Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. Med Dosim. 2009 Fall;34(3):217-24. doi: 10.1016/j.meddos.2008.08.008. Epub 2008 Oct 1.

Al-Nawas B, Duschner H, Grötz KA. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Aug;62(8):1045.

Algur E, Macklis RM, Häfeli UO. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Feb 1;61(2):535-42.

Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. J Am Dent Assoc. 2009 Jul;140(7):864-75. Review.

Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. J Clin Oncol. 2004 Dec 15;22(24):4893-900. Epub 2004 Nov 1.

Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Feb;62(2):125-6.

Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Dec 1;14(12):e616-9.

[1] De acordo com Estilo Vancouver.

Bast F, Groß A, Hecht L, Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. Contemp Oncol (Pozn). 2013;17(3):281-5. doi: 10.5114/wo.2013.35275. Epub 2013 Jun 28.

Beadle BM, Liao KP, Chambers MS, Elting LS, Buchholz TA, Kian Ang K, et al. Evaluating the impact of patient, tumor, and treatment characteristics on the development of jaw complications in patients treated for oral cancers: a SEER-Medicare analysis. Head Neck. 2013 Nov;35(11):1599-605. doi: 10.1002/hed.23205. Epub 2012 Nov 14.

Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun 1;68(2):396-402. Epub 2007 Feb 22.

Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat Rev Cancer. 2006 Sep;6(9):702-13. Review.

Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer. 2001 Apr 1;91(7):1191-200. Erratum in: Cancer 2001 May 15;91(10):1956. PubMed PMID: 11283917.

Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. Head Neck Surg. 1983; 5: 514-521.

Bhuyan R, Bhuyan S, Panigrahi RG, Panigrahi A. Bisphosphonate-induced osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Pathol. 2013 Sep;17(3):460-2. doi: 10.4103/0973-029X.125221.

Brady BA, Leid JG, Costerton JW, et al. Osteomyelitis: clinical overview and mechanisms of infection persistence. Clin Microbiol Newslett. 2006 May;28(9):65-72. Doi:10.1016/j.clinmicnews.2006.04.001.

Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? Head Neck. 2007 Jun;29(6):528-36.

Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. Head Neck. 2016 May;38(5):762-8. doi: 10.1002/hed.23949. Epub 2015 Jun 20.

Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. J Oral Maxillofac Surg. 1997 Mar;55(3):275-81.

Costantino PD, Friedman CD, Steinberg MJ. Irradiated bone and its management. Otolaryngol Clin North Am. 1995 Oct;28(5):1021-38. Review.

Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. J Oral Maxillofac Surg. 1997 Jun;55(6):540-4; discussion 545-6.

Danielsson D, Brehwens K, Halle M, Marczyk M, Sollazzo A, Polanska J, et al. Influence of genetic background and oxidative stress response on risk of mandibular osteoradionecrosis after radiotherapy of head and neck cancer. Head Neck. 2016 Mar;38(3):387-93. doi: 10.1002/hed.23903. Epub 2015 May 26.

Dedivitis RA, Guimarães AV, Souza Jr. JAL. Manual de cirurgia de cabeça e pescoço. São Paulo: Frôntis Editorial; 1999.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. 2004 Nov;73(2):119-31. Review.

Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. Head Neck. 2005 Feb;27(2):114-23.

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 1;80(3):832-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029. Epub 2010 Jul 16.

D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the

mandible: experience from a regional head and neck unit. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;52(4):356-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.003. Epub 2014 Jan 28.

Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. J Oral Maxillofac Surg. 1987b Feb;45(2):104-10.

Ewing J: Radiation osteitis. Acta Radio1 6:339, 1926.

Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. Int J Cancer. 1989 Jun 15;43(6):992-1000.

Glanzmann C, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. Radiother Oncol. 1995 Aug;36(2):94-100. PubMed PMID: 7501817. Goldwaser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65: 2311-6.

Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. Bisphosphonates and osteonecrosis: potential treatment or serious complication? Orthop Clin North Am. 2009 Apr;40(2):223-34.

Grötz KA, Wüstenberg P, Kohnen R, Al-Nawas B, Henneicke-von Zepelin HH, Bockisch A, et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutine in patients with head a]]]]]nd neck cancer--a prospective,randomized, placebo-controlled, double-blind study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001 Feb;39(1):34-9.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med. 2006 Mar;35(3):155-60.

Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 1992 Oct;30(5):313-8.

Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. Cancer Treat Rev. 2003 Aug;29(4):321-7. Review.

IARC. International Agency for Research of Cancer. 2012 [citado 27 abr. 2016]. Disponível em http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

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

Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. J Prosthet Dent. 1988 Feb;59(2):194-201.

Krempien R, Huber PE, Harms W, Treiber M, Wannenmacher M, Krempien B. Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improved remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model. Cancer. 2003 Sep 15;98(6):1318-24.

Kofler B, Laban S, Busch CJ, Lörincz B, Knecht R. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Jul;271(7):1861-7. doi: 10.1007/s00405-013-2603-0. Epub 2013 Aug 10. Review.

Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. São Paulo:Âmbito;2002.

Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. Oral Maxillofac Surg. 2013 Dec;17(4):243-9. doi: 10.1007/s10006-012-0363-4. Epub 2012 Sep 28. Review.

Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1084-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.052. Epub 2009 Mar 26.

Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1082-90.

Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. Oral Oncol. 2004 Mar;40(3):304-13.

Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Dec;46(8):653-60. doi: 10.1016/j.bjoms.2008.04.006. Epub 2008 Jun 17.

Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000 Jun;38(3):173-6.
Magrin J, Kowalski LP. Complications of oral cavity and oropharynx cancer surgery. Rev Bras Cir Cab Pescoço. 2003 Aug; 31(2): 45-8.

Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. 1983 May;41(5):283-8.

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987 Oct;64(4):379-90. PubMed PMID: 3477756.

Mattheos N, Caldwell P, Petcu EB, Ivanovski S, Reher P. Dental implant placement with bone augmentation in a patient who received intravenous bisphosphonate treatment for osteoporosis. J Can Dent Assoc. 2013;79:d2.

Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. J Clin Oncol. 2004 Dec 15;22(24):4867-8. Epub 2004 Nov 1.

McCaul JA. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2014 May;26(2):247-52. doi: 10.1016/j.coms.2014.02.002. Review.

McClung M. Bisphosphonates. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug;50(4):735-44.

Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jan 15;7(2):496-508. eCollection 2014.

Moreschi C, CAPPARè P, Meleti M, Vescovi P, Bonanini M, Gherlone EF, et al. Low level laser therapy in non-surgical management of osteoradionecrosis of the jaws. Minerva Stomatol. 2016 Jun;65(3):185-7. Epub 2016 Mar 10.

Moura MDG, Castro WH, Freire ARS. Osteorradionecrose na cavidade oral. Acta Oncol Bras. 2003 Out-Dez; 23 (3):521-25.

Mumyakmaz K, Mumyakmaz F, Altundag K, Altundag O. Incidence of mandibular osteoradionecrosis may be low in head and neck cancer patients treated with concurrent radiation and weekly paclitaxel. Med Hypotheses. 2005;65(5):994-5.

Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980 May;6(5):543-8.

Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Jan;113(1):54-69. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.042. Epub 2012 Feb 3. Review.

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 Dec;14(4):891-901. doi: 10.1007/s12663-015-0762-9. Epub 2015 Mar 10. Review.

Notani K, 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 Mar;25(3):181-6.

Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. J Urol. 2003 Jul;170(1):246-52.

Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. Dent Clin North Am. 2016 Jan;60(1):265-77. doi: 10.1016/j.cden.2015.08.009. Review.

Pappas GC. Bone changes in osteoradionecrosis. A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1969 May;27(5):622-30. Review.

Pitak-Arnnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. Eur J Surg Oncol. 2008 Oct;34(10):1123-34. doi:10.1016/j.ejso.2008.03.014. Epub 2008 May 5. Review.

Puri DR, Chou W, Lee N. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: dosimetric advantages and update of clinical results. Am J Clin Oncol. 2005 Aug;28(4):415-23.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. 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 Jun;32(3):289-95.

Rocha RCA, Lehn CN, Oliveira JX, Marcucci M. Incidência de osteorradionecrose em pacientes com câncer de boca tratados com radioterapia exclusiva ou em associação com cirurgia. Rev Bras Cir Cab Pescoço. 2008 Abr-Jun;37(2):91-94.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21(16):3150-7.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):2-12. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009.

Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. Cancer Treat Rev. 2005;31 Suppl 3:19-25.

Støre G, Granström G. Osteoradionecrosis of the mandible: a microradiographic study of cortical bone. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1999 Sep;33(3):307-14.

Støre G, Evensen J, Larheim TA. Osteoradionecrosis of the mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. Dentomaxillofac Radiol. 2001 Mar;30(2):114-9.

Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Strahlenther Onkol. 2006 May;182(5):283-8.

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 Oct;61(10):1123-31.

Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Aug;13(4):217-21.

Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg. 2000 Oct;58(10):1088-93; discussion 1093-5.

Tupchong L, Engin K. Tumores de cabeça e pescoço. In: UICC. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1999. 270-90.

Ural AU, Avcu F, Candir M, Guden M, Ozcan MA. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2006;8(4):R52.

Verrone JR, Alves FA, Prado JD, Marcicano Ad, de Assis Pellizzon AC, Damascena AS, Jaguar GC. 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 Nov;118(5):573-8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.008. Epub 2014 Aug 17.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(3):199-212.

Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. Support Care Cancer. 2007 Feb;15(2):197-202. Epub 2006 Aug 29.

APÊNDICE A – Ficha Clínica

**Dados do Paciente**

01-Identificação _____

02-Registro hospitalar.....|__||__||__||__||__||__||__|

03-Idade (anos)..... |__||__|

04-Cor da pele Melanoderma (1) Leucoderma (2) Feoderma (3).....|__|

05-Gênero Feminino (1) Masculino (2).....|__|

06-Tumor _____

Boca (1) Orofarínge (2) Hipofaringe (3) Laringe (4) Pele (5) .....|__|

07-Data do diagnóstico do tumor ..... |__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

08. Tratamento em outra instituição Não (1) Sim (2).....|__|

09- Quimioterapia Não (1) Sim (2).....|__|

Tipo de QT _____

Ciclos de QT _____

10- Data da quimioterapia.....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

11-Cirurgia Não (1) Sim (2)..... |__|

Tipo _____

12- Data da cirurgia.....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

Reabordagem cirúrgica Não (1) Sim (2).....|__|

Motivo _____

13-Radioterapia em cabeça e pescoço Não (1) Sim (2).....|__|

14- Mais de uma Radioterapia Não (1) Sim (2).....|__|

15-Data do início radioterapia.....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

Data do término da Radioterapia .....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

16- Tipo de radioterapia 2D (1) 3D (2) IMRT (3) Braquiterapia (4) ..... |__|

17- Frações de Radioterapia ..... |__||__|

18- Dose de radiação utilizada .....|__||__||__||__||__|

Dose pontual .....|__||__||__||__||__|

Dose pontual máxima na ORN .....|__||__||__||__||__|

19- Faz uso de Bisfosfonatos Não (1) Sim (2).....|__|

Para qual doença _____

Tempo de uso .....|__||__|

Meses (1) Anos (2) Não se aplica (3) ..... |__|

20- Condição sistêmica e hábitos Diabetes (1) HIV/AIDS (2) Hipertensão (3) Tabagismo (4) Alcoolismo (5) Outros (6) Nega (7) .....|__|

Outros

_____

**Dados da ORN**

21- Data da primeira avaliação na Estomatologia .....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

22- Avaliação odontológica pré Radioterapia Não (1) Sim (2) Não se aplica (3)....|__|

23- Realização de todo o tratamento odontológico proposto Não (1) Sim (2) Não se aplica (4) .....|__|

24- Data do diagnóstico da osteorradionecrose .....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

25- Tempo de evolução da osteorradionecrose .....|__||__|

Meses (1) Anos (2) Não se aplica (2) ..... |__|

26 - Fatores causadores Não (1) Sim (2).....|__|

Exodontias (1) Lesão Periapical (2) Doença periodontal (3) Implantes (4) Trauma por prótese (5) Cirurgia para ressecção tumoral/cirurgia de reconstrução (6) Cirurgia de resgate (7) Biópsias (8) .....|__|

Outros _____

27- Ocorrência espontânea Não(1) Sim (2) .....|__|

28- Região anatômica afetada Mandíbula (1) Maxila (2) .....||__|

29- Acometimento Estágio I (1) Estágio II (2) Estágio III (3).....|__|

30- Presença de fístula Intra oral (1) Extra oral (2) Não teve fístula (3).....|__|

31- Tipo de alimentação Oral (1) Nasoenteral (2) Gastrostomia (3)..... |__|

32- Dor Não (1) Sim (2) ..... |__|

**Dados Radiográficos**

33- Osteólise irregular Não (1) Sim (2) .....|__|

34- Sequestro ósseo Não (1) Sim (2) .....|__|

35- Esclerose óssea reacional Não(1) Sim (2) .....|__|

36- Fratura Patológica Não(1) Sim (2) .....|__|

**Tratamento Utilizado**

37- Irrigação da ferida com clorexidina 0,12% Não (1) Sim (2).....|__|

38- Tratamento com pentoxifilina e tocoferol Não (1) Sim (2).....|__|

39-Antibióticoterapia Não (1) Sim (2).....|__|

40- Debridamento ósseo Não (1) Sim (2).....|__|

41- Mandibulectomia com reconstrução microcirúrgica Não (1) Sim (2).....|__|

Data da cirurgia .....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

Reabordagem cirúrgica Não (1) Sim (2).....|__|

Motivo _____

42- Oxigenoterapia hiperbárica Não (1) Sim (2).....|__|

43- Ultrassom Não (1) Sim (2).....|__|

44- Resultado obtido Em tratamento (1) Em acompanhamento (2) Sem sinais de doença(3) Abandono de tratamento(4).....|__|

45- Livre da doença Não (1) Sim (2).....|__|

46- Tempo de acompanhamento clínico sem sinais de doença ..... |__| |__|

Meses (1) Anos (2) Não se aplica (2) ..... |__|

47- Óbito Não (1) Sim (2).....|__|

Data do óbito .....|__||__|/|__||__|/|__||__||__||__|

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Fatores preditivos e prevalência de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço

**Pesquisador:** Fábio de Abreu Alves

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 36337614.3.0000.0075

**Instituição Proponente:** Universidade de Sao Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 864.401

**Data da Relatoria:** 09/11/2014

**Apresentação do Projeto:**

Segundo pesquisadores: "Pacientes com tumores de cabeça e pescoço apresentam um grande número de lesões que se desenvolvem na cavidade oral durante e após o
tratamento radioterápico. A Odontologia é de fundamental importância para aliviar a dor causada por essas lesões durante a radioterapia e também
para instituir tratamentos adequados para efeitos colaterais tardios. A osteorradionecrose é um dos efeitos colaterais tardio desse tipo de tratamento
e ocorre devido a manipulações ósseas em tecidos irradiados, pois estes já não possuem a ágil reparação e cicatrização do tecido. Na literatura
mundial, análises retrospectivas são vistas com maior frequência, onde foram coletados dados sobre a ocorrência da osteorradionecrose.
Entretanto, ainda não foi realizada uma relação entre dados como o tipo de radiação e a dose utilizada para tratamento, a região do tumor e a região
onde se desenvolveu a osteorradionecrose. Sendo assim, o objetivo deste estudo, de caráter retrospectivo, é realizar levantamento de todos os
atendimentos a pacientes com tumores de cabeça e pescoço realizados pelo AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, que realizaram

**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

radioterapia e desenvolveram osteorradionecrose. Será realizada a coleta de dados dos prontuários e a análise qualitativa e quantitativa."

**Objetivo da Pesquisa:**

"Correlacionar os tipos de radioterapia, dose utilizada para tratamento, tipo de tumor com a ocorrência da osteorradionecrose. Descrever as
características clínicas e possíveis fatores causais (exodontias, dose de irradiação, tipo de radioterapia, etc) relacionados com o desenvolvimento da
osteorradionecrose. Avaliar as terapias realizadas para o tratamento da osteorradionecrose.
Objetivo Primário:
Avaliar a ocorrência de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço que foram atendidos no AC. Camargo Cancer
Center nos últimos dez anos.
Objetivo Secundário:
Descrever as características clínicas e possíveis fatores causais (exodontias, dose de irradiação, tipo de radioterapia, etc) relacionados com o
desenvolvimento da osteorradionecrose. Avaliar as terapias realizadas para o tratamento da osteorradionecrose."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

"Riscos: Não há riscos previsíveis ou previsão de desconforto para os pacientes. Os desconfortos e os riscos que eventualmente venham a ocorrer, serão de
ordem subjetiva, no que diz respeito à reflexão sobre a lesão ocorrida e seus efeitos colaterais.
Benefícios:
Não haverá benefício imediato com a participação no estudo. O estudo poderá trazer informações relevantes para o entendimento dessa lesão, que
consiga reduzir de uma forma mais eficiente, a ocorrência da osteorradionecrose."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Análise de prontuários de pacientes do AC Camargo Cancer Center.
Cita instituição co participante e envio do projeto ao CEP desta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentação do projeto e anexos seguido de comentários e modificações realizadas:
- dados plataforma Brasil e projeto anexado: tempo verbal - ok;
- rever início do projeto, tanto no escrito no projeto como no cronograma: revisto - ok;

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 884.401

- rever risco e benefício do projeto: revisto - ok;
- falta carta de autorização para uso dos prontuários do referido hospital: pesquisadores apresentam carta anexada com a devida assinatura da Diretoria Executiva da Fundação Antonio Prudente - ok;
- declaração de matricula - assistente é aluna de mestrado da FOUSP: ok;
- termo de compromisso do pesquisador com as resoluções do CNS: ok

**Recomendações:**

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado. As modificações solitadas foram realizadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SAO PAULO, 10 de Novembro de 2014

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

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

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

A.C.Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 26 de dezembro de 2014.

**Ao**
**Dr. Fábio de Abreu Alves.**

**Aluna: Thaís Gimenez Miniello (Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - FOUSP).**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1994/14**
**"Fatores preditivos e prevalência de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço"**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 09/12/2014, **aprovaram** a realização do projeto (datado de 2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Comprometimento da Instituição Coparticipante;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Radioterapia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Estomatologia;
- Parecer Consubstanciado de aprovação do estudo na Instituição Proponente (Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo), datado de 10 de novembro de 2014.
- Orçamento Financeiro Detalhado.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

Atenciosamente,

**Dr. Jefferson Luiz Gross**
**1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

A.C.Camargo Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE-HOSPITAL DO CÂNCER A C CAMARGO

Plataforma Brasil

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Elaborado pela Instituição Coparticipante**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Fatores preditivos e prevalência de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço

**Pesquisador:** Fábio de Abreu Alves

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 36337614.3.3001.5432

**Instituição Proponente:** Universidade de Sao Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 926.822

**Data da Relatoria:** 08/12/2014

**Apresentação do Projeto:**

Os pesquisadores, acerca da relação entre osteorradionecrose e os tipos de tratamentos irradiantes, referem que: "Na literatura mundial, análises retrospectivas são vistas com maior frequência, onde foram coletados dados sobre a ocorrência da osteorradionecrose. Entretanto, ainda não foi realizada uma relação entre dados como o tipo de radiação e a dose utilizada para tratamento, a região do tumor e a região onde se desenvolveu a osteorradionecrose. Sendo assim, o objetivo deste estudo, de caráter retrospectivo, é realizar levantamento de todos os atendimentos a pacientes com tumores de cabeça e pescoço realizados pelo AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, que realizaram radioterapia e desenvolveram osteorradionecrose."

**Objetivo da Pesquisa:**

Correlacionar os tipos de radioterapia, dose utilizada para tratamento, tipo de tumor com a ocorrência da osteorradionecrose.

Objetivo Primário: Avaliar a ocorrência de osteorradionecrose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço que foram atendidos no AC. Camargo Cancer Center nos últimos dez anos.

Objetivo Secundário:

Descrever as características clínicas e possíveis fatores causais (exodontias, dose de irradiação, tipo de radioterapia, etc) relacionados com o desenvolvimento da osteorradionecrose. Avaliar as

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211
**Bairro:** Liberdade **CEP:** 01.509-900
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO
**Telefone:** (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

A.C.Camargo Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE-HOSPITAL DO CÂNCER A C CAMARGO

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 926.822

terapias realizadas para o tratamento da osteorradionecrose.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Por se tratar de estudo retrospectivo, não há riscos previsíveis ou previsão de desconforto para os pacientes.

Por se tratar de estudo retrospectivo, não haverá benefício imediato com a participação no estudo.

Os pesquisadores referem que: "O estudo poderá trazer informações relevantes para o entendimento dessa lesão, que consiga reduzir de uma forma mais eficiente, a ocorrência da osteorradionecrose."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Análise de prontuários de pacientes do AC Camargo Cancer Center. Cita instituição proponente, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, onde o projeto enviado já foi aprovado no CER desta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentação do projeto e anexos seguido de comentários e modificações realizadas:

- dados Plataforma Brasil e projeto anexado: tempo verbal - ok;
- rever início do projeto, tanto no escrito no projeto como no cronograma: revisto - ok;
- rever risco e benefício do projeto: revisto - ok;
- falta carta de autorização para uso dos prontuários do referido hospital: pesquisadores apresentam carta anexada com a devida assinatura da Diretoria Executiva da Fundação Antonio Prudente - ok;
- declaração de matricula - assistente é aluna de mestrado da FOUSP - ok;
- termo de compromisso do pesquisador com as resoluções do CNS - ok.

**Recomendações:**

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este CEP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências ou questionamentos do ponto de vista ético. Consideramos o projeto como aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211
**Bairro:** Liberdade **CEP:** 01.509-900
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO
**Telefone:** (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

A.C.Camargo Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE-HOSPITAL DO CÂNCER A C CAMARGO

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 926.822

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

SAO PAULO, 26 de Dezembro de 2014

**Assinado por:**
**Jefferson Luiz Gross**
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211
**Bairro:** Liberdade **CEP:** 01.509-900
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO
**Telefone:** (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br