



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



RAILLA FERREIRA CARDOSO DOS SANTOS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS POR
OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAÇÃO E POR
OSTEORRADIONEKROSE E TRATAMENTOS RECEBIDOS POR ESTES
PACIENTES NA CLÍNICA DO PROCEDE/ HOUFU**

UBERLÂNDIA

2023

RAILLA FERREIRA CARDOSO DOS SANTOS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS POR
OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAÇÃO E POR
OSTEORRADIONEKROSE E TRATAMENTOS RECEBIDOS POR ESTES
PACIENTES NA CLÍNICA DO PROCEDE/ HOUFU**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Faculdade de Odontologia da UFU, como
requisito parcial para obtenção do título de
Graduado em Odontologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Livia Bonjardim Lima

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Priscilla Barbosa
Ferreira Soares

UBERLÂNDIA

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela minha vida, por ter me dado a oportunidade de estar realizando esse grande sonho e pela força que eu precisei para poder chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais, Lília e Washington e a minha irmã Mariana, por todo o apoio, amor, incentivos e dedicação que sempre me deram e por sempre acreditarem em mim. Vocês são a minha vida!

Ao meu noivo, Guilherme, por toda paciência e amor durante todos esses anos, que suportou meus dias de estresse e entendeu quando eu precisei estar ausente. Obrigado por tudo!

A toda a minha família, que sempre me deu esperança de que dias melhores surgirão e por sempre confiarem em mim e na minha capacidade.

A minha querida orientadora, Livia Bonjardim, que sempre admirei e que sempre esteve ali para me ajudar. Obrigada por todos ensinamentos, paciência e pela oportunidade de trabalharmos juntas neste trabalho.

Aos meus amigos, em especial minha dupla de vida e de clínica Lorena Leonel, por ter sido muito paciente comigo e ter me ajudado sempre que precisei. Obrigada por todas as risadas, conversas e principalmente, pela amizade.

E, por fim, agradeço a todos da FOUFU que fizeram parte da minha formação direta ou indiretamente, nos quais tenho muito carinho e que vou levar para o resto de minha vida. O meu muito obrigada por tudo!

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço com acometimento de sítios anatômicos do trato aero digestivo superior representa a terceira causa mais comum de óbito por câncer no mundo e a radioterapia é utilizada para tratar aproximadamente 80% desses pacientes. Uma das complicações mais graves decorrentes dessa radiação, é a osteorradionecrose (ORN). Ademais, medicamentos prescritos para condições médicas e odontológicas, como os antirreabsortivos e antiangiogênicos têm efeitos colaterais potenciais, como a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (ONMIM), que é uma doença que afeta os ossos gnáticos. Este estudo teve por principal objetivo avaliar os aspectos epidemiológicos de pacientes acometidos por osteonecrose dos maxilares induzida por medicação (ONMIM) e por osteorradionecrose (ORN) e os tratamentos recebidos por estes pacientes. O estudo foi realizado por meio da análise de todos os prontuários de casos de pacientes acometidos por ONMIM e ORN atendidos na clínica do PROCEDE/HOUFU nos últimos 5 anos, totalizando 52 prontuários para a amostra final. Os resultados demonstraram que para a ORN, os tumores de cabeça e pescoço, foram mais prevalentes no gênero masculino, leucodermas, com idades entre 48 e 84 anos, sendo a média 62 anos e na ONMIM, a prevalência foi do gênero feminino, leucodermas, com idades entre 56 e 87 anos, sendo a média 71 anos. A exodontia foi o fator de risco predominante tanto da ORN, quanto da ONMIM, além do aparecimento espontâneo das lesões. A mandíbula foi o local mais afetado em ambas as osteonecroses, tendo a exposição óssea, dor, secreção purulenta, rarefação óssea e o sequestro ósseo, como as principais manifestações clínicas e radiográficas. Os tratamentos variaram entre conservadores e cirúrgicos. O tratamento conservador, ozonioterapia, prevaleceu para as lesões de ORN, enquanto que o tratamento cirúrgico, debridamento/curetagem, prevaleceu para as lesões de ONMIM. Com base na pesquisa, conclui-se que existem inúmeros tratamentos para as lesões. No entanto, a prevenção é o melhor caminho e o cirurgião dentista deve-se estar apto a identificar os fatores de risco, conhecer os critérios de diagnóstico das doenças e as melhores estratégias de manejo, garantindo saúde, assistência e o bem-estar do paciente.

Palavras chave: Osteorradionecrose; osteonecrose; procedimento cirúrgico; tratamento conservador.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck involving anatomical sites in the upper aerodigestive tract represents the third most common cause of death from cancer in the world and radiotherapy is used to treat approximately 80% of these patients. One of the most serious complications resulting from this radiation is osteoradionecrosis (ORN). Furthermore, medications prescribed for medical and dental conditions, such as antiresorptives and antiangiogenics, have potential side effects, such as medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw (MIONJ), which is a disease that affects the gnathic bones. This study's main objective was to evaluate the epidemiological aspects of patients affected by medication-induced osteonecrosis of the jaw (MIONJ) and osteoradionecrosis (ORN) and the treatments received by these patients. The study was carried out through the analysis of all case records of patients affected by MIONJ and ORN treated at the PROCEDE/HOUFU clinic in the last 5 years, totaling 52 records for the final sample. The results demonstrated that for ORN, head and neck tumors were more prevalent in males, Caucasians, aged between 48 and 84 years, with an average of 62 years, and in MIONJ, the prevalence was in females, Caucasians, aged between 56 and 87 years, the average being 71 years. Exodontia was the predominant risk factor for both ORN and MIONJ, in addition to the spontaneous appearance of the lesions. The mandible was the most affected site in both osteonecrosis, with bone exposure, pain, purulent secretion, bone rarefaction and bone sequestration as the main clinical and radiographic manifestations. Treatments ranged from conservative to surgical. Conservative treatment, ozone therapy, prevailed for ORN lesions, while surgical treatment, debridement/curettage prevailed for MIONJ lesions. Based on the research, it is concluded that there are numerous treatments for injuries. However, prevention is the best path and the dentist must be able to identify risk factors, know the diagnostic criteria for diseases and the best management strategies, guaranteeing the patient's health, assistance and well-being.

Keywords: Osteoradionecrosis; osteonecrosis; surgical procedure; conservative treatment.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Gênero, etnia, idade e município de residência em cada lesão. 12
- Tabela 2** - Diagnóstico primário, localização anatômica dos carcinomas espinocelulares, tratamentos recebidos, medicações antirreabsortivas utilizadas no tratamento da doença pregressa. 13
- Tabela 3** - Fatores predisponentes, localização das lesões, manifestações clínicas, achados radiográficos, estadiamento, tratamentos principais, coadjuvantes, tempo de acompanhamento e desfecho das lesões 14

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Objetivo	10
3. Metodologia	10
4. Resultados	12
5. Discussão	17
6. Considerações finais	21
Referências bibliográficas	22
Anexos	29

1. INTRODUÇÃO

Osteonecrose dos maxilares induzida por medicação

A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicação (ONMIM) é uma doença que afeta os ossos gnáticos e surge em decorrência da utilização de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos (RUGGIERO et al., 2014). O metabolismo ósseo é a via mais afetada, uma vez que esses medicamentos são receitados para o tratamento de doenças ósseas que incluem desde osteoporose até metástases de neoplasias malignas (MORRISON et al., 2015). A via de administração desses fármacos possui grande influência no aparecimento das lesões, pois nota-se que a via parenteral está amplamente relacionada com a ONMIM em detrimento da via oral (MORRISON et al., 2015; JARNBRING et al., 2015; ALMEIDA et al., 2021). Além disso, o risco de desenvolvimento dessa doença é condizente ao tempo de utilização das medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas (RUGGIERO et al., 2014; MOZZATI et al., 2012; MOURÃO et al., 2020; DOTTO e DOTTO, 2011). Outros fatores de risco associados incluem o sexo feminino (MOURÃO et al., 2020; RUGGIERO e KOHN, 2015; NISI et al., 2018), procedimentos invasivos prévios (cirurgia de exodontia, terapia periodontal cirúrgica, instalação de implantes), infecções odontogênicas, utilização de corticosteroides, quimioterapia e até mesmo fatores genéticos (RUGGIERO et al., 2014).

Por definição, na ONMIM o paciente apresenta exposição de osso necrótico em boca ou por meio de uma fístula intra ou extraoral, de cicatrização ausente por mais de oito semanas. Ademais, o paciente deve relatar tratamento atual ou anterior com terapia antirreabsortiva isoladamente ou em combinação com moduladores imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos e não haver história de irradiação ou metástase na região de cabeça e pescoço. Associado a isso, ele pode ainda relatar dor, edema, halitose, drenagem purulenta e dificuldade em alimentar-se (RUGGIERO et al., 2022).

O estadiamento da ONMIM proposto pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (RUGGIERO et al., 2014) em 2014 inclui o estágio “de risco”, passando pelos estágios 0, 1, 2 e 3. Ele leva em consideração a exposição óssea, sintomatologia, drenagem purulenta e complicações em decorrência da lesão. A lesão em maxila é menos frequente que a ONMIM de mandíbula e geralmente está associada resultados até 5 vezes melhores para os tratamentos empregados (RUGGIERO e KOHN, 2015), mas ainda depende do estadiamento da lesão, que no estágio 3 geralmente apresenta o pior prognóstico (NISI et al., 2018). Com base na classificação, sugere-se diversos tratamentos (RUGGIERO et al., 2014; RUGGIERO e KOHN, 2015).

A melhor ferramenta para reduzir a incidência de osteonecrose associada a bisfosfonatos é a prevenção (NEVILLE et al., 2009; VILELA-CARVALHO et al., 2018). Ruggiero et al. (2004), afirmaram que o tratamento é concentrado no controle da progressão da doença e procura limitar os efeitos da infecção secundária, por meio de terapia antibiótica prolongada, limpeza da área com antissépticos tópicos (Clorexidina 0,12%) e pequenas intervenções em regime de ambulatório como o debridamento local. Fliefel et al. (2015), observaram que o tratamento cirúrgico minimamente invasivo e o tratamento médico, foram os mais utilizados e dentre os tratamentos adjuvantes incluíram o laser, fatores de crescimento, oxigênio hiperbárico e ozônio, de acordo com uma revisão sistemática contemplando 97 artigos publicados de 2003 à 2014. Além disso, Aljohani et al. (2019), em seus estudos incluindo 79 lesões, concluíram que a remoção do osso necrótico seguido de fechamento com retalho mucoperiosteal é confiável para o tratamento de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação.

Almeida et al. (2021), concluíram, em seus estudos, que são vários os tratamentos propostos e que cirurgias agressivas aliadas a terapia tecidual ou adjuvante possuem os melhores resultados e cirurgias conservadoras são importantes em pacientes com condições sistêmicas que contraindicam cirurgias maiores. Do mesmo modo, Vilela-Carvalho et al. (2018), salientam que após várias pesquisas, o tratamento incluindo remoção do osso necrótico combinado com controle microbiano é mais eficiente e mais executado pela maioria dos profissionais.

Osteorradioneecrose

O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço com acometimento de sítios anatômicos do trato aero digestivo superior representa a terceira causa mais comum de óbito por câncer no mundo (GALBIATTI et al., 2013). O câncer da boca afeta lábios, estruturas da boca, como gengivas, bochechas, palato e língua. É mais comum em homens acima dos 40 anos, sendo o quarto tumor maligno mais frequente no sexo masculino na região Sudeste. A maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados (INCA, 2021).

No Brasil, a estimativa para o triênio 2020-2022 era que houvesse 625 mil casos novos de câncer, sendo esperado para cada ano do triênio 11.180 casos em homens e 4.010 casos em mulheres, de câncer da cavidade oral, 8.690 casos em homens e 2.700 casos em mulheres de câncer de esôfago, 1.830 novos casos em homens e 11.950 novos casos em mulheres de câncer de tireoide, além de 6.470 novos casos em homens e de 1.180 em mulheres de câncer de laringe (INCA, 2019).

As opções de tratamento mais comuns para o câncer de cabeça e pescoço são cirurgia, radioterapia, quimioterapia, iodoterapia ou uma combinação destes, na qual devem ser

considerados os fatores relativos ao local da doença, estágio e acessibilidade anatômica do tumor, juntamente com aqueles relativos ao estado nutricional e o bem-estar geral do paciente (VIEIRA et al., 2012). Ademais, devido a necessidade de terapias com menos efeitos colaterais e com o avanço da medicina, surgiram terapias inovadoras, como os anticorpos monoclonais, que possuem a alta capacidade de reconhecer antígenos tumorais (REZENDE et al., 2021).

A radioterapia (RT) ainda é usada para tratar aproximadamente 80% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Apesar dos enormes avanços no planejamento e aplicação de RT, um número significativo de pacientes é exposto as toxicidades associadas à radiação, especialmente aqueles tratados com agentes sistêmicos concomitantes. O impacto adverso do desenvolvimento de dano tecidual tardio em pacientes irradiados pode variar de sintomas e incômodos que afetam negativamente sua qualidade de vida a complicações graves com risco de vida (STROJAN et al., 2017).

As complicações orais da radioterapia podem ser divididas em efeitos colaterais agudos, que ocorrem durante e nas semanas após o tratamento ou tardios, que são manifestados meses ou anos após a radioterapia (JHAM et al., 2006). Os efeitos colaterais agudos ocorrem durante ou após o tratamento e são reversíveis como mucosite, candidose, xerostomia, trismo e disgeusia (GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2010; ACHARYA, PAI e ACHARYA, 2020; LOPES et al., 2020).

As complicações tardias mais comuns são cárie de radiação e osteorradionecrose (VISSINK et al., 2003). A osteorradionecrose (ORN) é uma das complicações mais graves decorrentes da radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, podendo ocorrer geralmente de 4 meses a 3 anos após a radiação (MANZANO et al., 2019). É uma das consequências tardias que ocorre devido a radiação deixar os tecidos ósseos e moles com pouca vascularização, resultando em um quadro de necrose avascular dos maxilares (DAVIS; HANLEY; COOPER, 2021). A sequência esperada da fisiopatologia de osteorradionecrose é a radiação, tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular, degradação do tecido decorrente de morte celular seguida de quebra do colágeno, excedendo a síntese e a replicação celular, assim gerando uma ferida que não cicatriza facilmente (MARX, 1983; MENDONÇA et al., 2021). A ORN se caracteriza por um quadro clínico que apresenta dor e possível perda substancial do osso, também exposição do osso desvitalizado de difícil cicatrização, incluindo fístula cutânea e infecção (THORN et al., 2000; STORE e BOYSEN, 2000; MENDONÇA et al., 2021).

Os sinais e sintomas característicos desta lesão são a exposição do osso na boca, dificuldade para falar e alimentar, dor, ferida de mucosa ou pele, infecções de boca e dificuldade

de abrir a boca, além de fístulas drenantes, fraturas patológicas, mau odor, entre outros (HARRIS et al., 2022; BARBOSA e SIMONATO, 2022; MENDONÇA et al., 2021).

Todo paciente que será submetido à cirurgia oncológica de cabeça e pescoço deve ser previamente avaliado quanto as suas condições de saúde bucal, visando reduzir o índice de complicações de processos infecciosos e inflamatórios crônicos de natureza dental como cáries, doenças periodontais e abscessos dento-alveolares (KOWALSKI et al., 2006; FONSECA et al., 2022). Medidas preventivas de higiene bucal e avaliações odontológicas meticulosas antes e após a irradiação, a melhoria nas técnicas de radioterapia e o desenvolvimento de procedimentos diagnósticos e terapêuticos confiáveis resultam na diminuição da incidência de ORN (JERECZEK-FOSSA e ORECCHIA, 2002; FONSECA et al., 2022).

Desta forma, cuidados devem ser tomados pelo cirurgião-dentista frente ao paciente irradiado, pelo risco de que ocorra a osteorradionecrose após procedimentos cirúrgicos de extração dentária, devido à hipocelularidade, hipovascularização e hipoxia do tecido ósseo, devendo estes pacientes receber atenção especial na orientação de higiene, profilaxia dentária e fluorterapia, a fim de manter os dentes íntegros no arco sem a necessidade de intervenção cirúrgica ou periodontal (SANTOS et al., 2013).

Sobre o tratamento da ORN, diversas terapias são relatadas, com taxas de sucesso variáveis. Antibioticoterapia, ozonioterapia, terapia de oxigenação hiperbárica, laserterapia, irrigação da lesão com solução antimicrobiana, curetagem, medidas conservadoras com emprego vitamina E, somados ao abandono de agentes irritantes como tabaco e álcool, não usar prótese mal ajustadas na presença de lesão, remoção do sequestro ósseo para ajudar a mucosa no recobrimento da lesão, que são métodos mais conservadores, além de procedimentos invasivos que incluem a ressecção cirúrgica (STROJAN et al., 2017; O'DELL e SINHA, 2011; ORTÍZ-RUBIO, LÓPEZ-VERDÍN e OCHOA-VELÁZQUEZ, 2016).

2. OBJETIVO

Produzir um conhecimento atual da epidemiologia dos pacientes com osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos e osteorradionecrose, suas manifestações clínicas, repercussão das estratégias de redução de risco e estratégias terapêuticas na clínica do PROCEDE/ HOUFU, nos últimos 5 anos (2018 a 2022).

3. METODOLOGIA

Este foi um estudo transversal, retrospectivo de cunho descritivo, realizado através da coleta de registros clínicos de prontuários de pacientes atendidos na clínica de extensão

PROCEDE/HOUFU nos últimos 5 anos, diagnosticados e/ou tratados pelo serviço, com lesões de Osteonecrose dos maxilares induzida por medicação e Osteorradionecrose. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), analisada e teve sua execução aprovada (CAAE: 64415522.0.0000.5152).

Todos os pesquisadores envolvidos tomaram medidas que garantiam a liberdade de participação, a integridade do participante da pesquisa e a preservação dos dados que poderiam identificá-lo, garantindo, especialmente, a privacidade, sigilo e confidencialidade. O presente projeto contou com a solicitação de dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em atendimento à norma presente no artigo IV.8 da resolução 466/2012-CNS/MS para os pacientes que não estavam mais em acompanhamento. Para todos os pacientes que ainda estavam em atendimento e acompanhamento no momento atual de coleta de dados, o TCLE foi aplicado.

A amostra deste estudo foi composta por todos os prontuários de pacientes acometidos por Osteonecrose dos maxilares induzida por medicação e osteorradionecrose atendidos na clínica de extensão PROCEDE/HOUFU nos últimos 5 anos (janeiro de 2018 a dezembro de 2022), sendo excluídos aqueles prontuários com dados incompletos, que impediam o formulário de ser preenchido em mais de 75% dos dados a serem coletados, prontuários mostrando achados clínicos inconsistentes e que não eram dos últimos 5 anos.

Foi realizada a calibragem dos pesquisadores, R.F.C.S e L.R.D, durante a coleta dos dados, e quando havia alguma dúvida, um terceiro pesquisador e supervisor, L.B.L, fazia a conferência das informações. Foram obtidas a partir da consulta aos prontuários odontológicos, informações sociodemográficas e clinicopatológicas dos pacientes participantes. Todos os dados foram coletados por meio de um instrumento de coleta qualificado, desenvolvido especialmente para esta pesquisa.

Os dados coletados incluíram idade, sexo, cor/etnia, município de residência, dados da história da doença (diagnóstico, localização do tumor primário), tipo de tratamento recebido, dose de radiação, medicação empregada), dados sobre utilização de terapia com antirresortivos, antiangiogênicos ou terapia monoclonal (Nome, dose, indicação de uso, tempo de utilização, “drug Holiday”), dados de fatores de predisposição a osteonecrose e osteorradionecrose (cirurgia oral prévia (ressecção do tumor primário, exodontia e implante dental), uso de próteses removíveis (trauma protético) e alterações sistêmicas), dados sobre a manifestação clínica e radiográfica das lesões de osteonecrose ou osteorradionecrose dos maxilares. Dados sobre tratamento e terapias coadjuvantes a osteonecrose e osteorradionecrose (terapia local [cirúrgica e/ou não cirúrgica], terapia sistêmica).

Os riscos do desenvolvimento desta pesquisa foram relacionados a quebra de sigilo de informações, possível identificação dos participantes e perda de dados. O desenvolvimento deste estudo ocorreu através de um processo cuidadoso e assertivo para que minimizássemos ou excluíssemos todos os riscos citados. O formulário utilizado para coleta de dados foi identificado por meio de um código (número que representa a ordem sequencial em que o prontuário foi identificado), cuja referência ao número do prontuário analisado foi arquivada pelo pesquisador (documento de controle dos pesquisadores) e não utilizada nos resultados da pesquisa.

Os dados experimentais foram descritos utilizando, quando pertinente, média $\pm$ desvio padrão e percentual.

4. RESULTADOS

A pesquisa foi realizada através do estudo de todos os prontuários do PROCEDE/HOUFU. Assim, foram identificados 2.387 prontuários que, após a leitura e análise dos registros clínicos, 59 prontuários foram selecionados, sendo estes de pacientes que apresentaram/apresentam osteonecrose dos maxilares induzida por medicação ou osteorradionecrose. Foram excluídos 7 prontuários que não eram dos últimos 5 anos (2018 a 2022), não entrando no critério de inclusão. Restando, então, 52 prontuários para a nossa amostra final.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes quanto aos dados demográficos: gênero, etnia, idade e município de residência. Na tabela 2 é possível observar dados sobre a doença pregressa.

Tabela 1: Gênero, etnia, idade e município de residência em cada lesão.

Variáveis/lesões		ORN	ONMIM
Total de casos		27 (51,9%)	25 (48%)
Gênero	M	24 (88,8%)	12 (48%)
	F	3 (11,1%)	13 (52%)
Etnia	Leucoderma	15 (55,5%)	12 (48%)
	Feoderma	7 (25,9%)	11 (44%)
	Melanoderma	5 (18,5%)	1 (4%)
	Sem especificação	0 (0%)	1 (4%)
Idade (anos)	Média	62	71
	Intervalo	48-84	56-87

Residência	Uberlândia, MG	20 (74%)	15 (60%)
	Araguari, MG	3 (11,1%)	4 (16%)
	Ituiutaba, MG	0 (0%)	2 (8%)
	Outros*	4 (14,8%)	4 (16%)

ORN: osteorradionecrose; ONMIM: osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos; M: masculino; F: feminino; Outros*: Monte Carmelo, Grupiara, Nova Ponte, Patos de Minas, Coromandel, Indianópolis, Lagamar e Monte Alegre.

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Tabela 2: Diagnóstico primário, localização anatômica dos carcinomas espinocelulares, tratamentos recebidos e medicações antirreabsortivas utilizadas no tratamento da doença pregressa.

Variáveis/lesões		ORN	ONMIM
Total de casos		27 (51,9%)	25 (48%)
Diagnóstico primário da doença pregressa	CEC de cabeça e pescoço	21 (77,7%)	0 (0%)
	Câncer de mama	0 (0%)	4 (16%)
	Câncer de próstata	0 (0%)	8 (32%)
	Osteoporose	0 (0%)	7 (28%)
	Mieloma múltiplo	0 (0%)	5 (20%)
	Outros	6 (22,2%)	1 (4%)
Localização anatômica dos carcinomas espinocelulares (CEC)	Mandíbula	3 (14,2%)	0 (0%)
	Maxila	8 (38%)	0 (0%)
	Língua	3 (14,2%)	0 (0%)
	Lábio	1 (4,7%)	0 (0%)
	Nasofaringe	1 (4,7%)	0 (0%)
	Orofaringe	4 (19%)	0 (0%)
	Laringe	1 (4,7%)	0 (0%)
Tratamentos recebidos para a doença pregressa	Rxt	6 (22,2%)	0 (0%)
	Qxt*	0 (0%)	11 (44%)
	Cirurgia	1 (3,7%)	0 (0%)
	Rxt e Qxt	7 (25,9%)	4 (16%)
	Rxt, Qxt e cirurgia	8 (29,6%)	1 (4%)
	Rxt e cirurgia	5 (18,5%)	0 (0%)
	Qxt e cirurgia	0 (0%)	1 (4%)
	Terapêutica medicamentosa ⁺	1 (3,7%)	8 (32%)

Antirreabsortivos	Ácido Zoledrônico	1 (6,6%)	17 (68%)
utilizados no	Alendronato	0 (0%)	7 (28%)
tratamento da	Denosumab	0 (0%)	1 (4%)
doença pregressa	Não informado	14 (93,3%)	0 (0%)

ORN: osteorradionecrose; ONMIM: osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos; CEC: carcinoma espinocelulares; Rxt: radioterapia; Qxt: quimioterapia; Qxt*: medicamentos empregados para o tratamento oncológico; terapêutica medicamentosa⁺: medicamentos empregados para outras doenças.

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Dentro do diagnóstico primário da doença pregressa na Tabela 2, existem um pequeno grupo que por não ter um número significativo foram agrupados em “outros”, correspondendo à Carcinoma Adenóide Cístico, Carcinoma Basocelular, Linfoma, Carcinoma de Glândulas Apócrinas, Câncer metastático cervical, primário oculto, Melanoma e Doença de Paget.

Por falta de informação nos prontuários, durante este estudo, foram encontradas limitações na obtenção dos dados sobre as doses de radiação utilizadas durante o tratamento radioterápico e as medicações empregadas na quimioterapia do tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Ademais, dos que apresentaram o número de sessões de radioterapia, este decorreu entre 30 a 42 sessões. Já o número de sessões de quimioterapias variou de 2 a 8 sessões.

Em relação à indicação dos medicamentos antirreabsortivos relacionados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos, 7 (28%) foram indicados para o tratamento de osteoporose, 12 (48%) para o tratamento de metástases ósseas, 5 (20%) para o tratamento de mieloma múltiplo e 1 (4%) para a doença de Paget. O tempo de utilização dos medicamentos variaram de 1 a 10 anos, sendo a média de 4 anos. Ademais, 1 (3,7%) paciente com osteorradionecrose, utilizou um medicamento de anticorpo monoclonal, além do tratamento radioterápico, medicamento este que também está relacionado ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

A tabela 3, apresenta os dados sobre os fatores predisponentes às osteonecroses, os aspectos clínicos, radiográficos, tratamentos, tempo de acompanhamento e desfecho das lesões dos pacientes com osteorradionecrose e osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.

Tabela 3: Fatores predisponentes, localização das lesões, manifestações clínicas, achados radiográficos, estadiamento, tratamentos principais, coadjuvantes, tempo de acompanhamento e desfecho das lesões.

Variáveis/lesões	ORN	ONMIM
Total de lesões	32 (51,6%)	30 (48,3%)

Fatores predisponentes	Ressecção do tumor primário	3 (9,3%)	0 (0%)
	Exodontia	8 (25%)	10 (33,3%)
	Implante dental	2 (6,2%)	2 (6,6%)
	Trauma protético	3 (9,3%)	8 (26,6%)
	Espontâneo	14 (43,7%)	10 (33,3%)
	Outros	2 (6,2%)	0 (0%)
Localização das lesões	Maxila	10 (31,2%)	13 (43,3%)
	Mandíbula	22 (68,7%)	17 (56,6%)
Manifestações clínicas	Exposição óssea	30 (93,7%)	24 (80%)
	Dor	15 (46,8%)	12 (40%)
	Secreção purulenta	15 (46,8%)	17 (56,6%)
	Fístula intra-oral	5 (15,6%)	7 (23,3%)
	Fístula extra-oral	8 (25%)	1 (3,3%)
	Comunicação buco-sinusal	2 (6,2%)	2 (6,6%)
	Outros	9 (28,1%)	8 (26,6%)
Achados radiográficos	Rarefação óssea	19 (59,3%)	24 (80%)
	Sequestro ósseo	6 (18,7%)	13 (43,3%)
	Fratura patológica	4 (12,5%)	0 (0%)
	Alvéolo em cicatrização retardada	3 (9,3%)	4 (13,3%)
	Não disponível	6 (18,7%)	2 (6,6%)
Estadiamento	Estágio 1	0 (0%)	9 (30%)
	Estágio 2	14 (43,7%)	18 (60%)
	Estágio 3	18 (56, 2%)	3 (10%)
Tratamento principal	Cirurgia de ressecção	5 (15,6%)	1(3,3%)
	Debridamento/Curetagem	6 (18,7%)	18 (60%)
	Ozonioterapia	19 (59,3%)	6 (20%)
	Laserterapia	1 (3,1%)	1 (3,3%)
	Outros (plastia óssea)	0 (0%)	3 (10%)
	Não informado	1 (3,1%)	1 (3,3%)
Tratamentos coadjuvantes	Clorexidina 0,12%	19 (59,3%)	17 (56,6%)
	Óleo ozonizado em casa	20 (62,5%)	15 (50%)
	Ozonioterapia	12 (37,5%)	18 (60%)

	Laserterapia	4 (12,5%)	4 (13,3%)
	Antibioticoterapia	16 (50%)	20 (66,6%)
	Membrana de PRF	2 (6,2%)	3 (10%)
	Oxigenoterapia hiperbárica	1 (3,1%)	0 (0%)
	Não informado	5 (15,6%)	2 (6,6%)
Tempo de acompanhamento	>0 meses < 10 meses	12 (44,4%)	15 (60%)
	>11 meses < 20 meses	6 (22,2%)	6 (24%)
	>20 meses < 30 meses	3 (11,1%)	1 (4%)
	>30 meses < 50 meses	4 (14,8%)	2 (8%)
	> 50 meses	2 (7,4%)	1 (4%)
Desfecho das lesões	Ferida cicatrizada	15 (46,8%)	23 (76,6%)
	Cura parcial/ regressão das exposições ósseas	2 (6,2%)	1 (3,3%)
	Exposição óssea mantida, sem infecção	3 (9,3%)	3 (10%)
	Exposição óssea mantida, com infecção	1 (3,1%)	0 (0%)
	Aumento das áreas de exposição óssea sem infecção	1 (3,1%)	0 (0%)
	Aumento das áreas de exposição óssea com infecção	1 (3,1%)	0 (0%)
	Outros*	1 (3,1%)	0 (0%)
	Perda de acompanhamento	8 (25%)	3 (10%)

ORN: osteorradionecrose; ONMIM: osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos; outros*: paciente submetido a ressecção de ORN e veio à óbito no pós-operatório por complicações do CEC.

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

No levantamento dos fatores predisponentes, a exposição de material de fixação (OPME) e a infecção dentária, foram agrupadas em “outros”, por não terem um número significativo de casos. Similarmente nas manifestações clínicas, como o sangramento espontâneo, edema facial, eritema, odor desagradável, úlceras e mobilidade dentária. Em relação às alterações sistêmicas estas variaram entre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). Onde, 5 (18,5%) pacientes com ORN apresentaram HAS e 3 (11,1%) pacientes apresentaram DM. Já os pacientes com ONMIM, 8 (32%) apresentaram HAS e 2 (8%) apresentaram DM.

Acerca da natureza das lesões, para os pacientes com ORN, 21 (77,7%) tiveram apenas uma lesão, sendo estas lesões primárias. 5 (18,5%) pacientes tiveram duas lesões em regiões diferentes dos maxilares, sendo estas primárias e secundárias. 1 (3,7%) paciente teve a primeira lesão e depois da cura, a lesão recidivou, sendo esta primária e recidivante. Já para os pacientes com ONMIM, 18 (72%) tiveram lesões primárias, 5 (20%) pacientes tiveram lesões primárias e secundárias, 1 (4%) paciente teve lesão primária e recidivante e 1 (4%) paciente chegou ao nosso serviço com a lesão já tratada anteriormente, sendo de natureza apenas recidivante.

De acordo com o tempo de evolução das doenças, dos pacientes com ORN que relataram (14%), o tempo variou de 3 meses a 25 meses. 48% dos pacientes já chegaram ao serviço com as lesões e 37% não foi informado. Já os pacientes com ONMIM que relataram (12%), o tempo variou de 4 meses a 28 meses. 52% dos pacientes já chegaram ao serviço com as lesões e 36% não foi informado.

5. DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde (2004), aponta que os cânceres de cabeça de pescoço, podem acometer a cavidade oral, lábios, laringe, faringe, glândulas tireóide e salivares, cavidade nasal e seios paranasais. O estudo epidemiológico, exerce um importante papel na melhoria da saúde dessa população. Assim, esses dados podem ser utilizados como fonte de informações para planejamento, pesquisas clínicas e efetuar um controle eficiente do seguimento dos pacientes atendidos (ANDRADE et al., 2012).

No Brasil, um estudo avaliou a influência dos dados sociodemográficos de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço associados a ORN, que evidenciou a predominância do sexo masculino e uma média de idade de 65 anos para ambos os grupos, caso e controle (MARCONDES et al., 2022), dados estes que corroboram com os encontrados neste trabalho. Dessa forma, esses resultados estão de acordo com o que é consagrado na literatura, onde o câncer bucal é mais frequente a partir da 6ª década de vida, acometendo mais homens do que mulheres e leucodermas estão mais sujeitos em relação as outras etnias (MELO et al., 2010; FRANCIO et al., 2011; LOSI-GUEMBAROVSKI et al., 2009).

Ademais, em relação a ONMIM, a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS) evidencia que a osteonecrose dos maxilares causada pelo uso de bisfosfonatos pode ocorrer em ambos os gêneros, entretanto, há predileção pelo sexo feminino, visto que para o tratamento de doenças como câncer de mama e osteoporose, nos quais acometem predominantemente mulheres, o uso de bisfosfonatos é amplamente indicado

(COLÉTE et al., 2019). Em nosso estudo, a prevalência entre os gêneros foram aproximadamente os mesmos, sendo o sexo feminino predominante.

O Carcinoma espinocelular foi o tipo mais comum de câncer encontrado em nosso estudo. De acordo com Neville et al. (2009), o câncer de boca do tipo Carcinoma de Células Escamosas ou Carcinoma Epidermóide ou Carcinoma Espinocelular (CEC) é responsável por 95% de todas as lesões orais malignas. O CEC, pode ocorrer em qualquer localização da boca, sendo a língua, o lábio inferior e o assoalho bucal, os locais mais acometidos. Carvalho et al. (2001), em seu levantamento sobre as características clinico-patológicas do Carcinoma Epidermóide, teve como resultado, a língua e o assoalho como os principais sítios de incidência, o que difere com os nossos resultados, onde, o palato foi o local mais acometido.

Neville et al. (2009) e Fisher et al. (2003), consideram a radioterapia sozinha ou em combinação com a quimioterapia e a cirurgia, a opção de tratamento mais indicada para o câncer bucal. Dado este também demonstrado em nosso estudo. De acordo com Floriano et al. (2017), a escolha do método de tratamento irá depender da natureza e extensão da doença. A radioterapia é o método de tratamento local ou loco-regional do câncer, na qual utiliza radiações ionizantes. É ela que antecede a principal modalidade de tratamento, a cirurgia, reduzindo o tumor e facilitando o procedimento operatório. Ademais, a quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico que usa medicamentos “quimioterápicos”. Este possui esquemas terapêuticos, podendo ser aplicados por dia, semana, quinzena, 3/3 semanas, 4/4 semanas 5/5 semanas ou 6/6 semanas (BRASIL, 2022). Em nosso estudo, dos pacientes que relataram o esquema terapêutico, estes variaram entre 1x na semana, 4/4 semanas, 2/2 meses e de 3/3 meses.

Em relação aos medicamentos relacionados ao surgimento de osteonecrose, o Ácido Zoledrônico e o Alendronato foram as medicações mais utilizadas pelos pacientes. Eguia, Bagan e Cardona (2020), citam que o pamidronato e o zoledronato, são administrados por via intravenosa e possuem maior risco devido a sua potência entre 100 a 1000 vezes maior que os outros bisfosfonatos, variando a incidência de ONMIM entre 0,7% e 6,7% entre os pacientes. Paralelo a isso, Govaerts et al. (2020) evidencia que, em pacientes com osteoporose, o risco de ONMIM sobe quando expostos à bisfosfonatos orais por mais de quatro anos e aumenta significativamente quando recebem bisfosfonatos intravenosos ou denosumabe. O que se confirma em nosso estudo, onde, os pacientes utilizaram os bisfosfonatos em média, quatro anos, sendo a maioria por via intravenosa. Em contrapartida, Wan et al. (2020), afirma que cuidados odontológicos preventivos antes e durante a terapia com bisfosfonatos, diminui em cerca de 50% o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

Fatores de riscos são bastante abordados quando se trata da osteorradionecrose e osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. Quanto a extração dentária antes ou após o início do tratamento oncológico, Dholam et al. (2022) em concordância com os estudos de Vorakulpipat et al. (2022), relataram que a extração dentária após a radioterapia, aumenta muito o risco de desenvolver ORN. Em contraste, Chang et al. (2007), Girardi et al. (2022) e Balermipas et al. (2022), concluíram em seus estudos que a extração dentária antes do tratamento oncológico, não diminuiu a incidência de ORN. Além disso, Otto et al. (2018), declaram que outros fatores estão relacionados ao desenvolvimento das osteonecroses, como, o uso de corticoides, infecções dentárias, anemia, imunossupressão, diabetes mellitus, além da higienização deficiente e do tabagismo. Neste trabalho, a maioria dos casos de ORN e ONMIM, se deu através da extração dentária ou de forma espontânea, após os tratamentos oncológicos de radioterapia ou por terapêutica medicamentosa com antirreabsortivos.

No que se refere a localização das lesões, a mandíbula foi o local mais afetado em nosso estudo, tanto para a ORN, quanto para a ONMIM. Silva e Labuto (2019), em sua pesquisa sobre a osteorradionecrose, afirmam que a ocorrência das lesões na mandíbula, equivale a sete vezes mais do que na maxila. Em nosso estudo, encontramos que a mandíbula foi duas vezes mais afetada do que a maxila. Ademais, Sartoria et al. (2015) e Santos et al. (2020), em semelhança, para a osteonecrose dos maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos, apontam que a prevalência das lesões na mandíbula corresponde a mais de 60% dos casos, 30% na maxila e 10% em ambos. Em nosso estudo, encontramos 56% dos casos em mandíbula e 43% em maxila. Além disso, Girardi et al. (2022), descreve que a má vascularização da mandíbula é a razão mais provável pela qual a mandíbula é o local mais comum para as osteonecroses.

Neste estudo, não houve mudanças na prevalência das manifestações clínicas previamente citadas na literatura, que na maioria dos casos, consistem em osso exposto, fístulas extra e intrabuciais, mobilidade dentária, dor, infecção local e secreção purulenta (BARBOSA e SIMONATO, 2022; AIRES et al., 2021; SINGH et al., 2022). O mesmo ocorre para os achados radiográficos, nos quais os mais prevalentes são sequestros ósseos, rarefação óssea difusa, alvéolos em remodelação óssea e fraturas patológicas (CLEMENTE, 2015; MENEGUINI et al., 2017; BARBIRATO et al., 2017; RIVERO, SHAMJI e KOLOKYTHAS, 2017). A ORN e a ONMIM tem a capacidade de impactar gravemente a qualidade de vida das pessoas acometidas. Dessa forma, é importante um diagnóstico precoce, para que diminua as chances de um tratamento com efeitos deletérios ao bem-estar do paciente.

Schwartz e Kagan (2002), afirmam que para as lesões de ORN, no estágio I, pode-se realizar o tratamento conversador. No estágio II o tratamento é conservador ou de

procedimentos cirúrgicos menos complexos. Já no estágio III, é necessária a intervenção cirúrgica. Oliveira et al. (2021), utilizaram o ozônio sob a forma de gás em paciente com ORN associada à fratura patológica em mandíbula. A concentração do gás foi de 30 µg/mL e a aplicação foi feita pela fistula intradérmica e no osso necrótico, semanalmente. Com 7 meses após o início da ozonioterapia, o remanescente necrótico se deslocou anteriormente e a paciente se recuperou completamente, sem necessidade de uma intervenção cirúrgica mais invasiva. O estadiamento clínico predominante em nosso estudo para a osteorradionecrose, foi o estágio 3 e de um total de 32 lesões de ORN, dos quais 15 lesões cicatrizadas, 12 (80%) destes, receberam como tratamento principal uma terapia conservadora, a ozonioterapia em associação com a remoção de osso necrótico de forma não cirúrgica.

Em contraste, Matsuo et al. (2010), descreveram que as taxas de cura com a terapia conservadora para o tratamento ORN foram de 44% e 63% com terapia combinada, incluindo a cirurgia. Similarmente, Tadokoro et al. (2022), em sua pesquisa, trataram 68 pacientes com diagnóstico de ORN com três abordagens diferentes: tratamento conservador (36 casos, 52,9%), desbridamento mínimo (6 casos, 8,8%) e cirurgia extensa (26 casos, 38,2%). Como resultado, obtiveram de taxa de cura das lesões 33,3%, 33,3% e 69,7%, respectivamente. Sob o mesmo ponto de vista, Li et al. (2021), concluíram que a ressecção radical seguida de reconstrução com retalhos vascularizados é um procedimento aceitável e confiável para pacientes com ORN da mandíbula. No entanto, em nosso estudo, 20 (62,5%) lesões de ORN, foram tratadas de forma conservadora e 12 (60%) lesões foram cicatrizadas totalmente. 6 (18,7%) lesões receberam como tratamento a curetagem, tendo 0 (0%) lesões cicatrizadas totalmente e 5 (15,6%) das lesões que receberam a ressecção como tratamento, 2 (40%) lesões foram totalmente cicatrizadas.

Já o estadiamento clínico predominante para a osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos em nosso estudo, foi o estágio 2. Júnior et al. (2020), relata que para as lesões de ONMIM, estágios 1 e 2, o tratamento é considerado conservador, enquanto o estágio 3 deve ser tratado de forma cirúrgica, com debridamento ou ressecção do osso infectado. Agrillo et al. (2012), cita que sempre que o manejo conservador falhar, a abordagem cirúrgica pode ser planejada, afirmando que os estágios 2 e 3, requerem intervenção cirúrgica. Em nosso estudo, apenas 1 (3,3%) lesão do estágio 1 foi tratada de forma conservadora e 7 lesões (23,3%) foram tratadas cirurgicamente. Em relação ao estágio 2, 6 (20%) lesões foram tratadas de forma conservadora e 12 (40%) de forma cirúrgica. E para o estágio 3, as 3 (100%) foram tratadas de forma cirúrgica. Assim, das 23 lesões de ONMIM cicatrizadas totalmente, 16 (69,5%) foram tratadas cirurgicamente.

Ademais, Sahin et al. (2020), realizaram um estudo com 63 cirurgias dentoalveolares e avaliaram o uso da L-PRF na prevenção da ONMIM. A cicatrização completa da mucosa foi alcançada em todos os pacientes 1 mês após a cirurgia. Já em nosso estudo, para as lesões de ONMIM, a membrana de L-PRF foi usada para o tratamento em conjunto com a curetagem em apenas 3 (10%) pacientes, que obtiveram a cura total da lesão pouco tempo depois.

Por outro lado, Patel et al. (2011), analisaram o efeito do óleo ozonizado em feridas no palato em 18 pacientes divididos em grupo ozonizado e grupo controle. Após observarem os resultados, foi concluído que o óleo ozonizado promoveu uma melhoria significativa no tamanho da ferida e cicatrização epitelial das feridas palatinas. Em nosso estudo o óleo ozonizado também foi bastante utilizado, tanto para as lesões de ORN, quanto para ONMIM, se mostrando um adjunto bastante eficaz.

Houve neste estudo limitações quanto a falta de informações nos prontuários durante a obtenção dos dados. Assim, deve-se reforçar a importância de seu preenchimento, de forma clara e completa, visto ser o prontuário um documento oficial, onde se registram os atendimentos e condições apresentadas pelos pacientes. A respeito do atendimento desses pacientes, faz-se necessário um maior esclarecimento aos dentistas clínicos sobre a realização de procedimentos odontológicos em pacientes irradiados e em uso de antirreabsortivos, bem como orientações ao paciente sobre a importância da prevenção e o cuidado oral. Por fim, há a necessidade de aprofundamento em pesquisas sobre a temática desse estudo, possibilitando o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e de tratamentos eficientes.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os estudos demonstrado, é notório que a osteorradioneecrose e a osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamento, são complicações de difícil manuseio, trazendo inúmeras possibilidades de tratamento, indo desde dos mais conservadores para as lesões iniciais até medidas mais radicais, como a ressecção cirúrgica. Ademais, é evidente que para as lesões de ONMIM, o tratamento cirúrgico aliado a terapias adjuvantes possui melhores resultados e para as lesões de ORN, o tratamento conservador, ozonioterapia, em associação com a remoção de osso necrótico de forma não cirúrgica é mais eficaz. Entretanto, deve-se sempre ponderar com a condição de saúde do paciente que influencia diretamente no tratamento a ser escolhido. Logo, a prevenção é o melhor caminho para conduzir essa complicação. O cirurgião dentista deve estar apto a verificar os fatores de riscos presentes, conhecer os critérios de diagnóstico das doenças e as melhores estratégias de manejo, garantindo saúde, assistência e o bem estar do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARYA, S.; PAI, K. M.; ACHARYA, S. Risk assessment for osteoradionecrosis of the jaws in patients with head and neck cancer. **Medicine And Pharmacy Reports**, v. 93, n. 2, p. 195-199, 2020. DOI: 10.15386/mpr-1418.
- AGRILLO, A. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 16, n. 12, p. 1741-1747, 2012. PMID: 23161050.
- AIRES, C. C. G. et al. Fisiopatologia e modalidades terapêuticas para tratamento da osteorradionecrose: revisão da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8882, 2021. DOI: 10.25248/reas.e8882.2021.
- ALJOHANI, S. et al. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. **Oral diseases**, v. 25, n. 2, p. 497-507, 2019. DOI: 10.1111/odi.12992.
- ALMEIDA, A. C. et al. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura. **Res Soc Dev.**, v. 10, n. 2, p. e4210212168, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12168.
- ANDRADE, C. T. et al. A importância de uma base de dados na gestão de serviços de saúde. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 3, p. 360–365, 2012. DOI: 10.1590/S1679-45082012000300018
- BALERMPAS, P. et al. Dental extraction, intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer, and osteoradionecrosis. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 198, n. 3, p. 219-228, 2022. DOI: 10.1007/s00066-021-01896-w.
- BARBIRATO, D. S. et al. Radioterapia da cabeça e pescoço: complicações bucais e atuação do cirurgião-dentista. **Ciência Atual - Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José**, v. 10, n. 2, p. 2-15, 2017. ISSN: 2317-1499.
- BARBOSA, C. R.; SIMONATO, L. E. Manejo terapêutico e preventivo da osteorradionecrose. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 4, p. 1893-1904, 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i4.5341.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de bases técnicas da oncologia – sia/sus - sistema de informações ambulatoriais**, Brasília, 30ª ed., 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_30a_edicao_agosto_2022_25_08_2022_-_26-08-2022.pdf. Acesso em: 24 set. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos** / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg, Rio de Janeiro, 6ª ed., 2004. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>. Acesso em: 24 set. 2023.
- CARVALHO, M.B. et al. Características clínico-epidemiológicas do carcinoma epidermóide de cavidade oral no sexo feminino. **Rev Ass Med Brasil**, v. 47, n. 3, p. 208-214, 2001. DOI: 10.1590/S0104-42302001000300032.

CHANG, D. T. et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? **Head Neck**, v. 29, n. 6, p. 528-536, 2007. DOI: 10.1002/hed.20538.

CLEMENTE, T. E. F. **Análise dos achados radiográficos associados à osteonecrose em maxilares por bisfosfonatos**. 2015. Monografia (Graduação) - Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/38952/2/AnaliseAchadosMaxilares_Clemente2016.pdf. Acesso em 20 set. de 2023.

COLÊTE, J. Z. et al. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. **Arch Health Invest**, v. 8, n. 1, p. 20-27, 2019. DOI: 10.21270/archi.v8i1.3129

DAVIS, D. D.; HANLEY, M. E.; COOPER, J. F. Osteoradionecrosis. **StatPearls**, 2021. PMID: 28613568

DHOLAM, K. P. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective cohort study. **J Cancer Res Ther.**, v. 18, n. 4, p. 1016-1022, 2022. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_248_20.

DOTTO, M.L.; DOTTO, A. C. Osteonecrosis in the jawbone induced by bisphosphonates-review of literature and case report. **RFO UPF Rev da Fac Odontol Univ Passo Fundo**, v. 16, n. 2, p. 229–233, 2011. ISSN: 1413-4012.

EGUIA, A.; BAGAN, L.; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 25, n. 1, p. e71-e83, 2020. DOI: 10.4317/medoral.23191.

FISHER J. et al. Phase III quality of life study results: impact on patients'quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for ead and neck cancer- RTOG 97-09. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 56, n. 3, p. 832-836, 2003. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00121-4.

FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.

FLORIANO, D. F. et al. Oral complications in patients treated with radiotherapy or chemotherapy in a hospital in Santa Catarina. **Rev Odontol Univ Cid São Paulo**, v. 29, n. 3, p. 230-236, 2017. DOI: 10.26843/ro_unicidv2932017p230-236.

FONSECA, M. B. et al. Principais sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. **E-Acadêmica**, v. 3, n. 1, p. e2631123, 2022. DOI: 10.52076/eacad-v3i1.123.

FRANCIO, F.F. et al. Perfil epidemiológico de portadores de carcinoma bucal do Serviço de Estomatologia HSL-PUCRS. **Red Odontol Bras Central**, v. 20, n. 55, p. 308-312, 2011. ISSN: 1981-3708.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, p. 239-247, 2013. DOI: 10.5935/1808-8694.20130041.

GIRARDI, F. M. et al. Risk factors for jaw osteoradionecrosis: a case control study. **Brazilian Oral Research**, v. 36, p. e132, 2022. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0132.

GONZÁLEZ-ARRIAGADA, W. A. et al. Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento de las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello. **Int J Odontostomatol**, v. 4, n. 3, p. 255-266, 2010. DOI: 10.4067/S0718-381X2010000300008.

GOVAERTS, D. et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. **Bone**, v. 141, p. 115676, 2020. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115676.

HARRIS, J. A. et al. An Overview of Clinical Oncology and Impact on Oral Health. **Front Oral Health**, v. 25, n. 3, p. 874332, 2022. DOI: 10.3389/froh.2022.874332.

INCA. Instituto Nacional Do Câncer. **Tipos de câncer/câncer de boca**, mar. 2021.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020: índice de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 24 set. 2023.

JARNBRING, F. et al. Role of intravenous dosage regimens of bisphosphonates in relation to other aetiological factors in the development of osteonecrosis of the jaws in patients with myeloma. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 53, n. 10, p. 1007–1011, 2015. DOI: 10.1016/j.bjoms.2015.10.006.

JERECZEK-FOSSA, B. A.; ORECCHIA, R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. **Rev Cancer Treat**, v. 28, n. 1, p. 65-74, 2002. DOI: 10.1053/ctrv.2002.0254.

JHAM, B. C. et al. Complicações orais da radioterapia na cabeça e pescoço. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006. DOI: 10.1590/S0034-72992006000500019.

JÚNIOR, E. F. S. et al. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n. 2, p. 189-203, 2020. DOI: 10.21680/2446-7286.2020v6n2ID19671.

KOWALSKI, L. P. et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. São Paulo: Âmbito Editores, 3ª ed., p. 802, 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 18 set. 2023.

LI, X. et al. Surgical Management of Bilateral Osteoradionecrosis of the Mandible. **J Craniofac Surg**, v. 33, n. 1, p. e39-e43, 2021. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007906.

- LOPES, R. B. et al. Principais complicações orais da radioterapia de cabeça e pescoço: revisão de literatura. **Revista de Odontologia Contemporânea**, v. 4, n. 1, 2020. ISSN: 2594-8474.
- LOSI-GUEMBAROVSKI, R. et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 393-400, 2009. DOI: 10.1590/S0102-311X2009000200018.
- MANZANO, B. R. et al. Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 45, n. 1, p. 21-28, 2019. DOI: 10.5125/jkaoms.2019.45.1.21.
- MARCONDES, C. F. et al. Fatores de risco associados à osteoradionecrose dos maxilares em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe. **Rev Odontol UNESP**, v. 51, p. e20220037, 2022. DOI: 10.1590/1807-2577.03722.
- MARX, R. E. Osteoradionecrosis: A New Concept of its Pathophysiology. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 41, n. 5, p. 283-288, 1983. DOI: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
- MATSUO, M. et al. Análise clínica da osteoradionecrose mandibular. **Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho**, v. 113, n. 12, p. 907–913, 2010. DOI: 10.3950/jibiinkoka.113.907.
- MELO, L. C. et al. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. **RGO, Rev. gaúch. Odontol.**, v. 58, n. 3, p. 351-355, 2010. ISSN: 1981-8637.
- MENDONÇA, L. G. M. et al. Osteoradionecrose – uma complicação da radioterapia na região de cabeça e pescoço: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n.1, p. 7911-7920, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n1-537.
- MENEGUINI, L. S. et al. Avaliação de fatores de risco para osteonecrose em pacientes usuários de Bifosfonatos no HUCAM/UFES. **Braz J Periodontol**, v. 27, n. 2, p. 7-16, 2017.
- MORRISON, A. et al. Osteonecrosis of the jaw: An update for dentists. **J Can Dent Assoc.**, v. 81, n. 19, p. 1-18, 2015. PMID: 26679333.
- MOURÃO, C. F. A. B. et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**, v. 121, n. 1, p. 84-89, 2020. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.
- MOZZATI, M. et al. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. **Oral Oncol**, v. 48, n. 5, p. 469-474, 2012. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004.
- NEVILLE, B.W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 3^a ed. 2009.
- NISI, M. et al. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. **J Cranio-Maxillofacial Surg**, v. 46, n. 7, p. 1153-1158, 2018. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.05.003.

O'DELL, K.; SINHA, U. Osteoradionecrosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 23, n. 3, p. 455-464, 2011. DOI:10.1016/j.coms.2011.04.011.

OLIVEIRA, C. C. B. et al. Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report. **Rev. bras. Cancerol**, v. 67, n. 2, p. e-02785, 2021. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.785.

ORTÍZ-RUBIO, A.; LÓPEZ-VERDÍN, S.; OCHOA-VELÁZQUEZ, H. Manejo odontológico de las complicaciones orales como resultado de la terapia contra el cáncer. **Rev. ADM**, v. 73, n. 1, p. 6-10, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-781835>. Acesso em: 20 set. 2023.

OTTO, S. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. **Cancer Treatment Reviews**, v. 69, p. 177-187, 2018. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.

PATEL, P. V. et al. Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. **J. Investig. Clin. Dent**, v. 2, n. 4, p. 248-258, 2011. DOI: 10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x.

REZENDE, A.S. et al. Aplicação de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer. 2021. Monografia – Centro universitário UMA, Itabira, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/25765>. Acesso em: 20 set. 2023.

RIVERO, J. A.; SHAMJI, O.; KOLOKYTHAS, A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacological management using pentoxifylline, alpha-tocopherol and clodronate. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 124, n. 5, p. 464-471, 2017. DOI: 10.1016/j.oooo.2017.08.004.

RUGGIERO, S. L. et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004. DOI: 10.1016/j.joms.2004.02.004.

RUGGIERO, S. L.; KOHN, N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 73, n. 12, p. 94-100, 2015. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.024

ŞAHİN, O. et al. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. **J. Clin. Exp. Dent**, v. 12, n. 8, p. e771-e776, 2020. DOI: 10.4317/jced.56837.

SANTOS, C. C. et al. Condutas práticas e efetivas recomendadas ao cirurgião dentista no tratamento pré, trans e pós do câncer bucal. **J Heal Sci Inst.**, v. 31, n. 4, p. 368-372, 2013. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wpcontent/uploads/2020/12/V31_n4_2013_p368-372.pdf. Acesso em: 20 set. 2023.

SANTOS, W. B. et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **REAS/EJCH**, v. 12, n. 2, p. e2398, 2020. DOI: 10.25248/reas.e2398.2020.

SARTORIA, P. et al. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos: presentación de caso. *Rev. Argent. Radiol*, v. 79, n. 1, p. 40-46, 2015. DOI: 10.1016/j.rard.2014.11.001.

SCHWARTZ, H. C.; KAGAN, A. R. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. **Am J Clin Oncol.**, v. 25, n. 2, p. 168-171, 2002. DOI: 10.1097/00000421-200204000-00013.

SILVA, C. V. R.; LABUTO, M. M. A oxigenoterapia hiperbárica como tratamento coadjuvante da osteorradionecrose dos ossos maxilares. **Revista da JOPIC**, v. 2, n. 4, p. 115-129, 2019. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/jopic/article/view/1581/683>. Acesso em: 23 set. 2023.

SINGH, A. et al. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. **Frontiers in Oral Health**, v. 3, 2022. DOI: 10.3389/froh.2022.980786.

STORE, G.; BOYSEN, M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. **Clin Otolaryngol Allied Sci.**, v. 25, n. 5, p. 378-384, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00367.x.

STROJAN, P. et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer Treat Rev.** v. 59, p. 79-92, 2017. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.07.003.

TADOKORO, Y. et al. Factors Associated with Treatment Outcomes and Pathological Features in Patients with Osteoradionecrosis: A Retrospective Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p. 6565, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19116565.

THORN, J. J. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field irradiation. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 58, n. 10, p. 1088-1093, 2000. DOI: 10.1053/joms.2000.9562.

VIEIRA, S. C. et al. **Oncologia Básica**. 1ª ed. Fundação Quixote, 2012.

VILELA-CARVALHO, L. N. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Ces. Odontologia**, v. 31, n. 2, p.48-63, 2018. DOI: 10.21615/cesodon.31.2.5.

VISSINK, A. et al. Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 14, n. 3, p. 199-212, 2003. DOI: 10.1177/154411130301400305.

VORAKULPIPAT, P. et al. Combination of Advanced Platelet-Rich Fibrin and Pentoxifylline/Tocopherol as a Novel Preventive Option in Osteoradionecrosis: A Case Report. **European Journal of Dentistry**, v. 17, n. 1, p. 250-254, 2023. DOI: 10.1055/s-0042-1750777.

WAN, J. T. et al. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. **Bone Res.**, v. 8, n. 14, 2020. DOI: 10.1038/s41413-020-0088-1.

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos epidemiológicos de pacientes acometidos por osteonecrose dos maxilares induzida por medicação e por osteorradionecrose e tratamentos recebidos por estes pacientes na clínica da extensão PROCEDE/ HOUFU

Pesquisador: Livia Bonjardim Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64415522.0.0000.5152

Instituição Proponente: FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.769.001

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa nº 2028649 e Projeto Detalhado (Projeto_pesquisa.docx), postados em 17/11/2022.

INTRODUÇÃO - A osteorradionecrose é uma das complicações mais graves decorrentes da radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Medicamentos prescritos para condições médicas e odontológicas têm efeitos colaterais potenciais que justificam uma discussão de risco benefício e estratégias para manejos desses riscos. A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (ONMIM) é uma doença que afeta os ossos gnáticos e surge em decorrência da utilização de medicamentos antirresorptivos e antiangiogênicos. A compreensão da fisiopatologia destas doenças, seus modificadores de risco e estratégias de tratamento é de extrema importância que os médicos e dentistas baseiem suas decisões no tratamento destes pacientes. O presente projeto visa avaliar os aspectos epidemiológicos de pacientes acometidos por osteonecrose dos maxilares induzida por medicação e por osteorradionecrose e tratamentos recebidos por estes pacientes na clínica da extensão PROCEDE/ HOUFU. Espera-se entender o potencial das terapias utilizadas como forma de tratamento e prevenção de doenças que surgem por dificuldades no processo de reparo.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UFU
Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG**



**Plataforma
Brasil**

Continuação do Parecer: 5.769.001

Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao_coparticipante.pdf	08/10/2022 23:56:46	Livia Bonjardim Lima	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	08/10/2022 23:56:01	Livia Bonjardim Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 22 de Novembro de 2022

Assinado por:
ALEANDRA DA SILVA FIGUEIRA SAMPAIO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br