

**ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO E DUPLO
CEGO DE DOIS PROTOCOLOS DE COBERTURA
ANTIBIÓTICA NA PREVENÇÃO DE
OSTEORRADIONECROSE EM PACIENTES
TRATADOS COM RADIOTERAPIA DE CABEÇA E
PESCOÇO**

MALENA REGINA DE FREITAS E SILVA

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação Interinstitucional (DINTER) em
Oncologia da Fundação Antônio Prudente em
Parceria com o Instituto do Câncer do Ceará,
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Abreu Alves

Co-Orientador: Prof. Dr. Fabrício Bitu Sousa

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Malena Regina de Freitas e

Avaliação de dois protocolos de cobertura antibiótica na prevenção de osteoradionecrose em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço / Malena Regina de Freitas e Silva - São Paulo, 2017. 55p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO. Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio Abreu Alves

Descritores: 1. Osteoradionecrose/Osteoradionecrosis. 2. Protocolos/ Protocols. 3. Cirurgia Bucal/Surgery, Oral. 4. Radioterapia/Radiotherapy. 5. Antibacterianos/Anti-Bacterial Agents.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, amigos, professores e alunos.

AGRADECIMENTOS

Ao universo.

Aos meus pais, Maria José Lorenço de Freitas e José Firmino da Silva, pelo apoio incondicional a todos os meus projetos de vida.

A minha irmã Madeline de Freitas e Silva pelo carinho e apoio.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Abreu Alves pela disponibilidade, atenção e orientação.

Ao meu co-orientador, mentor, grande incentivador e amigo Prof. Dr. Fabrício Bitu Sousa.

Aos funcionários do setor de física do Hospital Haroldo Juaçaba pela disponibilidade, dedicação e organização que permitiram obtenção de dados importantes para meu trabalho.

A amiga Sônia Loyola.

Ao superintendente da Escola Cearense de Oncologia (ECO) Dr. Manfredo Luiz Lins e Silva.

Ao Coordenador da Pós-graduação *Stricto Sensu* da ECO Prof. Dr. Macos Venício Alves Lima.

Ao colega de doutorado Dr. Carlos Heli Bezerra Leite.

Ao professor Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro, *in memória*, pelo exemplo de pesquisador e grande mestre.

Aos meus amigos, na pessoa dos meus fiés companheiros de todas as horas, Carolina Rodrigues Teófilo e Emanuel Primo.

Aos professores e amigos Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves e Dr. Mário Rogério Lima Mota.

Ao professor Dr. Renato Luis Nogueira Maia pela amizade e disponibilidade para tratar os casos de ORN do estudo.

RESUMO

Silva MRF. **Estudo prospectivo randomizado de duplo cego de dois protocolos de cobertura antibiótica na prevenção de osteoradionecrose em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Instituto do Câncer do Ceará].

A osteoradionecrose (ORN) dos maxilares é uma grave complicação do tratamento radioterápico do câncer de cabeça e pescoço. A realização de exodontias em pacientes que realizaram radioterapia de cabeça e pescoço aumenta o risco de ocorrer osteoradionecrose. Foi realizado estudo prospectivo randomizado e duplo cego com dois protocolos antibióticos utilizados para prevenir a ocorrência de ORN. Pacientes do grupo 1 (G1) utilizaram cobertura antibiótica com amoxicilina 500 mg, a cada 8 horas, via oral, por 8 dias iniciando um dia antes da exodontia, pacientes do grupo 2 (G2) utilizaram cobertura antibiótica com amoxicilina 500mg a cada 8 horas via oral, por 4 dias, iniciando um dia antes do procedimento, continuando por 3 dias após a cirurgia, e utilizando placebo de igual aparência por 4 dias. Onze pacientes foram incluídos no estudo sendo 10 deles do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 56 ± 7 anos, e 63,6% utilizaram mais de 6.000 cGy durante a radioterapia. Foram realizados 36 procedimentos cirúrgicos, e 51 dentes foram extraídos. Dois pacientes (18,1%) apresentaram três áreas (5,9%) com sinais de ORN em um período médio de acompanhamento de 10 ± 7 meses. Todas as áreas necróticas ocorreram em região posterior (pré-molares e molares), apresentavam um ou os dois dentes com presença de lesão radiográfica, ocorreram após cirurgias com duração maior que 13 minutos, e apresentavam 1 ou 2 dentes com doença periodontal como motivo da exodontia. Duas áreas necróticas ocorreram em mandíbula, e um em maxila. Não houve diferença

estatisticamente significativa entre a prevalência de sinais de ORN quando considerado o número de pacientes, procedimentos cirúrgicos realizados, dentes extraídos ou o protocolo antibiótico utilizado. O protocolo utilizado por G2 reduziu o risco de sinais de ORN em pacientes que receberam tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço e que necessitaram remover dentes devido a doença periodontal.

SUMMARY

Silva MRF. **[Prospective randomized double blind study of two antibiotics protocols for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients]**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Instituto do Câncer do Ceará].

Osteoradionecrosis (ORN) of jaws is a severe complication of head and neck cancer radiotherapy. Dental extractions in irradiated head and neck cancer patients increases ORN risk. A prospective, randomized, double blind study with two different ORN prevention antibiotics protocols were performed. Group 1 patients (G1) received 8th hourly oral amoxicillin 500mg for 8 days starting 1 day pre extraction, and group 2 patients (G2) received 8th hourly oral amoxicillin 500mg for 4 days starting 1 day pre extraction, followed by 4 days of a same appearance placebo drug. A total of 11 patients (10 male and one female) underwent extractions of teeth. Mean age of the patients was 56 ± 7 years, and 63,6% received more than 6.000cGy radiation dosages. Thirty-six surgery procedures were performed, and 51 teeth were extracted. After a mean follow-up period of 10 ± 7 months three ORN signals (maxilla 1/mandible 2) were reported, in 2 (18,1%) patients. Necrotic areas involve the posterior region of jaws, presented previous radiographic lesion, had more than 13 minutes of surgery time, and involved teeth with periodontal disease. No difference in ORN prevalence between groups of patients, surgical procedures, or removed teeth were detected. The G2 protocol decreased ORN risk when teeth with periodontal problems were extracted.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fisiopatologia da ORN segundo Marx.....	6
Figura 2	ORN em região mandíbular com presença de fístula extra-oral.....	9
Figura 3	Distribuição dos 51 dentes removidos de acordo com o tempo decorrido entre o fim do tratamento radioterápico e a cirurgia nos grupos antibióticos 1 e 2.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fatores relacionados a neoplasia de cabeça e pescoço e sua associação com a ocorrência de sinais de ORN.....	26
Tabela 2	Associação de fatores relacionados ao tratamento radioterápico com a ocorrência de sinais de ORN, por paciente.....	27
Tabela 3	Fatores de risco para carcinoma de células escamosas e ORN e sua relação com a ocorrência de sinais de ORN, por paciente.....	28
Tabela 4	Distribuição dos grupos antibióticos 1 e 2 por sexo e faixa etária dos pacientes em cada procedimento cirúrgico realizado.....	29
Tabela 5	Fatores dentários relacionados a ocorrência de sinais de ORN em 51 dentes removidos de pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço.....	33
Tabela 6	Caracterização dos pacientes que apresentaram sinais de ORN.....	34
Tabela 7	Caracterização dos dentes removidos associados a ocorrência de sinais de ORN.....	35
Tabela 8	Fatores dentários relacionados a ocorrência de sinais de ORN em 36 procedimento cirúrgicos realizados em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço....	36

Tabela 9	Correlação entre fatores dentários e grupo antibiótico com a indicação de exodontia por doença periodontal em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, considerando cada dente extraído.....	37
Tabela 10	Ocorrência de sinais de ORN nos grupos 1 e 2 considerando o total de dentes extraídos, procedimentos cirúrgicos realizados, e pacientes atendidos.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
cGy	Centegray
ECO	Escola Cearense de Oncologia
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
INCA	Instituto Nacional do Câncer
FAR	Fibro-atrofia radioinduzida
NEPE	Núcleo de Estudo de Pacientes Especiais
ORN	Osteorradionecrose
OTH	Oxigenoterapia Hiperbárica
HPV	Papiloma Vírus Humano
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UFC	Universidade Federal do Ceará
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de Cabeça e Pescoço	1
1.2	Tratamento Radioterápico do Câncer de Cabeça e Pescoço.....	2
1.3	Osteorradioneecrose	4
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral.....	16
2.2	Objetivos Específicos	16
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3.1	Tipo de estudo, população e amostra	17
3.2	Critérios de inclusão	17
3.3	Critérios de exclusão	17
3.4	Aspéctos éticos	18
3.5	Delineamento do estudo.....	19
3.6	Análise estatística	23
4	RESULTADOS.....	24
4.1	Caracterização da amostra por paciente (N=11).....	24
4.2	Procedimentos cirúrgicos realizados (N=36).....	29
4.3	Dentes removidos (N=51).....	30
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÃO	47
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	48

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Termo de consentimento livre e esclarecido

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Câncer de cabeça e pescoço (CCP) corresponde a junção de todos os tumores que ocorrem nesta região anatômica, sendo frequentes os tumores de cavidade oral, laringe, e faringe, que tem em comum uma maior incidência em indivíduos que fazem uso crônico de fumo e álcool (RODRIGUEZ e ADELSTEIN 2010).

Dentre os tumores de região de cabeça e pescoço, o câncer de cavidade oral e o câncer de laringe destacam-se com grande incidência na população brasileira. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o ano de 2016, 11.140 novos casos de câncer oral em homens, e 4.350 novos casos em mulheres. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de cavidade oral na região nordeste do Brasil é o quinto mais frequente entre os homens e o nono mais frequente entre as mulheres. Para o câncer de laringe foram estimados 6.360 novos casos em homens, e 990 novos casos em mulheres (Ministério da Saúde 2016).

Estádio TNM avançado, sexo masculino, tratamento não cirúrgico e faixa de idade maior ou igual a 60 anos, são alguns dos fatores que influenciam negativamente a sobrevida global dos pacientes com CCP (GUNTINAS-LICHIUS et al. 2014). Avanços importantes vem ocorrendo no tratamento do CCP, como o uso de cirurgia trans-oral robótica, na qual a

possibilidade de visualização tridimensional do tumor, e o uso de braços mecânicos de alta precisão permitem maior preservação das regiões circunvizinhas dos tumores, levando um ganho funcional importante para a qualidade de vida dos pacientes (HAMILTON e PALERI 2017).

Embora campanhas anti-fumo tenham gerado diminuição da incidência de alguns tipos de câncer relacionados ao consumo de tabaco, como o câncer de pulmão e câncer de esôfago, os carcinomas de células escamosas (CEC) de cabeça e pescoço vem apresentando taxas de incidência estáveis ao longo dos anos, sendo encontrado um aumento dos casos de CEC relacionado ao papiloma vírus humano (HPV) em tonsilas e base de língua. Contudo, o CCP ainda é considerado uma doença de difícil prevenção e tratamento (RODRIGUEZ e ADELSTEIN 2010).

1.2 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

A radioterapia é uma modalidade efetiva de tratamento das malignidades da região de cabeça e pescoço, podendo ser usada exclusivamente para lesões pequenas e inoperáveis, mas também em associação com tratamento cirúrgico de forma adjuvante ou neoadjuvante, ou juntamente com o tratamento quimioterápico (BHIDE e NUTTING 2010; CHRCANOVIC et al. 2010). Várias técnicas radioterápicas podem ser utilizadas para o tratamento do CCP tendo a escolha da técnica relação direta com o estadio do tumor.

A braquiterapia consiste na aplicação de radiação ionizante de modo localizado, e pode também ser utilizada quando há necessidade de tratamento radioterápico em áreas previamente irradiadas (STRNAD et al. 2003).

Para tumores em estágio avançado e localmente agressivos, o uso concomitante de radioquimioterapia pode levar a um aumento da sobrevida dos pacientes, havendo entretanto maior risco de reações de toxicidade severa (CORVÒ 2007). Os protocolos de quimiorradioterapia podem utilizar ciclos quimioterápicos de indução prévia a radioterapia com cisplatina e 5-fluorouracil, e uso concomitante de cisplatina durante tratamento radioterápico radical (BHIDE et al. 2008). O uso de radioterapia com doses semanais cetuximabe mostra melhora da sobrevida global quando comparado ao tratamento apenas com radioterapia em CCP localmente avançado (BONNER et al. 2010). Para lesões mais avançadas, o tratamento radioterápico adjuvante a cirurgia pode ser utilizado para obtenção de controle local, e de recorrências loco-regionais (DINSHAW et al. 2005; NOBLE et al. 2016).

Novas técnicas radioterápicas como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) a partir do planejamento tridimensional diminuem os danos da radiação aos tecidos circunvizinhos ao tumor (MERLOTTI et al. 2014).

As sequelas do tratamento radioterápico são consideradas agudas quando ocorrem durante o tratamento, ou até 3 meses após seu término. Já a toxicidade tardia, ocorre quando da utilização de altas doses de radiação

ionizante. Os efeitos agudos da toxicidade do tratamento radioterápico podem se manifestar como: mucosites, dermatite, xerostomia, e dor. E os efeitos tóxicos tardios incluem: disfagia, fibrose da pele, osteorradionecrose (ORN) dos maxilares, xerostomia e necrose da cartilagem da faringe (BHIDE e NUTTING 2010). Quando radio-quimioterapia é utilizada, efeitos sistêmicos como: náuseas, diarréia, toxicidade renal, cardíaca, e hematológica podem limitar ou modificar o protocolo de tratamento (BHIDE et al. 2008).

A preferência do paciente, a experiência do médico responsável e a toxicidade tecidual causada pelo tratamento radioterápico são fatores que devem ser cuidadosamente avaliados antes da escolha da modalidade de tratamento radioterápico a ser utilizado para cada paciente (CORVÒ 2007).

1.3 OSTEORRADIONECCROSE

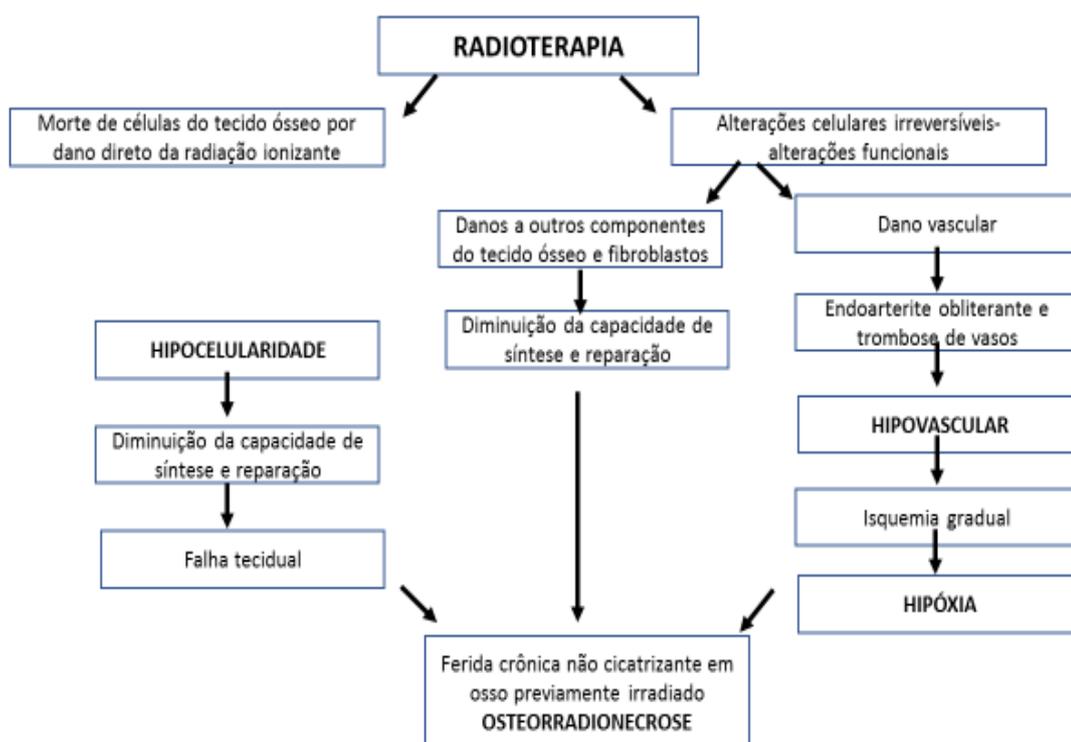
A osteorradionecrose (ORN) é uma grave complicação que pode ocorrer após o tratamento radioterápico (EPSTEIN et al. 1987; SCHWARTZ e KAGAN 2002; CHRCANOVIC et al. 2010). Quando ocorre em maxila ou na mandíbula, a ORN é dita ORN dos maxilares, e clinicamente se caracteriza pela presença de uma área de ulceração ou necrose de tecido mole, associada a uma área de exposição de osso necrótico, que não cicatriza espontaneamente (KOGA et al. 2008; MONNIER et al. 2010). O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, radiográficos, e sintomas relatados pelo paciente (EPSTEIN et al. 1987), podendo haver necessidade

de realização de biópsia para descartar a hipótese de recorrência tumoral. O tempo que a lesão permanece sem sinais de cicatrização é utilizado como um critério diagnóstico, devendo a área necrótica estar presente por um período acima de três meses sem sinais de cicatrização (MARX et al. 1985; HAO e CHEN et al. 1999).

A incidência de ORN é bastante variável na literatura, em 1987 EPSTEIN et al. relataram incidência média de ORN de 10 a 15% em pacientes tratados com radioterapia para tumores de cavidade oral e orofaringe. Entretanto, valores de incidência menores já foram encontrados (JHAM et al. 2008). REUTHER et al. (2003) avaliaram retrospectivamente 830 pacientes que receberam tratamento radioterápico entre 1969 e 1999 em região de cabeça e pescoço, tendo encontrado incidência de ORN de 8,2%. Avaliando ORN em pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral e orofaringe, MONNIER et al. (2010) verificaram incidência de 40%, considerando apenas pacientes que tiveram mais de dois anos de acompanhamento após tratamento radioterápico. Em recente estudo retrospectivo, RAGUSE et al. (2016) avaliaram 149 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam tratamento radioterápico tendo encontrado incidência de ORN de 25,5%, em um tempo médio de acompanhamento de 41 meses.

A patogênese da ORN foi descrita por MARX (1983a) como sendo uma sequência de eventos na qual a radioterapia gera hipóxia, hipovascularidade e hipocelularidade, seguida por exposição óssea não cicatrizante (Figura 1). Esta teoria permitiu a distinção da osteorradionecrose

da osteomielite, pois elucidou que os microorganismos não eram o principal fator causal na ORN, já que não foi possível realizar cultura de microrganismos a partir de amostras da porção de osso medular nos casos de ORN. Para EPSTEIN et al. (1987) a irritação e o trauma local, assim como a manipulação cirúrgica e a infecção seriam fatores secundários capazes de influenciar o processo de cicatrização.



Fonte: Adaptado de LYONS e GHAZALI (2008).

Figura 1 - Fisiopatologia da ORN segundo Marx.

O progresso do estudo celular e molecular permitiram a observação microscópica da evolução da ORN, e a partir de 2004 uma nova forma de entender a etiopatogênese dessa patologia foi desenvolvida: a fibroatrofia

radioinduzida (FAR) (LYONS e GHAZALI 2008). A FAR é uma seqüela inevitável aos tecidos que receberam grandes quantidades de radiação. É caracterizada por três sucessivas fases clínicas e histopatológicas: 1. fase inflamatória pré-fibrótica-ocorre nos primeiros meses após a radioterapia, pode não apresentar sintomas, mas apresenta sinais específicos de inflamação, com predomínio de alterações nas células endoteliais; 2. fase celular fibrótica constitutiva-ocorre durante os primeiros anos após a radioterapia, quando os tecidos ficam endurecidos e com telangectasia, havendo atividade anormal dos fibroblastos e desorganização da matriz extra-celular; e 3. fase de densificação e remodelação da matriz com possível necrose tecidual-ocorre entre cinco e trinta anos após a radioterapia e é caracterizada por atrofia do tecido irradiado e fragilidade tecidual (DELANIAN e LEFAIX 2004; LYONS e GHAZALI 2008).

Radiograficamente, a ORN dos maxilares mostra diminuição da densidade óssea, perda da lâmina cortical, e do trabeculado do osso esponjoso (MONNIER et al. 2010), com presença de áreas de destruição óssea irregulares radiolúcidas, e áreas radiopacas indicativas de sequestro ósseo (EPSTEIN et al. 1987). A área de envolvimento radiográfico é muitas vezes menor que a área real de necrose (EPSTEIN et al. 1987).

Histologicamente, pode ser visualizado osso trabecular com ausência de atividade osteoblástica, medular substituída por fibras de tecido conjuntivo, e presença de células inflamatórias.

Quanto a localização, a ORN tem maior ocorrência na mandíbula, com até 94,1% das lesões ocorrendo em região de pré-molares e molares

(EPSTEIN et al. 1987; KOGA et al. 2008) principalmente quando os dentes estão localizados na área diretamente irradiada (KANATAS et al. 2002; RAGUSE et al. 2016).

A ocorrência de ORN após exodontias já era constatada por MARX (1983a), que dentre os dezesseis casos de ORN relacionados a trauma, 15(88%) ocorreram após exodontias. A localização do tumor mostrou-se uma importante variável a ser considerada, em pacientes com ORN relacionada a exodontias, tendo TONG et al. em 1999, encontrado maior risco para ocorrência de ORN em pacientes com carcinomas de nasofaringe.

A extensão da área necrótica pode levar a complicações como: dor, crônica, odor, disfagia, fístula intra e extra-oral (**Figura 2**), infecção local ou sistêmica, fratura patológica, redução da abertura de boca, dificuldades na fala (EPSTEIN et al. 1987; MONNIER et al. 2010).



Figura 2 - ORN em região mandibular com presença de fístula extra-oral.

Vários sistemas de classificação de ORN já foram descritos. MARX (1983b) foi o primeiro autor a propor uma categorização dos casos de ORN em estágios com aumento crescente da gravidade da doença. Esta classificação considerava como parâmetros de avaliação da gravidade dos casos a progressão da necrose, e a forma de tratamento adotada:

Estágio I: ORN que após 30 sessões do OTH apresenta melhora clínica com diminuição da área de exposição óssea, presença de tecido de granulação, reabsorção do osso não vital e ausência de sinais de inflamação.

Estágio II: Necessidade de sequestrectomia intra-oral com fechamento primário da mucosa.

Estágio III: Fratura patológica, fístula orocutânea ou evidência radiográfica de reabsorção da borda óssea inferior.

Em 1987 EPSTEIN et al. criaram uma classificação clínica que refletia o progresso ou controle da patologia:

Estágio I: ORN cicatrizada/curada, podendo ter ocorrido fratura patológica passível de reconstrução.

Estágio II: ORN persistente por mais de três meses, estável em tamanho com sintomas não progressivos, com paciente livre de dor ou com desconforto passível de controle. Pode ter ocorrido fratura patológica ou comprometimento funcional mas os sintomas são estáveis.

Estágio III: ORN ativa e progressiva com sinais e sintomas compatíveis com a continuidade da doença.

Em 2002 SCHWARTZ e KAGAN atualizaram a classificação anterior baseada na apresentação clínica e progresso da lesão necrótica, tendo os estágios subtipos a depender da extensão de envolvimento de tecidos moles:

Estágio I: Pequena ulceração em tecidos moles. Apenas osso cortical exposto é necrótico. Resolução com tratamento conservador. Mínima progressão para estágio II.

Estágio II: Envolvimento localizado da mandíbula. Osso cortical exposto e osso medular subjacente necróticos. Originada após infecção periodontal, após exodontia que não cicatrizou, ou evolução de Estágio I.

Resolução com tratamento conservador ou procedimentos cirúrgicos menores. Oxigenoterapia Hiperbárica (OTH) pode ser útil para casos persistentes. Poucos casos progridem para estágio III.

Tipo A: Mínima ulceração de tecidos mole.

Tipo B: Necrose de tecidos moles com fístula oro-cutânea.

Estágio III: Envolvimento difuso da mandíbula, todo um segmento ósseo envolvido, incluindo borda inferior. Pode ocorrer fratura patológica. Mesmo pacientes que recebem tratamento com OTH pelo protocolo de Marx podem evoluir para estágio III. Sempre requer tratamento cirúrgico. A maioria dos casos pode ser tratada com sucesso sem uso de OTH, embora OTH possa ser útil no controle de infecções de baixo grau e pequenas exposições ósseas.

A: Mínima ulceração tecidual

Tipo B: Necrose de tecidos moles com presença de fístula oro-cutânea (SCHWARTZ e KAGAN 2002).

Em 2003 NOTANI et al. buscaram simplificar a classificação da ORN de mandíbula através de uma divisão dos casos em três diferentes graus de acometimento, considerando a extensão de osso envolvida na lesão:

Grau I: ORN limitada ao osso alveolar

Grau II: ORN que envolve osso alveolar e mandibular com limite acima do canal alveolar inferior.

Grau III: ORN que se estende em osso mandibular a região abaixo do canal alveolar inferior, com fístula cutânea e/ou fratura patológica.

Muitos são os fatores descritos como predisponentes para ORN, como: altas doses de radiação (mais de 60 Gy), uso de braquiterapia

associada ou não a radioterapia de feixe externo, abuso de tabaco e álcool, cuidados deficientes de higiene oral, procedimentos cirúrgicos, exodontias ou trauma em osso previamente irradiado e fatores nutricionais (KLUTH et al. 1988; SCHWARTZ e KAGAN 2002).

Quanto aos fatores comportamentais, ZEVALLOS et al. (2009) descreveram que a continuidade do hábito de fumar durante o tratamento radioterápico elevou de forma estatisticamente significativa o risco de desenvolvimento de ORN em pacientes em tratamento para câncer de faringe e laringe (risco relativo de 1,32; 95% de confiança).

Os fatores associados a maior risco de ORN são a realização de exodontias, e biópsias ósseas pós radioterapia (WIDMARK et al. 1989).

Sendo a exodontia o mais frequente fator causal para ocorrência de ORN, o risco dessa necrose é significativamente maior em pacientes dentados (KANATAS et al. 2002), e quando da necessidade de extrações, técnica atraumática, e sem elevação do periósteo deve ser utilizada (MAXYMIW et al. 1991).

Várias recomendações são conhecidas para a diminuição do risco de ORN quando da necessidade de procedimentos cirúrgicos nos pacientes previamente irradiados, incluindo: cuidados orais preventivos, uso de terapias adjuntas como a oxigenação hiperbárica, modificações das técnicas cirúrgicas, e a combinação de protocolos antimicrobianos pré e pós operatórios (KANATAS et al. 2002).

Como a ORN tem maior ocorrência em pacientes que apresentam dentes em região mandibular durante o tratamento do tumor, o

acompanhamento odontológico destes pacientes, por si, já se constitui como uma atitude de prevenção da ORN em mandíbula (CHRCANOVIC et al. 2010).

A avaliação odontológica dos pacientes antes do início do tratamento com radioterapia de cabeça e pescoço reduz significativamente a necessidade posterior de tratamento restaurador, endodôntico e cirúrgico, (ROSALES et al. 2009) e o acompanhamento odontológico pré, trans e pós radioterápico promove melhor qualidade de vida a estes pacientes durante e após o tratamento (CARDOSO et al. 2005).

Vários protocolos de profilaxia e cobertura antibiótica foram propostos na busca pelo melhor esquema dose-resposta de prevenção de ORN em pacientes irradiados em região de cabeça de pescoço, com necessidade de exodontias, e amoxicilina, metronidazol e clindamicina são alguns dos antibióticos que já foram utilizados (KANATAS et al. 2002; TOLENTINO et al. 2011).

MAXYMIW et al. (1991), realizou 449 exodontias em 72 pacientes, com o uso de 2g de penicilina V potássica uma hora antes do procedimento cirúrgico, com uma dose de 600mg desse medicamento quatro vezes ao dia durante uma semana após o procedimento, sem nenhum caso de ORN ocorrendo no período médio de 4.8 anos de acompanhamento.

TOLENTINO et al. (2011) propôs o uso de cloridrato de clindamicina 300mg duas horas antes do procedimento cirúrgico, com manutenção da mesma dosagem a cada seis horas nos sete dias após a realização de procedimentos invasivos em pacientes pós radioterapia.

Segundo KANATAS et al. (2002) não há consenso quanto ao tipo, a dose e o tempo de administração de medicação antibiótica necessário para prevenção de ORN. Em estudo realizado por KOGA et al. (2008), 405 pacientes que realizaram exodontias antes (363), durante (5) e após (57) o tratamento radioterápico foram avaliados, tendo 86% dos pacientes que realizaram exodontia após a radioterapia de cabeça e pescoço utilizado antibióticos apenas antes, ou antes e após as exodontias. Nesse trabalho, apenas 3 pacientes apresentaram ORN associada a exodontias, tendo dois casos ocorrido no grupo dos pacientes que fez a exodontia previamente ao tratamento radioterápico, e um caso em um paciente que fez a exodontia após a radioterapia.

O tratamento da ORN é difícil, podendo não resultar em cura da condição. Em estudo retrospectivo de 87 pacientes com ORN tratados por métodos convencionais e cirúrgicos, NOTANI et al. (2003) identificaram 25 casos de ORN que não puderam ser resolvidos.

A forma de tratar a ORN é dependente da extensão da lesão e gravidade dos sintomas associados (NOTANI et al. 2003; MONNIER et al. 2010), podendo ser realizado: tratamento medicamentoso com antibióticos, antireabsortivos, vitamina E, e vasodilatadores; (D'SOUZA et al. 2014) curetagem e debridamento, sequestrectomia, ressecção marginal ou ressecção em bloco, havendo, por vezes, necessidade de reconstrução de tecidos moles e/ou tecido osseo (NOTANI et al. 2003).

O uso de oxigenoterapia hiperbárica é há muito tempo reconhecido como útil no tratamento de casos de ORN extensas quando associado a cirurgias de sequestrectomia (EPSTEIN et al. 1987).

Estudos, que consideram a patofisiologia da ORN como uma fibrose radioinduzida, vem utilizando tratamento da ORN com medicamentos como: pentoxifilina, tocoferol e clodronato (D'SOUZA et al. 2014). D'SOUZA et al. (2014) descreveram redução da quantidade de pacientes que necessitaram de tratamento cirúrgico radical após utilizarem tratamento medicamentoso, mesmo em casos avançados de ORN, além de casos onde a completa cicatrização da ferida ocorreu após tratamento unicamente medicamentoso. O custo do tratamento com medicamentos é consideravelmente menor que o da oxigenoterapia hiperbárica (D'SOUZA et al. 2014).

O aumento da cura e sobrevida dos pacientes tratados para o câncer nas últimas décadas tornou a qualidade de vida dos pacientes após tratamento um importante fator a ser considerado na escolha das terapias antineoplásicas (WONG 2014). A ORN é considerada uma sequela da radioterapia de cabeça e pescoço de difícil controle e tratamento, o que torna muito importante a busca por medidas capazes de prevenir sua ocorrência.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a eficácia de dois protocolos de cobertura antibiótica em exodontias realizadas em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a ocorrência de osteorradionecrose dos maxilares após exodontia em pacientes utilizando dois esquemas de antibióticos como adjuvante.
- Avaliar a influência de fatores relacionados a radioterapia na ocorrência de ORN nos grupos estudados.
- Avaliar a influência de características clínicas e radiográficas dos dentes com indicação de exodontia na ocorrência de ORN nos grupos estudados.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO, POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, duplo cego com pacientes provenientes de demanda espontânea que procuraram o Núcleo de Estudos de Pacientes Especiais (NEPE) da Universidade Federal do Ceará, no período de agosto de 2014 a novembro de 2015, que realizaram tratamento radioterápico (mínimo 5.000cGy) em região de cabeça e pescoço, e com indicação de exodontia de um ou mais dente/raiz residual.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes que realizaram tratamento radioterápico (mínimo de 5.000cGy) em região de cabeça e pescoço com indicação de exodontia.
- Paciente com estado clínico capaz de suportar a realização da exodontia em serviço ambulatorial.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que apresentaram osteorradição necrose previamente ao início do estudo.

- Pacientes em uso de medicamentos antireabsortivos
- Pacientes que realizaram oxigenoterapia hiperbárica prévia.
- Pacientes alérgicos a penicilinas.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido a apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (ICC) através da Plataforma Brasil, parecer 535.986 de 20/02/2014 (Anexo 1).

Todos os pacientes concordaram em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo 2), após receber as informações sobre a pesquisa, bem como do risco de desenvolvimento de osteorradionecrose (ORN) associado aos procedimentos cirúrgicos pós-radioterápicos.

Os pacientes pós-tratamento radioterápico que não apresentaram necessidade de tratamento cirúrgico, ou que não aceitaram participar da pesquisa tiveram os procedimentos odontológicos realizados pelo NEPE da UFC obedecendo aos critérios de funcionamento e disponibilidade de vagas do serviço.

3.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Pacientes tratados com radioterapia em cabeça e pescoço encaminhados NEPE da UFC que apresentavam um ou mais dentes com necessidade de exodontia que contemplavam os critérios de inclusão do estudo foram distribuídos de forma randômica através de uma lista de randomização obtida pelo uso do programa excell para Windows®.

A avaliação pré-operatória dos pacientes com necessidade de tratamento odontológico cirúrgico incluiu: preenchimento de ficha clínica e odontograma do paciente, solicitação das informações sobre a neoplasia e o tratamento radioterápico recebido ao serviço onde foi tratado, exames hematológicos (hemograma completo, TP e TTPA), e radiografia panorâmica. Os exames laboratoriais e de imagem foram realizados pela Faculdade de Farmácia e Odontologia da UFC sem custo para os pacientes, visto que este serviço já é responsável pelos exames complementares necessários aos pacientes do NEPE-UFC

Os pacientes foram randomizados segundo a ordem cronológica do procedimento cirúrgico, de modo que o mesmo paciente poderia pertencer aos grupos 1 e 2 em caso de realização de mais de um procedimento cirúrgico.

Para impossibilitar a identificação dos grupos pelos pacientes ou pela pesquisadora responsável, a inclusão dos pacientes na lista de randomização era realizada por um segundo pesquisador treinado para este fim, e o antibiótico amoxicilina e placebo com igual aparência foram

manipulados pela Farmácia de manipulação Cito-fórmula® com utilização de mesmo lote de matéria prima. A cada procedimento os pacientes foram alocados em um dos dois grupos descritos abaixo:

Pacientes do Grupo 1: Pacientes com necessidade de exodontia que fizeram uso de cobertura antibiótica com Amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas, iniciada um dia antes do procedimento e continuada por 7 dias após exodontia.

Pacientes do Grupo 2: Pacientes com necessidade de exodontia que fizeram uso de cobertura antibiótica com Amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas, iniciada um dia antes do procedimento e continuada por 3 dias após exodontia, e utilizando placebo com igual aparência do antibiótico nos 4 dias restantes.

Após avaliação dos exames e informações solicitados o paciente era então incluído na lista de randomização e recebia dois frascos contendo medicação. O frasco claro continha sempre medicação antibiótica a ser ingerida de 8 em 8 horas iniciada um dia antes do procedimento, e o segundo frasco, escuro, continha medicação antibiótica ou placebo para serem ingeridos a cada 8 horas a partir do terceiro dia pós cirurgia (quarto dia de protocolo). Cada paciente recebeu instruções escritas sobre a forma e horário de administração do medicamento/placebo, além de instrução oral por parte dos pesquisadores.

Foram indicados para exodontia apenas dentes considerados de risco para ocorrência de ORN segundo os critérios de KOGA et al. (2008):

- Dentes muito destruídos;

- Dentes sem possibilidade de restauração;
- Dentes com comprometimento periodontal severo;
- Dentes sem antagonista;
- Dentes parcialmente erupcionados.

Os dentes a serem extraídos foram avaliados quanto: localização (maxila ou mandíbula), grupo dentário (incisivos, caninos, pré-molares e molares), relação com a área irradiada, presença ou ausência de coroa, presença ou ausência de lesão radiográfica (espessamento do ligamento periodontal, abscesso apical, granuloma apical, cistos periapical), histórico de dor, edema ou necessidade de medicação. A causas da exodontia foi distinguida entre: doença periodontal, doença cárie, trauma, ou doença periodontal e cárie.

Todos os pacientes da pesquisa, previamente ao tratamento odontológico cirúrgico, realizaram profilaxia dentária, receberam instrução de higiene oral, e prescrição de colutório Gluconato de Clorexidina 0,12%, iniciado no dia anterior ao procedimento e continuado na semana após o procedimento, excetuando os dois primeiros dias pós cirúrgicos.

As exodontias foram realizadas na Clínica de Estomatologia da UFC, em ambiente ambulatorial, por um único cirurgião e pesquisador que desconhecia o tempo de uso da medicação antibiótica profilática dos paciente.

Foi utilizado para as cirurgias anestésico local à base de cloridrato de mepivacaína HCl 2% com vasoconstrictor adrenalina a 1:100.000 (Mepivalem 2% AD®, Dentsply). Durante cada procedimento foram

realizadas até duas exodontias por quadrante (MAXYMIW et al. 1991) com a quantidade máxima para administração de três tubetes anestésicos de 1,8 ml.

As exodontias foram realizadas da forma menos traumática possível e todas as cirurgias foram seguidas de sutura simples. Quando necessário, foi feita a remoção de bordas ósseas cortantes do alvéolo pós exodontia com auxílio de alveolótomo e limas para osso.

Os procedimentos foram avaliados quanto a necessidade ou não de osteotomia, e tiveram tempo de realização em minutos cronometrado, como critério adicional de avaliação da dificuldade cirúrgica.

O tempo mínimo de intervalo entre exodontias em um mesmo paciente foi de 14 dias. A medicação analgésica pós-operatória prescrita foi Paracetamol 750mg a cada 06 horas em caso de dor, e a remoção de sutura ocorreu 07-10 dias após cada cirurgia.

Os pacientes foram avaliados após a exodontia, até a constatação da cicatrização do tecido mole de recobrimento do alvéolo pós cirurgia. Após a cicatrização alveolar os pacientes retornaram, para avaliação clínica de acompanhamento, tendo todos os pacientes livre acesso para retorno não programado quando da percepção de: sinais de inflamação, exposição óssea, ulceração ou drenagem de secreção purulenta nas áreas pós exodontia.

Foi considerado ocorrência de sinais de osteorradionecrose (ORN) quando verificação clínica revelou a presença de osso exposto em maxila ou mandíbula com concomitante ulceração ou necrose em tecidos moles, sem

associação com recidiva da lesão maligna (KOGA et al. 2008), presença de fístula intra-oral ou extra-oral persistente e não responsiva a tratamento com antibióticos or mais de 15 dias.

As ORN detectadas foram encaminhadas para tratamento pelo serviço de cirurgia bucomaxilofacial da UFC, e tratadas com irrigação com Clorexidina 0,12%, associada ou não a tratamento cirúrgico por sequestrectomia, debridamento cirúrgico, ressecção marginal ou segmentar (MUCKE et al. 2013) a depender da magnitude e extensão da necrose.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17,0 para Windows no qual os cruzamentos foram realizados adotando uma confiança de 95%. Os dados do tipo categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual, e comparados por meio de teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado.

A análise foi dividida em fatores sócio-demográficos e clínico-epidemiológicos que consideraram o paciente como unidade amostral, e em dados dentários, que consideraram o dente extraído como unidade amostral.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Durante o período de seleção da amostra 16 pacientes procuraram atendimento no NEPE da UFC após realização de radioterapia de cabeça e pescoço, sendo um desses pacientes edêntulo, três alegaram não aderir a pesquisa por dificuldade de transporte de seus municípios de origem para o local de atendimento, na capital do estado, e um paciente após esclarecido sobre as possibilidades de tratamento decidiu realizar oxigenoterapia hiperbárica.

Onze pacientes foram incluídos no estudo, sendo 10 (90,9%) do sexo masculino e uma (9,1%) paciente do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 42 a 68 anos, com média de idade de 56 ± 7 anos, tendo 5 (45,5%) pacientes com até 55 anos, e 6 (54,5%) pacientes mais de 55 anos de idade.

Sete (63,6%) dos pacientes tinham residência no interior do estado do Ceará ou na região metropolitana da capital do estado, Fortaleza, onde foram realizados os procedimentos e consultas de acompanhamento do estudo.

Quanto a profissão, 63,6 % dos pacientes declararam ser autônomos. Quanto a escolaridade, 54,5% declararam ter cursado apenas ensino fundamental.

Quanto a avaliação de saúde geral, um paciente (9,1%) apresentava hipertensão com bom controle medicamentoso, e um paciente apresentava hepatite C com carga viral indetectável durante todo período do estudo.

Um total de 51 dentes foram extraídos, em 36 procedimentos cirúrgicos, com média de $4,6 \pm 3,4$ (mínimo = 1, máximo 11) dentes extraídos por paciente. O paciente que realizou apenas uma exodontia possuía outros dentes com indicação de remoção cirúrgica, entretanto apresentou recidiva de câncer oral durante o acompanhamento da cicatrização de sua primeira cirurgia, tendo sido encaminhado para tratamento com cirurgião de cabeça e pescoço já responsável pela abordagem da lesão primária.

O tempo médio de acompanhamento foi 10 ± 7 meses (mínimo = 01, máximo = 23 meses), sendo 8 (72,7%) pacientes acompanhados por até 18 meses, e 3 (27,3%) por mais de 18 meses.

Dos 11 pacientes do estudo, 10 apresentaram carcinomas de células escamosas (CEC), sendo 5 em cavidade oral, 2 em faringe, e 2 em laringe e um paciente apresentou tumor primário oculto, tendo recebido tratamento radioterápico para CEC metastático em linfonodo cervical. O único paciente que não apresentou CEC realizou radioterapia para tratamento de carcinoma basocelular em pele da região de maxila.

Durante o acompanhamento 2 (18,1%) pacientes apresentaram sinais de ORN, em três (5,9%) diferentes áreas dos 51 dentes extraídos.

A **Tabela 1** mostra a distribuição das características das lesões malignas apresentadas pelos pacientes e sua relação com a ocorrência de

sinais de ORN.

Tabela 1 - Fatores relacionados a neoplasia de cabeça e pescoço e sua relação com a ocorrência de sinais de ORN.

	Amostra total		Sinais de ORN		p-Valor
	n	%	n	%	
Localização do tumor irradiado					
CEC intraoral	5	45,5	2	40,0	0,231
Faringe	2	18,2	0	0,0	
Outros	4	36,4	0	0,0	
Tempo de evolução em meses					
Até 3 meses	5	55,5	2	40,0	0,444
Mais de 3 meses	4	44,5	0	0,0	
Lesão primária					
Não	2	18,2	0	0,0	1,000
Sim	9	81,8	2	22,2	
T					
Tx	3	27,3	1	33,3	0,368
T2	2	18,2	2	50,0	
T3	2	18,2	0	0,0	
T4	4	36,4	0	0,0	
N					
N0	2	18,2	0	0,0	0,164
N1	3	27,3	0	0,0	
N2	2	18,2	0	0,0	
N3	1	9,1	1	100,0	
Nx	3	27,3	1	33,3	
M					
M0	8	72,7	1	12,5	0,491
Mx	3	27,3	1	33,3	
Tipo histológico					
CEC	10	90,9	2	20,0	1,000
Carcinoma Basocelular	1	9,1	0	0	

*p<0,05, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Obs.: Um total de dois pacientes exibiram ORN.

A dose total de radiação recebida pelos pacientes variou de 5.080cGy a 7.000cGy, 10 pacientes foram tratados com radioterapia 2D, e um paciente com feixe de elétrons. Todos os pacientes utilizaram aparelho de aceleração linear e tiveram maxila e mandíbula contidos na área irradiada.

Os dois pacientes que apresentaram sinais de ORN apresentaram mucosite durante o tratamento radioterápico. Os dados referentes ao tratamento radioterápico, por paciente, e sua correlação com ocorrência de sinais de ORN são mostrados na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Associação de fatores relacionados ao tratamento radioterápico com a ocorrência de sinais de ORN, por paciente.

	Amostra total		Sinais de ORN		p-Valor
	n	%	n	%	
Tratamento inicial					
Radioterapia adjuvante	6	85,7	1	16,7	1,000
Radioterapia neoadjuvante	1	14,3	0	0,0	1,000
Cirurgia	8	88,9	2	25,0	1,000
Quimioterapia	5	50,0	0	0,0	0,444
Dissecção cervical	4	50,0	1	25,0	1,000
Ressecção mandibular	2	20,0	1	50,0	0,378
Efeitos adversos					
Hipossalivação	8	80,0	2	25,0	1,000
Trismo	4	44,4	1	25,0	1,000
Mucosite	2	20,0	2	100,0*	*0,022
Fibrose	3	30,0	1	33,3	1,000
Cárie de radiação	6	66,7	1	16,7	1,000
Outra seqüela de voz/deglutição	4	40,0	0	0,0	0,467
Dose total					
Até 6.000cGy	4	36,4	2	50,0	0,109
Mais de 6.000cGy	7	63,6	0	0,0	
Dose estimada nos maxilares					
Até 6.000cGy	7	63,6	2	28,5	0,491
Mais de 6.000cGy	4	36,4	0	0,0	

*p<0,05, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Obs.: Um total de dois pacientes exibiram ORN

Dez (90,9%) pacientes apresentaram histórico de uso de tabaco. Sete (63,6%) pacientes não realizaram tratamento odontológico prévio ao tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. Os dois pacientes que apresentaram sinais de ORN não tinham histórico de etilismo.

A **Tabela 3** apresenta os dados referentes aos fatores de risco para carcinoma de células escamosas e ORN, e sua correlação com os sinais de ORN apresentados por dois pacientes.

Tabela 3 - Fatores de risco para carcinoma de células escamosas e ORN e sua correlação com a ocorrência de sinais de ORN, por paciente.

Fatores de risco	Amostra total		Sinais de ORN		p-Valor
	N	%	n	%	
Fumo	10	90,9	1	10,0	0,182
Álcool	9	81,8	0	0,0*	*0,018
DST	2	18,2	0	0,0	1,000
Exposição solar	7	70,0	0	0,0	0,067

RT= Radioterapia.* $p < 0,05$, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Obs.: Um total de dois pacientes exibiram sinais de ORN.

Dos 11 pacientes, 7 (63,6%) não realizaram avaliação odontológica prévia ao tratamento radioterápico. Dentre os pacientes que apresentaram sinais de ORN, um realizou tratamento odontológico prévio a radioterapia e o outro paciente não o fez.

4.2 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS REALIZADOS (N= 36).

Foram realizados 36 procedimentos cirúrgicos nos 11 pacientes atendidos. E os sinais de ORN ocorreram após 3 procedimentos, tendo 2 deles sido realizados com cobertura antibiótica de 4 dias (grupo 2)

A **Tabela 4** mostra a divisão dos pacientes entre os grupos 1 e 2 considerando o sexo e a faixa etária.

Tabela 4 - Distribuição dos grupos antibióticos 1 e 2 por sexo e faixa etária dos pacientes em cada procedimento cirúrgico realizado.

	Grupo antibiótico		p-Valor
	G1	G2	
Sexo			
Masculino	13 72,2%	17 94,4%	0,177
Feminino	5 27,8%	1 5,6%	
Idade			
Até 55 anos	9 50,0%	8 44,4%	1,000
Mais de 55 anos	9 50,0%	10 55,6%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Obs.: Um total de 36 procedimentos cirúrgicos foram realizados. G1=grupo 1, G2= grupo 2

Vinte e um procedimentos (58,3%) foram realizados em regiões posteriores (pré-molares e molares), e 41,7% em mandíbula. Em 80% dos procedimentos realizados, um ou mais dentes tinham a presença de lesões cariosa como motivo da exodontia. Em 60% dos procedimentos, um ou os dois dentes removidos apresentavam alguma lesão radiográfica

(espessamento do ligamento periodontal, abscesso periapical, granuloma periapical ou cisto periapical) no momento da exodontia.

Três procedimentos foram associados a sinais de ORN, e todos esses procedimentos ocorreram em região posterior (pré-molares e molares), sendo dois em mandíbula e um em maxila, todos apresentavam um ou os dois dentes com presença de lesão radiográfica, tiveram duração maior que 13 minutos, e apresentavam um ou os dois dentes com doença periodontal como motivo da exodontia.

4.3 DENTES REMOVIDOS (N=51)

Os sinais de ORN ocorreram em dentes que foram extraídos entre 20 e 36 meses após o fim do tratamento radioterápico, tendo dois casos ocorrido após exodontias que utilizaram cobertura antibiótica com amoxicilina por 4 dias (grupo 2), e um caso após um procedimento no qual foi utilizada cobertura antibiótica com amoxicilina por 8 dias (grupo 1). A **Figura 3** mostra o tempo decorrido entre o fim do tratamento radioterápico e a exodontia de cada dente, evidenciando com círculos de demarcação o período de tempo decorrido entre o fim da radioterapia e o procedimento cirúrgico nas regiões onde ocorreram sinais de ORN.

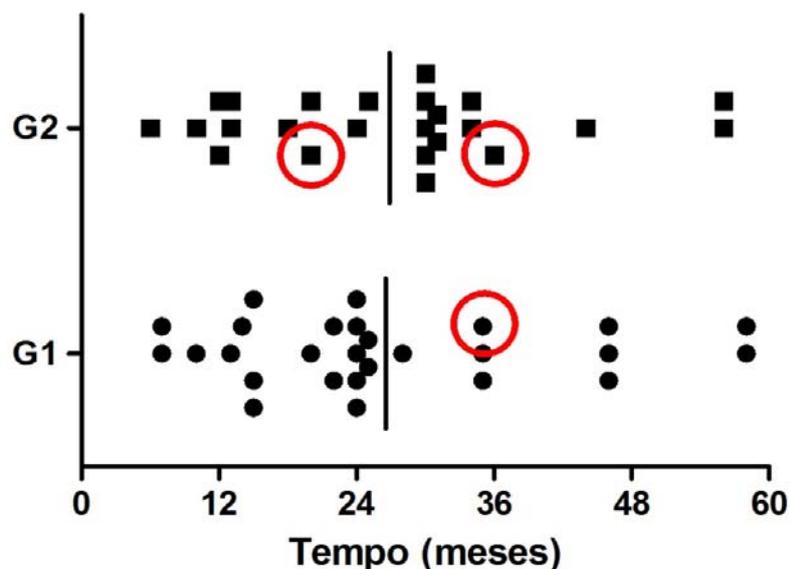


Figura 3 - Distribuição dos 51 dentes removidos de acordo com o tempo decorrido entre o fim do tratamento radioterápico e a cirurgia nos grupos antibióticos 1 e 2. Em destaque as exodontias dos dentes que apresentaram sinais de ORN. G1=grupo antibiótico 1, G2=grupo antibiótico 2.

Um paciente removeu apenas um dente, e 36 procedimentos cirúrgicos foram realizados para remoção de 51 dentes, sendo removidos até 2 dentes por procedimento cirúrgico. Vinte e sete dentes (52,9%) removidos eram pré-molares ou molares (dentes posteriores). Vinte e um dentes (41,2%) foram removidos da mandíbula, e 30 (58,8%) dentes da maxila.

O tempo cirúrgico médio para cada dente removido foi de 12 ± 9 minutos (mínimo = 4, máximo = 52 minutos), sendo que as exodontias de 35 dentes (68,6%) duraram até 13 minutos e 16 dentes (32,4%) tiveram exodontias que duraram mais de 13 minutos.

Os 3 dentes que apresentaram sinais de ORN após a exodontia, eram dentes posteriores ($p=0,238$), que apresentavam doença periodontal como causa da exodontia ($p=0,0047$), lesão radiográfica ($p=0,279$), e que foram removidos em procedimentos que duraram mais de 13 minutos ($p=0,027$). Dois desses dentes, estavam localizados em mandíbula ($p=0,561$) apresentavam cárie como causa da exodontia ($p=0,407$), levaram mais de 3 semanas para ter completo recobrimento do alvéolo por tecido mole ($p=0,027$), e foram removidos com cobertura antibiótica de 4 dias (grupo 2) ($p=0,595$).

A **Tabela 5** mostra a distribuição dos dentes removidos quanto a localização, motivo da exodontia, e outras condições associadas, e a relação dessas variáveis com tempo cirúrgico (tempo necessário para exodontia após anestesia local).

Tabela 5 - Fatores dentários relacionados a ocorrência de sinais de ORN em 51 dentes removidos de pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço.

	Amostra total		Sinais de ORN		p-Valor
	n	%	n	%	
Grupo					
G1	27	52,9	1	3,7	0,595
G2	24	47,11	2	8,3	
Localização					
Anterior	24	47,1	0	0,0	0,238
Posterior	27	52,9	3	11,1	
Maxilar					
Superior	30	58,8	1	3,3	0,561
Inferior	21	41,2	2	9,5	
Motivo da exodontia					
Periodontia	19	37,3	3*	15,8	*0,047
Carie	43	84,3	2	4,7	0,407
Fratura decoroa	25	49,0	1	4,0	1,000
Condições associadas					
Lesão radiográfica	31	62,0	3	9,7	0,279
Dor	14	29,8	1	7,1	1,000
Edema	7	14,0	1	14,3	0,370
Uso de medicações	11	22,0	1	9,1	0,534
Ostectomia	7	14,0	0	0,0	1,000
Remoção de fragmento ósseo	16	31,4	0	0,0	0,543
Semanada cicatrização					
1º	8	25,0	0	0,0	*0,026
2º	16	50,0	0	0,0	
3º ou posterior	8	25,0	2*	25,0	
Tempo cirúrgico					
Até 13 minutos	35	68,6	0	0,0	*0,027
Mais de 13 minutos	16	32,4	3*	18,8	

*p<0,05, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. G1=grupo 1, G2=grupo 2 Obs.: Um total de 51 dentes foi removido.

Três áreas ósseas pós exodontia apresentaram sinais de ORN, tendo duas delas ocorrido em região posterior de maxila e mandíbula da única paciente do sexo feminino, que realizou mandibulectomia parcial prévia ao tratamento radioterápico para tratamento de CEC em mandíbula. A outra área com sinais de ORN ocorreu em um paciente do sexo masculino, que também apresentou tumor primário em cavidade oral (língua). A **Tabela 6** mostra a caracterização dos pacientes, das lesões primárias, do tratamento radioterápico, e dos dentes removidos que apresentaram sinais de ORN após exodontia.

Tabela 6 - Caracterização dos pacientes que apresentaram sinais de ORN.

	P1	P2
Áreas sinais de ORN	2	1
Sexo	Feminino	Masculino
Idade	42	55
Profissão	Autônomo	Autônomo
Escolaridade	Até o 1º grau	2º grau
Tempo evolução do tumor em meses	2	1
Ressecção mandibular	Sim	Não
Xerostomia	Sim	Sim
Trismo	Sim	Não
Mucosite	Sim	Sim
Fibrose	Sim	Não
Cárie de radiação	Sim	Não
Outra sequela voz/deglutição	Não	Não
Fumo	Não	Sim
Álcool	Não	Não
Dose total de radiação	6000 cGy	6000 cGy
Maxila/Mandíbula irradiada	Sim	Sim
Aparelho radioterápico	Acelerador linear	Acelerador linear
Técnica radioterápica	RT2D	RT2D
Avaliação odontológica prévia	Não	Sim

P1=paciente 1, P2=paciente 2, RT= radioterapia, G1=grupo 1, G2=grupo 2

Tabela 7 - Caracterização dos dentes removidos associados a ocorrência de sinais de ORN

	P1	P1	P2
Grupo antibiótico	G1	G2	G2
Tempo pós RT em meses	35	20	36
Localização	Posterior	Posterior	Posterior
Maxilar	Superior	Inferior	Inferior
Motivo exodontia periodontia	Sim	Sim	Sim
Motivo exodontia cárie	Sim	Sim	Não
Motivo exodontia fratura de coroa	Sim	Não	Não
Coroa presente	Não	Não	Sim
Lesão radiográfica	Sim	Sim	Sim
Histórico de dor	Sim	Não	Não
Histórico de edema	Sim	Não	Não
Necessidade de medicação prévia	Sim	Não	Não
Necessidade de ostectomia	Não	Não	Não
Remoção de fragmento ósseo	Não	Não	Não
Tempo cirúrgico	16	16	15
Avaliação odontológica pré RT	Não	Não	Sim
Tempo entre fim da RT e a cirurgia em meses	35	20	36

P1= paciente 1; P2=paciente 2; G1= grupo2; G2= grupo 2; RT=radioterapia.

Dentes que apresentaram doença periodontal como causa única ou associada para a necessidade de exodontia ($p=0,078$), bem como os dentes que necessitaram de mais de 13 minutos para realização da exodontia ($p=0,027$), e dentes que tiveram mais de 3 semanas sem completo recobrimento do alvéolo por tecido mole ($p=0,026$), apresentaram mais sinais de ORN.

Pacientes do Grupo 1 que apresentaram doença periodontal como causa da exodontia apresentaram maior risco para sinais de ORN após exodontia (**Tabelas 8 e 9**).

Tabela 8 - Fatores dentários relacionados a ocorrência de sinais de ORN em 36 procedimento cirúrgicos realizados em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço.

	Amostra total		Sinais de ORN		p-Valor
	n	%	n	%	
Localização					
Anterior	15	41,7	0	0,0	0,250
Posterior	21	58,3	3	14,3	
Maxilar					
Superior	21	58,3	1	4,8	
Inferior	15	41,7	2	13,3	
Motivo da exodontia					
Periodontia	16	45,7	3	18,8	0,078
Carie	28	80,0	2	7,1	0,541
Fratura de coroa	16	45,7	1	6,3	1,000
Coroa presente	13	37,1	1	7,7	1,000
Condições associadas					
Lesão radiográfica	21	60,0	3	14,3	0,259
Dor	9	25,7	2	22,2	0,174
Edema	6	17,1	2	33,3	0,070
Uso de medicações	8	22,9	2	25,0	0,124
Ostec	4	11,4	0	0,0	1,000
Fragmento ósseo	12	34,3	0	0,0	1,000
Semana da cicatrização					
1	7	30,4	0	0,0	
2	9	39,1	0	0,0	
3 ou mais	7	30,4	2	28,6	
Tempo cirúrgico					
Até 13 minutos	15	44,1	0	0,0	0,238
Mais de 13 minutos	19	55,9	3	15,8	
Grupo					
G1	18	50,0	1	5,6	1,000
G2	18	50,0	2	11,1	

*p<0,05, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual Obs.: Um total de três procedimentos cirúrgicos levaram ao desenvolvimento de ORN

Tabela 9 - Correlação entre fatores dentários e grupo antibiótico com a indicação de exodontia por doença periodontal em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, considerando cada dente extraído.

	Exodontia por Periodontia		p-Valor
	Não	Sim	
Grupo antibiótico			
G1	22*	5	*0,004
	68,8%	26,3%	
G2	10	14*	
	31,3%	73,7%	
Localização			
Anterior	20*	4	*0,008
	62,5%	21,1%	
Posterior	12	15*	
	37,5%	78,9%	
Maxilar			
Superior	20	10	0,389
	62,5%	52,6%	
Inferior	12	9	
	37,5%	47,4%	
Motivo da exodontia			
Cárie	28	15	0,450
	87,5%	78,9%	
Fratura decoroa	23*	2	*<0,001
	71,9%	10,5%	
Coro presente	4	12*	*<0,001
	12,5%	63,2%	
Condições associadas			
Lesão radiográfica	17	14	0,130
	53,1%	77,8%	
Dor	7	7	0,336
	24,1%	38,9%	
Edema	2	5	0,083
	6,3%	27,8%	
Medicação prévia	4	7*	*0,041
	12,5%	38,9%	
Ostectomia	4	3	0,692
	12,5%	16,7%	
Remoção de fragmento ósseo	6	10*	*0,012
	18,8%	52,6%	
Cicatrização	21	11	0,541
	95,5%	84,6%	
Tempo cirúrgico			
Até 13 minutos	25	10	0,058
	78,1%	52,6%	
Mais de 13 minutos	7	9	
	21,9%	47,4%	

*p<0,05, teste Exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de sinais de ORN quando considerando os pacientes, os procedimentos cirúrgicos realizados, ou os dentes extraídos conforme mostrado na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Ocorrência de sinais de ORN nos grupos 1 e 2 considerando o total de dentes extraídos, procedimentos cirúrgicos realizados, e pacientes atendidos.

	Grupo				p-Valor
	n	%	G1	G2	
Sinais de ORN por dente					
Não	48	94,1	26 (96,3%)	22 (91,7%)	0,595
Sim	3	5,9	1 (3,7%)	2 (8,3%)	
Sinais de ORN por procedimento					
Não	33	91,7	17 (94,4%)	16 (88,9%)	1,000
Sim	3	8,3	1 (5,6%)	2 (11,1%)	
Sinais de ORN por paciente					
Não	9	81,8	3 (100,0%)	6 (75,0%)	1,000
Sim	2	18,2	0 (0,0%)	2 (25,0%)	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. G1=grupo 1, G2= grupo 2.

5 DISCUSSÃO

A realização de estudos prospectivos de ocorrência de ORN visa identificar a interferência de fatores clínicos, individuais, terapêuticos e dentários na origem dessa grave complicação do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. A necessidade de exodontia após esse tipo de tratamento antineoplásico não pode ser controlada, pois, mesmo pacientes com regular acompanhamento odontológico, podem sofrer traumas que inviabilizem a permanência de um ou mais dentes em cavidade oral. Além disso, o reconhecimento de novos fatores de risco para ORN após exodontias pode minimizar o risco de sua ocorrência, impactando de forma positiva a qualidade de vida dos pacientes, principalmente daqueles com expectativa de grande tempo de sobrevida pós cura/tratamento.

O uso de antibióticos na prevenção de ORN em pacientes que realizaram radioterapia em cabeça e pescoço e necessitam de exodontias já é descrito na literatura, entretanto pouca atenção é dada a descrição dos protocolos antibióticos utilizados (KANATAS et al. 2002), sendo as pesquisas disponíveis análises retrospectivas de prontuários que identificam a frequência de ORN após exodontias.

A extração dentária prévia ao tratamento radioterápico para prevenir ORN é uma conduta adotada em muitos centros de tratamento do câncer, mas a eficácia desta medida não pode ser comprovada, devido a ausência de ensaios clínicos randomizados ELIYAS et al. (2014) e SPIVAKOVSKY

(2014), e a detecção de casos de ORN em estudos retrospectivos que avaliaram pacientes que fizeram exodontias previamente ao tratamento radioterápico de cabeça e pescoço (CHANG et al. 2007; KOGA et al. 2008).

No estado do Ceará, encontra-se uma grande quantidade de pacientes que não realiza avaliação odontológica prévia ao tratamento radioterápico de cabeça e pescoço, o que já foi descrito em avaliação retrospectiva de 357 pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço no Brasil, na qual ROSALES et al. (2009), identificaram que 41,5% não realizaram avaliação odontológica prévia a radioterapia (ROSALES et al. 2009). Além disso, o tratamento preventivo dos pacientes antes da radioterapia pode ser importante na prevenção dos casos de ORN idiopáticos/espontâneos, mas uma conduta frente a casos onde uma intervenção cirúrgica não pode ser evitada será sempre necessária (EPSTEIN et al. 1987).

Foram utilizados dois protocolos de cobertura antibiótica, tendo o grupo 1 recebido amoxicilina um dia antes dos procedimentos cirúrgicos e durante 7 dias após os procedimentos, e o grupo 2 recebido amoxicilina um dia antes dos procedimentos cirúrgicos e durante 3 dias após as cirurgias. Em 2002, KANATAS et al. já reconheciam a amoxicilina como principal antibiótico utilizado pelos cirurgiões maxilofaciais antes e após exodontias em pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, relatando um uso pós-operatório por um período variável de 3 a 28 dias.

Somente um trabalho, recentemente publicado, utilizou cobertura antibiótica com amoxicilina na prevenção de ORN avaliando os pacientes de

forma prospectiva e longitudinal, não tendo relatado casos de ORN em um período médio de acompanhamento de 63 meses. Entretanto, no referido estudo foi realizada cobertura antibiótica prolongada, com o antibiótico via oral iniciado 10 dias antes dos procedimentos cirúrgicos e continuados 7 dias após os procedimentos, sendo também utilizado bochecho com clorexidina 0,12% por igual período de tempo, em pacientes que receberam tratamento odontológico prévio a radioterapia (AL-BAZIE et al. 2016).

Utilizando os dois protocolos antibióticos, e avaliando os pacientes de forma prospectiva, detectamos sinais de ORN em 18,1% dos pacientes em um tempo médio de acompanhamento de 10 ± 7 meses (mínimo = 01, máximo = 23 meses). Até o fim o estudo, apenas um paciente apresentou área de osso necrótico não cicatrizante por um período maior de 3 meses, podendo este único caso ser descrito como ORN. Entretanto, apenas a continuidade do acompanhamento poderá descartar ou confirmar o diagnóstico de ORN de outras duas áreas de uma mesma paciente que apresentaram exposição óssea em região de alvéolos pós exodontia. Por essa razão, as três regiões foram agrupadas como áreas com sinais de ORN.

KOGA et al. (2008) avaliou 57 pacientes que realizaram exodontias após radioterapia de cabeça e pescoço, tendo 86% utilizado antibióticos apenas antes da cirurgia, ou antes e após a cirurgia, com apenas um paciente tendo desenvolvido ORN em um período médio de acompanhamento de 42,8 meses.

Já RAGUSE et al. (2016) encontraram incidência de ORN de 25%

com tempo médio de acompanhamento de 41 meses pós exodontia, o que exige nossa atenção para a possibilidade de um aumento do número de casos de ORN em nossos pacientes com a continuidade do acompanhamento.

As três áreas de osso necrótico foram encontradas em regiões onde as exodontias foram realizadas após 20, 35 e 36 meses após o término do tratamento radioterápico, sendo esse intervalo de tempo menor que o tempo médio 42,6 meses após a radioterapia do trabalho de KOGA et al. (2008), corroborando para a hipótese de que, com o passar do tempo, o comprometimento do processo de reparo tecidual causado pela radiação ionizante aos tecidos possa ser parcialmente revertido ou minimizado.

A prevalência de ORN foi 28,3 vezes (0,9 - 936,7) mais associado com os diagnósticos de CEC intraoral que com os demais, sendo 18,3 vezes(0,5 - 62) mais associado com o CEC intraoral do que faringe, e 11,7 vezes(0,3 - 422,5) mais associado com o CEC intraoral que carcinomas em outras localizações. Em estudo retrospectivo de 776 pacientes que fizeram radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, (KUHNT et al. (2016) verificaram 51 casos de ORN, com 67% ocorrendo em pacientes que apresentaram tumor primário em cavidade oral. Além disso, verificaram que pacientes que apresentaram tumor primário em cavidade oral, e que realizaram ressecção cirúrgica envolvendo tecido ósseo previamente a radioterapia apresentaram maior risco para desenvolvimento de ORN com (Odds Ratio de 4,69 e 5,87 respectivamente), (95% de confiança). Duas

áreas necróticas pós exodontia (66,7%) ocorreram em uma paciente que realizou mandibulectomia parcial prévia ao tratamento radioterápico.

O consumo de álcool está geralmente associado a maior risco de desenvolvimento de ORN (RAGUSE et al. 2016), entretanto, a ORN foi 95,0 vezes (1,5 - 6094) mais prevalente em pacientes que não bebiam do que em pacientes etilistas. Este dado pode ser explicado pela presença de outros fatores de risco associados aos dois pacientes que apresentaram ORN, pois os dois apresentaram tumor intra-oral, apresentando proximidade do tumor com maxila e/ou mandíbula, tendo um deles realizado osteotomia para remoção tumoral previamente a radioterapia, que são fatores reconhecidamente associados a maior risco de desenvolvimento de ORN (KUHNT et al. 2016; RAGUSE et al. 2016).

A prevalência de sinais de ORN foi 13,8 vezes (1,0 - 283,3 vezes) mais associada a dentes que tiveram como motivo de exodontia a doença periodontal, que em dentes que não tinham esse fator associado.

Avaliando os mesmos pacientes antes da radioterapia, e 6 meses após tratamento radioterápico de cabeça e pescoço, AMMAJAN et al. (2013) verificaram piora dos índices de higiene oral, recessão gengival, e nível de inserção clínica, que caracterizam a doença periodontal. Em nosso estudo, as exodontias associadas a sinais de ORN ocorreram entre 20 e 36 meses após o fim do tratamento radioterápico, mostrando a necessidade de atenção a possibilidade de que a evolução progressiva da doença periodontal nesses pacientes, podendo levar a necessidade posterior de exodontias com elevado risco de desenvolvimento de ORN.

A presença de doença periodontal em pacientes que fazem tratamento radioterápico pode resultar em complicações agudas e crônicas como a ORN, devendo haver incentivo constantes aos pacientes para manutenção de boa higiene oral durante e após o tratamento radioterápico.

Considerando que protocolo antibiótico do Grupo 2 foi mais utilizado em pacientes que tiveram doença periodontal como indicação para exodontia (fator determinante para incidência de ORN), e que não houve diferença na prevalência de sinais de ORN entre os grupos 1 e 2, o protocolo antibiótico do grupo 2 pode ser indicado para pacientes com doença periodontal que necessitam de exodontia após radioterapia, pois este protocolo consegue deixar o grupo de maior risco para ORN (indicação de exodontia por doença periodontal) com a mesma prevalência do grupo de menor risco (indicação de exodontia por causa não periodontal).

A influência positiva da diminuição do número de dias de cobertura antibiótica na prevenção de sinais de ORN em pacientes com doença periodontal avançada pode ter relação com a alteração da microbiota da doença periodontal pelo uso do antibiótico amoxicilina (COLOMBO et al. 2009). Sendo o uso a curto prazo de antibióticos um sucesso no tratamento da doença periodontal agressiva, quando acompanhado de procedimento de raspagem (MESTNIK et al. 2010), seria prudente indagar se o tratamento periodontal prévio as exodontias poderia reduzir o risco de desenvolvimento de ORN após exodontias em pacientes com doença periodontal avançada. Além disso, os resultados obtidos sugerem que o uso de cobertura antibiótica com amoxicilina por 4 dias pode ser indicado em pacientes que

receberam tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço e que necessitam remover dentes que não podem ser mantidos por apresentarem doença periodontal, havendo necessidade de repetir esse protocolo em amostras maiores, em busca de comprovação da hipótese elencada.

A prevalência de ORN em pacientes com três ou mais semanas para cicatrização foi 18,8 (0,8 - 444,3) vezes maior que nos pacientes com menos que esse tempo, sendo 6,5 (0,3 - 161,1) vezes maior que os pacientes com até uma semana de cicatrização e 12,7 (0,5 - 302,1) vezes maior que os pacientes com até 2 semanas para que ocorresse a cicatrização. Em estudo retrospectivo com 38 casos de ORN, RAGUSE et al. (2016) descreveu que cirurgia dento-alveolar pós radioterapia sem cicatrização completa foi um fator de risco significativo tanto em análise univariada quanto multivariada do risco, sem entretanto avaliar o tempo média de recobrimento do alvéolo por tecido mole, como realizado em nosso estudo.

Embora a duração do procedimento cirúrgico não seja rotinamente utilizada na avaliação do risco de desenvolvimento de ORN, a prevalência de ORN em pacientes que tiveram mais de 13 minutos como procedimento cirúrgico foi 18,4 (1,1 - 380,8) vezes maior que nos pacientes que tiveram seu procedimento demorando menos de 13 minutos, podendo ser um novo fator de risco para ORN a ser avaliado, devendo esta possível relação ser confirmada em estudos que envolvam maior número de pacientes.

Mesmo os estudos mais atuais de ORN disponíveis são retrospectivos e baseados em análise retrospectiva de prontuários JHAM et al. (2008), RAGUSE et al. (2016) e D'SOUZA et al. (2014). Este trabalho

realizou uma abordagem prospectiva da ocorrência de sinais de ORN em pacientes que necessitaram realizar exodontias após tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, e a continuidade do acompanhamento dos pacientes do estudo poderá fornecer mais informações com bom nível de confiança.

Para diagnóstico de ORN os estudos retrospectivos anteriores consideram que o paciente deve apresentar área de osso exposto não cicatrizante por período mínimo de 3 meses (D'SOUZA et al. 2014), entretanto, por ser um estudo prospectivo, nosso trabalho pode encontrar uma paciente que apresentou necessidade de intervenção e tratamento cirúrgico de áreas sequestro ósseo exposto em período menor que três meses. Essas áreas necróticas, presentes em região previamente irradiada, que caracteristicamente representaram casos de ORN induzem a refletir sobre a real necessidade do quesito tempo de osso exposto ser realmente imprescindível para a definição e diagnóstico de ORN na população irradiada.

6 CONCLUSÃO

Três áreas pós cirúrgicas apresentaram sinais de ORN, sendo duas áreas em pacientes do grupo 2, e uma em paciente do grupo 1. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevenção de ORN nos grupos 1 e 2.

Dentes que apresentaram doença periodontal como causa da exodontia, dentes que necessitaram de mais de 13 minutos para realização da exodontia, e dentes que tiveram mais de 3 semanas sem completo recobrimento do alvéolo por tecido mole, apresentaram maior prevalência de sinais de ORN.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Bazie SA, Bahatheq M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: a 10 years prospective study. **J Cancer Res Ther** 2016; 12:565-70.

Ammajan RR, Joseph R, Choudhary K, Vidhyadharan K. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: a hospital-based study. **J Cancer Res Ther** 2013; 9:630-7.

Bhide AS, Ahmed M, Barbachano Y, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. Sequential induction chemotherapy followed by radical chemo-radiation in the treatment of locoregionally advanced head-and-neck cancer. **Br J Cancer** 2008; 99:57-62.

Bhide SA, Nutting CM. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. **Oral Oncol** 2010; 46:439-41.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. **Lancet Oncol** 2010; 11:21-8.

Cardoso MFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiol Bras** 2005; 38:107-15.

Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws- a current overview-part 2: dental management and therapeutic options for treatment. **Oral Maxillofac Surg** 2010; 14:81-95.

Chang DT, Sandow PR, Morris CG, et al. Do preirradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? **Head Neck** 2007; 29:528-36.

Colombo APV, Boches SK, Cotton SL et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis and periodontal health using the human oral microbe identification microarray (HOMIM). **J Periodontol** 2009; 80:1421-32.

Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. **Radiother Oncol** 2007; 85:156-70.

Delanian S, Lefaix J-L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiother Oncol** 2004; 73:119-31.

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; 52:356-62.

Dinshaw KA, Agarwal J, Laskar SG, Gupta T, Shrivastava SK, Cruz AD. Head and neck squamous cell carcinoma: the role of post-operative adjuvant radiotherapy. **J Surg Oncol** 2005; 91:48-55.

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

Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. **J Oral Maxillofac Surg** 1987; 45:104-10.

Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. **Oral Oncol** 2014; 50:1157-64.

Hao SP, Chen HC, Wei FC, Chen CY, Yeh AR, Su JL. Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. **Laryngoscope** 1999; 109:1324-8.

Hamilton D, Paleri V. Role of transoral robotic surgery in current head & neck practice. **Surgeon** 2017; 15:147-54.

Jham BC, Reis MP, Miranda EL, et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. **Clin Oral Invest** 2008; 12:19-24.

Kanatas NA, Rogers SN, Martin MV. A practical guide for patients undergoing exodontia following radiotherapy to the oral cavity. **Dent Update** 2002; 29:498-503.

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

Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. **Oral Dis** 2008; 14:40-4.

Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. **Radiat Oncol** 2016; 11:101-8.

Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. **Br J Oral Maxillofac Surg** 2008; 46:653-60.

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

Marx RE. A new concept in osteoradionecrosis treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 1983b; 41:51-7.

Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. **J Am Dent Assoc** 1985; 111:49-54.

Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF. Post-radiation dental extractions without hyperbaric oxygen. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991; 72:270-4.

Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. **Radiat Oncol** 2014; 9:264.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EAG, Favari M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol** 2010; 37:353-65.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2010; 144:726-32.

Mucke T, Koschinski J, Rau A, et al. Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. **J Cancer Res Clin Oncol** 2013; 139:389-94.

Noble AR, Greskovich JF, Han J, et al. Risk factors associated with disease recurrence in patients with stage III/IV squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with surgery and postoperative radiotherapy. **Anticancer Res** 2016; 36:785-92.

Notani K, Yamazaki Y, Kitana H, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. **Head Neck** 2003; 25:181-5.

Raguse J-D, Hossamo J, Tinhofer I, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol** 2016; 121:215-21.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler 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; 32:289-95.

Rodriguez CP, Adelstein DJ. Survival trends in head and neck cancer: opportunities for improving outcome. **Oncologist** 2010; 15:921-3.

Rosales ACMN, Esteves SCB, Jorge J, Almeida OP, Lopes MA. Dental needs in Brazillian patients subjected to head and neck radiotherapy. **Braz Dent J** 2009; 20:74-7.

Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. **Am J Clin Oncol** 2002; 25:168-71.

Spivakovsky S. No trials on extraction/ non-extraction of teeth prior to radiotherapy. **Evid Based Dent** 2014; 15:76.

Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R. The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. **Brachytherapy** 2003; 2:158-63.

Tolentino ES, Centurion BS, Ferreira LHC, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literatura review and suggestion of clinical oral care guideline for irradiated patients. **J Appl Oral Sci** 2011; 19:448-54.

Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J. Incidence of complicated healing and osteonecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Aust Dent J** 1999; 44:187-94.

Widmark G, Sagne S, Heikel P. Osteonecrosis of tha jaws. **Int Oral Maxillofac Surg** 1989; 18:302-6.

Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **ScientificWorldJournal** 2014; 2014:581795.

Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. **Cancer** 2009; 115:4636-44.

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.



Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 31 de outubro de 2014.

A
Malena Regina de Freitas e Silva.

Ref.: Projeto de Pesquisa n°. C13/14
“Avaliação de dois protocolos de cobertura antibiótica via oral na prevenção de osteorradiocrose dos maxilares em pacientes tratados com radioterapia em região de cabeça e pescoço submetidos a exodontias”.

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 05/08/2014, **tomaram conhecimento e aprovaram** a realização do projeto em referência.

Atenciosamente,


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

1/1

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado pela pesquisadora Malena Regina de Freitas e Silva a participar como voluntário de uma pesquisa. Você não deve participar contra sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Estamos desenvolvendo uma pesquisa intitulada **Avaliação de dois protocolos de cobertura antibiótica via oral na prevenção de osteorradionecrose dos maxilares em pacientes tratados com radioterapia em região de cabeça e pescoço**, na qual pessoas que foram tratadas com radioterápico de cabeça de pescoço encaminhados para atendimento no Núcleo de Estudos de Pacientes Especiais (NEPE) e que precisam remover dentes (exodontia), serão divididas em dois grupos, um dos grupos receberá o antibiótico Amoxicilina 500mg por quatro dias, e o outro o antibiótico Amoxicilina 500mg por 8 dias, que deverão ser tomados de 08 em 08 horas, iniciando um dia antes da cirurgia e devendo ser continuados por 03 ou 07 dias após a cirurgia. Com este estudo esperamos descobrir qual desses esquemas antibióticos é o melhor para prevenir a ocorrência de Osteorradionecrose (exposição de osso na boca, dolorida e difícil de cicatrizar que pode ocorrer em pessoas que fizeram radioterapia na cabeça e/ou no pescoço, e que possuem dentes destruídos e/ou com infecção ou que removem dentes). Esclarecemos que a presença de dentes em mal estado e/ou com infecção por si só pode levar a ocorrência de Osteorradionecrose, e que por este motivo, dentes que não podem receber outra forma de tratamento devem ser removidos. Todos os participantes deverão trazer as informações solicitadas pelo pesquisador sobre o seu tratamento com radioterapia, e antes da cirurgia para remoção de dentes farão radiografias e exames de sangue na própria universidade e sem qualquer custo. Os pacientes incluídos deverão comparecer para avaliação semanal após a cirurgia para remoção de dentes até completa cicatrização

da área, e após este período deverão retornar a cada 02 meses para avaliação clínica e radiográfica. Caso ocorra Osteorradionecrose, esta será tratada em nosso serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial sem qualquer custo.

Você pode desistir de participar da pesquisa no momento em que decidir, sem que isso lhe traga qualquer penalidade. As informações conseguidas através da sua participação não irão permitir que ninguém identifique você, e somente os responsáveis pela pesquisa saberão de sua participação. Suas informações serão divulgadas apenas entre profissionais e estudiosos do assunto. Se necessário, você pode entrar em contato com o (a) coordenador da pesquisa através do endereço e telefone abaixo:

Endereço da responsável pela pesquisa:

NOME: Malena Regina de Freitas e Silva

ENDEREÇO: Rua Alexandre Baraúna s/Nº

INSTITUIÇÃO: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Clínica 02 - Estomatologia.

TELEFONE PARA CONTATO: (85) 9921 3304

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC -Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344.

O abaixo assinado _____,
_____ anos, RG _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recendo uma cópia assinada desse termo.

Fortaleza, ___/___/_____.

<i>Nome do Voluntário</i>	<i>Data</i>	<i>Assinatura</i>
Nome do Pesquisador	Data	Assinatura
Nome da Testemunha (se voluntário não souber ler)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura