

Guilherme Henrique Ribeiro

**OSTEORRADIONECROSE:
RELATO DE SÉRIE DE CASOS TRATADOS COM
LASERTERAPIA ADJUVANTE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Diagnóstico Bucal.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Liliane Janete Grando

Florianópolis
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Ribeiro, Guilherme Henrique

Osteorradiocrose : relato de série de casos tratados
com laserterapia adjuvante / Guilherme Henrique Ribeiro;
orientadora, Liliâne Janete Grando - Florianópolis, SC,
2016.

111 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós
Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. Câncer de boca. 3.
Osteorradiocrose. 4. Laserterapia. 5. Terapia
Fotodinâmica. I. Grando, Liliâne Janete. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Odontologia. III. Título.

Guilherme Henrique Ribeiro

**OSTEORRADIONECROSE: RELATO DE SÉRIE DE CASOS
TRATADOS COM LASERTERAPIA ADJUVANTE**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de "Mestre", e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Florianópolis, 15 de março de 2016

Prof^ª. Izabel Cristina Santos Almeida, Dr^ª.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Liliane Janete Grando, Dr^ª.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Alyne Simões Gonçalves, Dr^ª.
Universidade de São Paulo (Videoconferência)

Prof^ª. Aira Maria Bonfim dos Santos, Dr^ª.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Inês Beatriz da Silva Rath, Dr^ª.
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus pais, **Selma** e **Joel** (*in memoriam*), responsáveis pela formação do meu caráter, e a minha esposa, **Karina**, pelos momentos de carinho e apoio durante a realização dessa dissertação. **Muito obrigado.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por acreditar que nossa existência pressupõe uma outra infinitamente superior.

A minha orientadora, Professora Doutora Liliâne Janete Grandó, pela amizade, incentivo às atividades acadêmicas, oportunidades ímpares e ensinamentos transmitidos.

A minha mãe, Selma, que é minha referência para tudo, o meu porto-seguro em todos os momentos, principalmente naqueles em que meu mundo parece estar caindo em ruínas; e por ser a melhor e mais maravilhosa mãe do mundo.

Ao meu pai, Joel, que sinto e sei que sempre está ao meu lado guiando-me e iluminando meu caminho; com o mesmo sorriso e a mesma felicidade dos saudosos e bons momentos em que passamos juntos.

Aos meus avôs, João e Ivo, pelo amor incondicional que têm por mim, tratando-me sempre como se fosse o seu bem mais precioso.

As minhas avós, que embora não estejam mais presentes, tinham um coração enorme e faziam de tudo por mim.

A minha esposa, Karina, por toda a sua compreensão nos momentos em que me ausentei, pela atenção e ternura em todas as vezes em que precisei de um aconchego.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina, por poder fazer parte da história dessa renomada Escola.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, pessoas especiais que têm minha admiração e respeito.

À Secretária do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, pela solicitude em todos os momentos em que precisei de ajuda.

À Professora Keila Rausch Pereira, pela atenção e disposição na estatística do trabalho.

Aos meus colegas da Pós-Graduação do Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC, sobretudo, à amiga Mariana Comparotto Minamisako, pela cumplicidade, comprometimento e apoio.

Aos alunos do curso de Graduação em Odontologia, pelo companheirismo, empenho e dedicação.

Aos demais familiares e amigos, pelos momentos de angústia e alegria divididos e pelas palavras de força e ânimo nos momentos em que precisei; meu carinho, respeito e admiração.

"O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho".

(Abraham Lincoln)

RESUMO

O câncer é um grave problema de saúde pública mundial e tem como principais tratamentos a cirurgia, a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RXT) antineoplásica. Os tratamentos químico e radioterápicos são agressivos e causam inúmeros efeitos adversos no sistema estomatognático. Dentre eles, a osteorradionecrose (ORN) é o efeito colateral crônico mais grave e complexo, por afetar tecido ósseo, podendo provocar dor, parestesia, odor fétido, fístula com drenagem purulenta, comunicação do tecido ósseo ao meio bucal ou extraoral e até mesmo fratura patológica. Neste estudo, doze pacientes oncológicos submetidos a RXT de cabeça e pescoço foram atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Todos foram submetidos a tratamento complementar com laserterapia de baixa potência (LT), e terapia fotodinâmica (PDT) quando na presença de infecção, para o controle clínico da ORN. As intervenções clínicas aconteceram com a periodicidade de 1 a 2 vezes por semana, por um período variável de poucos meses até 2 anos com o objetivo de estimular a região afetada à homeostase e avaliar a ausência/presença de sequestro ósseo e reparo da mucosa oral. Compuseram a amostra deste trabalho as 20 lesões (n=20) de ORN presentes nos doze pacientes oncológicos atendidos, sendo 06 casos de ORN em maxila e 14 casos em mandíbula. O diagnóstico da ORN foi feito com base no histórico do paciente e na presença de alterações clínicas que permitissem o diagnóstico de ORN, de acordo com os critérios clínicos propostos por He *et al.* (2015). Os casos de ORN foram submetidos a combinação dos seguintes procedimentos: debridamento ósseo conservador (DOC), antibioticoterapia (ATB), antisepsia oral com solução de gluconato de clorexidina 0,12% e LT com ou sem PDT associada. O equipamento de *laser* utilizado tinha como características potência de 100mW, 1J a 4J de energia, 10 a 40 segundos de tempo de aplicação, *spot* de 0,028cm², irradiância de 3,57W/cm² e fluência variável de 35,71J/cm² a 142,85J/cm². O protocolo de LT utilizado em cada lesão foi: *laser* infravermelho (λ 808nm, 100mW, 4J, 40s/ponto, 142,85J/cm², 12 pontos no rebordo alveolar vestibular do osso afetado) e *laser* vermelho (λ 660nm, 100mW, 1J, 10s/ponto, 35,71J/cm², 1 ponto a cada 0,25cm² circunjacente à exposição óssea). Quando indicada (presença de infecção e/ou secreção purulenta), a PDT foi realizada de acordo com o protocolo: *laser* vermelho (λ 660nm, 100mW, 4J, 40s/ponto, 142,85J/cm², 1 ponto a cada 0,25cm² no local do osso

exposto, com aplicação prévia de fotossensibilizante (FS) azul de metileno 0,01% por quatro minutos. As lesões eram reavaliadas a cada sessão quanto a presença/ausência de supuração e/ou sequestro ósseo e reparo tecidual. A proposta dessa nova abordagem terapêutica adjuvante para ORN levou a algum grau de melhora clínica em 100% da amostra, sendo que em 75% houve recobrimento total da exposição óssea por mucosa íntegra ao fim do tratamento. Também não se evidenciou reativação das lesões após o início da abordagem proposta. Assim, os resultados dessa pesquisa evidenciaram que a LT e a PDT, associadas aos tratamentos convencionais, apresentaram bons resultados, recomendando sua utilização como tratamento adjuvante no controle clínico da ORN.

Palavras-chave: Osteorradição. Câncer de boca. Radioterapia. Laserterapia. Terapia fotodinâmica.

ABSTRACT

Cancer figures as a major worldwide public health problem and its main treatment consists of surgery, chemotherapy (QT) and radiotherapy (RXT). Both QT and RXT are aggressive and can cause many adverse events on stomatognathic system. Among them, osteoradionecrosis (ORN) is the most severe and complex chronic side effect, due to its bone involvement, and may cause pain, paresthesia, foul odor, fistulae with suppuration, extraoral communication and even pathological fracture. In this study, twelve oncological patients underwent head and neck RXT were assisted on Hospital Dentistry Center of University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago of Santa Catarina Federal University (HU-UFSC). All patients underwent complementary treatments with low level *laser* therapy (LLLT), and photodynamic therapy (PDT) when infection was present, for clinical controlling of ORN. Monitoring and clinical intervention occurred at intervals of 1-2 times weekly, for a period varying from a few months up to 2 years, aiming to stimulate the affected area to homeostasis and to assess the absence/presence of bone sequestrum and oral mucosal repair. Was considered as a sample of this study the 20 present lesions (n=20) on twelve assisted oncological patients, being 06 cases of ORN in maxilla and 14 cases of ORN in mandible. The ORN was diagnosed based on the medical history of the patient and in the presence of clinical abnormalities that would allow the diagnosis of the ORN, according to the clinical criteria proposed by He *et al.* (2015). The cases of ORN underwent the following associated treatments: non-surgical debridement, antibiotic therapy (ATB), mouth rinse with chlorhexidine gluconate 0,12% and LLLT with or without PDT associated. The *laser* device used had the following characteristics: power 100mW, 1 to 4 Joules of energy, 10 to 40 seconds of application time, spot 0,028cm², irradiance of 3,57W/cm² and variable fluence of 35,71J/cm² to 142,85J/cm². The LLLT protocol used in each lesion was: infra-red spectrum (λ 808nm, 100mW, 4J, 40s/point, 142,85J/cm², 12 points on affected jaw) and red spectrum (λ 660nm, 100mW, 1J, 10s/point, 35,71J/cm², 1 point each 0,25cm² around the bone exposure). When indicated, PDT was performed according to the protocol: red spectrum (λ 660nm, 100mW, 4J, 40s/point, 142,85J/cm², 1 point each 0,25cm² on bone exposure, with previous application of methylene blue 0,01% photosensitizer (FS) during four minutes). Lesions were evaluated at each session as the presence/absence of suppuration and/or bone sequestrum and tissue repair. The proposal of this new adjuvant

therapeutic management to ORN led to some degree of clinical improvement at 100% of the sample, and in 75% there was total coverage of the bone exposure by intact oral mucosa at the end of the treatment. There was no recurrence of the lesions after initiation of the proposed approach either. Thus, the results of this paper evinced that LLLT and PDT, associated with conventional treatments, showed positive results, recommending its use as adjuvant therapeutic in the clinical management of the ORN.

Keywords: Osteoradionecrosis. Oral cancer. Radiotherapy. Laser therapy. Photodynamic therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Equipamento de LT utilizado no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC.....	57
Figura 2: Sessões de LT e PDT em pacientes da amostra. Laserterapia de espectro vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (a) . Laserterapia de espectro infravermelho ($\lambda 808\text{nm}$) (b) . Terapia fotodinâmica com FS azul de metileno 0,01% e <i>laser</i> vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (c)	80
Figura 3: Lesões com exposição ao meio externo em região posterior de maxila e mandíbula em paciente da amostra.....	82
Figura 4: Osteorradionecrose em pacientes da amostra. Estágio I: exposições ósseas $< 2\text{cm}$, assintomáticas, sem evidências de infecção (a) . Estágio II: exposição óssea $\geq 2\text{cm}$, sintomática, com infecção, eritema e dor (b) . Estágio III: fístula orocutânea com drenagem purulenta na visão intraoral (c) e extraoral (d)	83
Figura 5: Caso clínico exemplificando o controle da ORN com a LT em paciente da amostra. Osteorradionecrose estágio II (a) e controle da doença com reparo da mucosa de revestimento bucal após 10 meses de tratamento (b)	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fatores de risco em relação à maior suscetibilidade de desenvolvimento da ORN.....	37
Quadro 2: Classificação da ORN baseada na extensão da lesão visualizada à radiografia panorâmica.....	39
Quadro 3: Classificação da ORN conforme achados clínico-radiográficos.....	39
Quadro 4: Estágios clínicos da ORN e respectivos tratamentos.....	40
Quadro 5: Diferentes tratamentos da ORN e seus resultados, de acordo com estudos de diferentes autores.....	41-42
Quadro 6: Indicações para as quais a aplicabilidade dos <i>lasers</i> pode promover benefícios.....	46
Quadro 7: Classificação clínica para estadiar a ORN e respectivos tratamentos realizados no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC.....	59
Quadro 8: Protocolo de aplicação do <i>laser</i> (LT e PDT) para ORN, proposto pelos autores.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Frequência dos efeitos colaterais do tratamento oncológico apresentados pelos pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.....	67
Gráfico 2: Distribuição da dose de radiação por paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2016.....	68
Gráfico 3: Tempo decorrido entre o término da RXT e o diagnóstico da ORN nos pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.....	69
Gráfico 4: Distribuição da dose de radiação utilizada nas lesões de ORN em pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.....	71
Gráfico 5: Número total de lesões de ORN por pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.....	74
Gráfico 6: Tipo e frequência das modalidades do <i>laser</i> de baixa potência aplicadas no tratamento da ORN. Florianópolis, SC, 2016.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Identificação e características dos pacientes da amostra (n=12). Florianópolis, SC, 2016.....	63
Tabela 2: Características clínico-histopatológicas e abordagens dos tumores primários apresentados pelos pacientes da amostra (n=12). Florianópolis, SC, 2016.....	65
Tabela 3: Relação entre tratamento oncológico realizado e estágio do tumor primário (n=12). Florianópolis, SC, 2016.....	66
Tabela 4: Relação entre sítio anatômico acometido e estágio da ORN (n=20). Florianópolis, SC, 2016.....	71
Tabela 5: Associação entre o osso acometido pela ORN com a dose total de radiação empregada no tratamento oncológico (n=20). Florianópolis, SC, 2016.....	72
Tabela 6: Associação entre a dose total de radiação empregada no tratamento oncológico com as sequelas causadas pelas lesões de ORN (n=20). Florianópolis, SC, 2016.....	73
Tabela 7: Frequência e distribuição das sessões de LT por paciente. Florianópolis, SC, 2016.....	82
Tabela 8: Características das lesões de ORN por estágio da doença nos pacientes da amostra (n=20). Florianópolis, SC, 2016.....	84
Tabela 9: Associação entre os estágios de ORN com o grau de reparo da mucosa de revestimento bucal através da LT e da PDT (n=20). Florianópolis, SC, 2016.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB	Antibioticoterapia
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> ou Adenosina Trifosfato
CEC	Carcinoma Espinocelular ou Carcinoma Epidermoide
cm	Centímetro (unidade de medida de comprimento)
cm ²	Centímetro quadrado (unidade de medida de área)
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> ou Ácido Desoxirribonucleico
DOC	Debridamento Ósseo Conservador
FGF- β	<i>Fibroblast Growth Factor Beta</i> ou Fator de Crescimento de Fibroblasto Beta
FS	Fotossensibilizante
Gy	Greys (unidade de medida de radiação)
HU-UFSC	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina
IARC	<i>International Agency for Research on Oncology</i> ou Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IL	Interleucina
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i> ou Radioterapia de Intensidade Modulada
J	Joule (unidade de medida de energia)
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado (unidade de medida de fluência)
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i> ou Amplificação da Luz pela Emissão Estimulada de Radiação
LT	Laserterapia ou Terapia a <i>laser</i> de Baixa Potência
mm	Milímetro (unidade de medida de comprimento)
mW	MiliWatt (unidade de medida de potência)
nm	Nanômetro (unidade de medida de comprimento)
OHB	Oxigenação Hiperbárica
ORN	Osteorradionecrose
PDFG	<i>Platelet Derivated Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PDT	<i>Photodynamic Therapy</i> ou Terapia Fotodinâmica
PENTO	Pentoxifilina e Tocoferol
PENTOCLO	Pentoxifilina, Tocoferol e Clodronato
pH	Potencial Hidrogeniônico
PVC	<i>Polyvinyl Chloride</i> ou Policloreto de Vinil
QT	Quimioterapia
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> ou Ácido Ribonucleico

RXT	Radioterapia
s	Segundos (unidade de medida de tempo)
TGF- β 1	<i>Transforming Growth Factor Beta1</i> ou Fator de Transformação de Crescimento Beta1
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> ou Fator de Necrose Tumoral Alfa
US	Ultrassom
WHO	<i>World Health Organization</i> ou Organização Mundial da Saúde
W/cm ²	Watt por centímetro quadrado (unidade de medida de irradiância)
λ	Lambda (unidade de comprimento de onda da luz)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	31
2	REVISÃO DE LITERATURA	35
2.1	CÂNCER DE BOCA	35
2.2	OSTEORADIONECROSE	37
2.3	PENTOCLO	42
2.4	LASERTERAPIA	44
3	OBJETIVOS	51
3.1	OBJETIVO GERAL	51
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
4	METODOLOGIA	53
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	53
4.2	DELINEAMENTO	53
4.3	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	53
4.4	AMOSTRA	54
4.4.1	Critérios de Inclusão	54
4.4.2	Critérios de Exclusão	54
4.5	RISCOS E BENEFÍCIOS	54
4.5.1	Riscos	54
4.5.2	Benefícios	56
4.6	METODOLOGIA DO EXAME	56
4.7	REGISTRO DOS DADOS E POSTERIOR ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS	57
4.8	EQUIPAMENTO	57
4.9	AValiação e CLASSIFICAÇÃO	57
4.10	PROTOCOLO DE UTILIZAÇÃO	59
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1	PERFIL DOS PACIENTES	63
5.2	LESÕES DE OSTEORADIONECROSE	67
5.3	TRATAMENTO DA OSTEORADIONECROSE	73
5.3.1	Laserterapia e Terapia Fotodinâmica como Tratamento Adjuvante	78
6	CONCLUSÃO	89
	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	107
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética	109

1 INTRODUÇÃO

O câncer representa um grave problema de saúde pública mundial. Figura-se como a principal causa de morte em alguns países desenvolvidos, sobretudo, a partir da quinta década de vida; sendo a segunda principal causa de morte no Brasil, ultrapassado somente pelas cardiopatias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

Em 184 países avaliados pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Oncology* — IARC), seção da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* — WHO), estima-se que foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer, 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas vivendo com a doença (considerando o tempo de sobrevivência de 5 anos após o término do tratamento oncológico), em 2012 (FERLAY, *et al.*, 2014). As perspectivas são de que o número de novos casos de câncer ultrapasse a casa dos 22 milhões no ano de 2030. Logo, é notável que a doença mereça toda atenção na busca por melhores práticas de prevenção e cura (BRAY *et al.*, 2012).

As transformações ocorridas no perfil demográfico brasileiro acarretaram em importantes alterações nos índices de morbimortalidade, diminuíram a incidência de doenças infectocontagiosas e puseram as doenças crônico-degenerativas como um novo núcleo de atenção aos problemas do processo saúde-doença e da mortalidade da população brasileira (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

De acordo com a estimativa mundial da WHO, de 2012, o câncer de boca perfaz cerca de 300 mil novos casos e 145 mil óbitos, sendo que, aproximadamente, 80% ocorreram em países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Os principais fatores de risco são: tabagismo; etilismo; infecções por papiloma vírus humano - especialmente pelo tipo 16; e exposição à radiação solar ultravioleta - em cânceres de lábio. Apesar de todos serem possíveis agentes carcinogênicos, dá-se maior destaque ao tabagismo e ao etilismo, os quais podem apresentar ação sinérgica no processo de carcinogênese (FERLAY *et al.*, 2014).

Os tratamentos disponíveis contra o câncer de boca englobam cirurgia, radioterapia (RXT) e quimioterapia (QT). Ambos trazem sequelas, cada qual com suas peculiaridades e diferente impacto biopsicossocial entre um paciente e outro. Os efeitos adversos crônicos na cavidade oral devem-se, majoritariamente, ao comprometimento celular/tecidual e à diminuição do reparo ósseo, principalmente na mandíbula o que, desencadeado por um foco infeccioso e/ou trauma,

leva à necrose óssea (BRENNAN *et al.*, 2010; EPSTEIN *et al.*, 2012; WONG, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação grave da RXT de cabeça e pescoço caracterizada por um processo necrótico nos maxilares que persiste por, pelo menos, 3 meses. Com uma incidência variável entre 2% e 40% (RANKOW & WEISSMAN, 1971; CHENG & WANG, 1974; MORRISH *et al.*, 1981; EPSTEIN *et al.*, 1987; MONNIER *et al.*, 2011), essa doença manifesta piora do quadro clínico (dor, mau odor, supuração, fístula, sequestro ósseo) com o passar do tempo e não apresenta cura; contudo, é passível de ser controlada (EPSTEIN *et al.*, 1987; HARRIS, 1992; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016).

Trata-se de uma doença crônica, debilitante, frequentemente refratária aos tratamentos convencionais como debridamento ósseo conservador (DOC), antibioticoterapia (ATB), oxigenação hiperbárica (OHB) e cirurgia. Por estar surgindo uma demanda cada vez maior de pacientes oncológicos com esta sequela grave, em seus diferentes estágios clínicos, pela dificuldade do manejo e pelo aumento da frequência de casos manifestados poucos meses após a realização da RXT, os profissionais do Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) vêm estudando e procurando utilizar outras alternativas de tratamentos para a ORN, incluindo a laserterapia ou terapia a *laser* de baixa potência (LT) e a terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* — PDT). Recentemente, vêm adotando uma adaptação da terapia medicamentosa proposta por DELANIAN *et al.* (2003), que consiste na combinação das drogas pentoxifilina e tocoferol (PENTO).

O tratamento com PENTO foi adaptado de uma série de estudos que reportam altos índices de sucesso de tratamento da ORN com a associação de pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO) (DELANIAN *et al.*, 2003; 2005a; 2005b; 2011; ROBARDE *et al.*, 2014). Por outro lado, o tratamento com LT foi proposto com base nas evidências científicas pertinentes às propriedades do *laser* (POURREAU-SCHNEIDER *et al.*, 1990; KHADRA *et al.*, 2004; HERASCU *et al.*, 2005; CHOW *et al.*, 2007; CARROL *et al.*; NÚÑEZ *et al.*; PANSANI *et al.*, 2014).

É fundamental ressaltar a importância do estomatologista dentro da equipe multidisciplinar do tratamento do paciente oncológico, tanto nas fases iniciais de diagnóstico quanto durante a terapia, realizando

avaliações estomatológicas e dando ao paciente condições de ser submetido às modalidades terapêuticas com as melhores taxas de cura, prevenindo e reduzindo os efeitos colaterais. O preparo de boca, inclusive orientações de higiene da cavidade oral, deve ser considerado imprescindível na prevenção da ORN. Uma avaliação meticulosa pré-tratamento antineoplásico com radiografias para análise dental e periodontal e execução dos procedimentos odontológicos necessários, pelo menos 3 semanas antes do início da terapia citotóxica para mucosa e maxilares, reduz a incidência e a duração da ORN (ALTERIO, 2007; HESPANHOL *et al.*, 2010; BUGLIONE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016).

A discussão desta série de casos objetiva avaliar se o tratamento adjuvante com LT e PDT poderia trazer efeitos benéficos para o tratamento das lesões de ORN, visando aumentar a taxa de sucesso no controle clínico das lesões, prevenir recorrências, aliviar a sintomatologia dolorosa quando presente e diminuir a incidência de novos casos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER DE BOCA

O diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer, em todas as idades, sofreram expressivos avanços nos últimos 20 anos. Modernos métodos de imagem, análises bioquímicas e métodos de biologia molecular têm permitido diagnóstico apurado, acompanhamento adequado e avaliação do prognóstico dos pacientes. O diagnóstico precoce aliado aos atuais métodos terapêuticos, como RXT, QT e cirurgia tem permitido índices de sobrevida progressivamente maiores em casos considerados incuráveis até há pouco tempo. Ressalta-se também a importância do constante surgimento de novos medicamentos quimioterápicos mais eficazes e o emprego de esquemas combinados de drogas antineoplásicas (REHER *et al.*, 1998).

Para o ano de 2016, o Instituto Nacional do Câncer (2016) estimou cerca de 15.490 novos casos de câncer de boca no Brasil, sendo 11.140 em homens e 4.350 em mulheres. O número de mortes, contabilizado em 2013, foi de 5.401 casos, sendo 4.223 homens e 1.178 mulheres. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais conservador o tratamento e maiores as taxas de sucesso na cura da doença.

Os principais fatores de risco associados com o câncer de boca são tabagismo, etilismo, infecções por papiloma vírus humano (principalmente o tipo 16) e exposição à radiação solar ultravioleta (câncer de lábio). É importante ressaltar que o tabaco e o álcool, quando concomitantes, aumentam exponencialmente o potencial de transformação maligna celular (FERLAY *et al.*, 2014). Outros fatores de risco são gênero (homens têm maior risco do que mulheres), idade (a maioria dos pacientes tem idade superior aos 55 anos), deficiências nutricionais e imunocomprometimento, doença do enxerto *versus* hospedeiro e imunossupressão, lesões estomatológicas cancerizáveis, síndromes genéticas, entre outros (ROCK *et al.*, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Os tratamentos disponíveis contra o câncer de boca são estabelecidos com base no estado de saúde geral do paciente, localização e tipo de tumor, estadiamento, chances de cura, possíveis efeitos colaterais, eventuais impactos sobre funções como fonação, mastigação e deglutição. Após análise dos dados clínicos, imagiológicos e laboratoriais é eleito o tratamento de escolha para o tumor, que pode ser cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico. Geralmente, a cirurgia é a primeira opção de tratamento do câncer de boca e pode ser seguida por

RXT ou QT, que podem ser empregadas isoladamente ou em associação (AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

O tratamento do câncer de boca pode causar complicações locais e sistêmicas, sendo a mucosite oral a complicação aguda mais comum na cavidade oral, a qual é particularmente difícil de tratar nos pacientes que já estão exaustos física e psicologicamente pela doença (SCARDINA *et al.*, 2010). Em relação às complicações crônicas na cavidade oral, pela RXT de cabeça e pescoço, a ORN é a mais severa (BEDWINECK *et al.*, 1976).

As sequelas são inerentes à modalidade terapêutica utilizada, portanto, é fundamental que os profissionais da saúde, envolvidos no tratamento, esclareçam tudo ao paciente oncológico e mantenham-no informado no pré, trans e pós-tratamento. Quanto mais bem esclarecido for o paciente, mais fácil do mesmo lidar com as consequências do tratamento proposto, maior a chance de permanecer com alta autoestima e, conseqüentemente, melhor a qualidade de vida a ser proporcionada (ZELLER, 2006; COOPERSTEIN *et al.*, 2012).

As sequelas cirúrgicas podem estar relacionadas com: alterações significativas na aparência do paciente fazendo-o perder a autoestima e não querer mais ter a vida social que tinha antes do tratamento oncológico; redução ou perda da mobilidade da língua prejudicando fonação, deglutição e gustação; trismo; dor orofacial; parestesia; astenia em levantar os braços acima do nível da cabeça ou mesmo diminuição do tônus muscular do lábio inferior - para os casos onde se fez esvaziamento cervical (BENSADOUN *et al.*; EPSTEIN *et al.*; KOLOKYTHAS a; b, 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

A QT pode causar infecções fúngicas, bacterianas ou virais oportunistas, trombocitopenia, neurotoxicidade, osteonecrose, mucosite oral, hipossalivação e disgeusia. A RXT pode causar radiodermite, trismo, cárie de radiação e ORN; assim como a QT, também pode provocar infecções oportunistas, mucosite oral, hipossalivação e disgeusia (ELAD *et al.*; HOVAN *et al.*; JENSEN *et al.*; LALLA *et al.*, 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

Os efeitos colaterais da QT e RXT podem ser agudos ou crônicos. Os efeitos adversos agudos em cavidade oral são essencialmente produzidos pela injúria às células saudáveis de rápida multiplicação, como as células epiteliais cutâneas e da mucosa do trato aerodigestivo. Já os efeitos colaterais crônicos em cavidade oral devem-se,

majoritariamente, à diminuição do reparo ósseo, principalmente na mandíbula, que pode ser desencadeado por uma infecção e/ou trauma levando à necrose óssea (BRENNAN *et al.*, 2010; EPSTEIN *et al.*, 2012; WONG, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

2.2 OSTEORRADIONECROSE

A definição da ORN é a condição onde o osso irradiado fica exposto ao meio bucal persistindo por 3 a 6 meses. Essa exposição ocorre na ausência da recorrência de tumor, da necrose do tumor durante a RXT ou de metástases no osso em questão (EPSTEIN *et al.*, 1987; O'DELL & SINHA, 2011; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016).

Muitos são os fatores que implicam na patogênese da ORN (MARX, 1985; BUGLIONE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016), dentre eles: localização do tumor primário; estadiamento do tumor; cirurgia do tumor primário; dose de radiação; tempo inter-sessões de RXT; técnica radioterapêutica; higiene oral; cirurgia oral; tabagismo; etilismo; subnutrição (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores de risco em relação à maior suscetibilidade de desenvolvimento da ORN.

Fatores de risco	Maior suscetibilidade à ORN
Localização do tumor primário	Língua, soalho bucal, rebordo alveolar
Estadiamento do tumor	Estágios III e IV
Cirurgia do tumor primário	Irradiação externa em vez de IMRT
Dose de radiação	Doses ≥ 60 Greys (Gy)
Tempo inter-sessões de RXT	Fracionada em vez de hiperfracionada
Técnica radioterapêutica	Distribuição, local e volume do tecido irradiado
Condição oral	Cárie, doença periodontal, prótese mal adaptada
Cirurgia oral	Exodontia e implante odontológico pós-RXT
Tabagismo	Uso durante e após a RXT
Etilismo	Uso durante e após a RXT
Estado nutricional	Subnutrição

Legendas: RXT radioterapia; IMRT radioterapia de intensidade modulada. Adaptado de: MARX, 1983; 1987; DOERR, 1998; VANDERPUYE & GOLDSON, 2000; CELIK *et al.*; SCHWARTZ & KAGAN, 2002; REUTHER *et al.*, 2003; COSKUNFIRAT *et al.*, 2005; SCIUBBA & GOLDENBERG, 2006; FOWLER; RAYATT *et al.*, 2007; O'DELL & SINHA, 2011; BUGLIONE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016.

A mandíbula é o osso mais afetado pela ORN dos maxilares, quando exposta a altas doses de radiação ($\geq 70\text{Gy}$), devido ao seu menor aporte sanguíneo (SCHWARTZ & KAGAN, 2002; TSAI *et al.*, 2013; BUGLIONE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016). A lesão em mandíbula aumenta a morbidade do paciente devido a dor e perda óssea, podendo levar à fratura patológica.

Meyer (1970) propôs a clássica tríade da fisiopatologia da ORN em 1970. Ele propôs que um trauma, como uma extração dentária, promoveria o acesso para bactérias da cavidade oral penetrarem no osso, onde a infecção teria uma progressão rápida devido ao osso ter diminuído sua capacidade de combatê-la, devido à irradiação. Dependendo da extensão e localização dessa lesão, poderia haver sintomas como dor, odor fétido, disgeusia, disestesia, trismo, dificuldade na mastigação, deglutição e fonação, formação de fístula, fratura patológica, comunicação buccossinusal e infecção local e sistêmica (VANDERPUYE & GOLDSOHN, 2000; NOTANI *et al.*, 2003). Essa teoria fundamenta o uso de antibióticos e cirurgia para tratar a ORN (O'DELL & SINHA, 2011).

Em 1983, Marx desafiou a teoria de Meyer (1970) baseando-se na observação clínica de que a ORN podia não ter sinais clínicos de infecção, de que nem sempre progredia para osteomielite ou sepse e de que podia ocorrer em casos sem história de traumas. Seus achados histológicos mostraram fibrose da mucosa, pele e espaço medular; hialinização e trombose dos vasos sanguíneos com perda de osteócitos e osteoblastos; e diminuição da vascularização do tecido conjuntivo. O resultado é um tecido hipovascularizado e hipocelularizado, comparado a tecidos não irradiados. Nesse estudo (MARX, 1983) concluiu-se que a ORN é um problema de reparo e um processo de doença no osso e no tecido conjuntivo adjacente. Ele propôs a teoria do tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular descrevendo uma sequência de 4 eventos: (I) radiação; (II) formação do tecido hipóxico-hipovascular-hipocelular; (III) colapso do tecido onde houve lise de colágeno e morte celular maior que a síntese de colágeno e replicação celular; e (IV) feridas cronicamente não curadas, onde a energia e oxigênio da demanda estrutural precursora excedeu o suprimento. A força motriz principal dessa patogênese foi a hipóxia, e essa explicação foi a base para o uso da câmara hiperbárica no tratamento da ORN (O'DELL & SINHA, 2011).

Avanços recentes na Microbiologia forneceram bases para uma nova teoria na patogênese da ORN, a teoria fibroatrótica rádio-induzida. Essa teoria sugere que o evento-chave que promove a progressão da

ORN é a ativação e desregulação da atividade fibroblástica, que leva à atrofia do tecido da área que foi previamente irradiada. A hipótese foca no osso defectivo irradiado e no desequilíbrio entre síntese e degradação do tecido em 3 fases: (I) fase pré-fibrótica: a injúria induzida por radiação às células endoteliais ocorre juntamente com a resposta inflamatória aguda. A injúria à célula endotelial ocorre a partir do dano direto da radiação e do dano indireto pelos radicais livres gerados pela radiação; os danos às células endoteliais resultam na liberação de citocinas que são o gatilho para resposta inflamatória aguda; (II) fase organizada continuativa: as citocinas como TNF- α , PDGF, FGF- β , IL-1, IL-4, e IL-6, e TGF- β 1 geram atividade fibroblástica anormal, levando à desorganização da matriz extracelular; e (III) fase fibroatrófica tardia: na tentativa de remodelar o tecido, ocorre a formação de um tecido curativo frágil, vulnerável à inflamação reativada no local da injúria (DELANIAN & LEFAIX, 2004).

Quanto ao critério de avaliação por imagem para ORN, a classificação mais comumente citada é a de Notani *et al.* (2003), que tem como base o uso de radiografia panorâmica para verificar a extensão da destruição óssea, variando de grau I a III (Quadro 2).

Quadro 2. Classificação da ORN baseada na extensão da lesão visualizada à radiografia panorâmica.

Grau	Descrição Radiográfica
I	Restrita ao osso alveolar
II	Envolvendo osso alveolar, acima do canal mandibular ou ambos
III	Abaixo do canal mandibular, fratura patológica ou fístula extraoral

Adaptado de: Notani *et al.*, 2003.

Essa classificação permite perceber a evolução da doença quanto à osteólise ou classificar a ORN no momento do seu diagnóstico, de acordo com a imagem radiográfica. Støre & Boysen (2000) propuseram outra classificação que associa dados clínicos e radiológicos (Quadro 3).

Quadro 3. Classificação da ORN conforme achados clínico-radiográficos.

Estágio	Descrição Radiográfica	Descrição Clínica
0	Sem evidências	Defeitos na mucosa
I	Osteólise	Mucosa intacta
II	Osteólise	Sequestro ósseo
III	Osteólise, fratura patológica	Sequestro ósseo, fístula, infecção

Adaptado de: Støre & Boysen, 2000.

Epstein *et al.* (1987) propuseram a classificação da ORN quanto ao curso da lesão: estágio I — solucionável; estágio II — persistente e crônica; e estágio III — progressiva. O número do estágio é seguido pelas letras A e B, em que A representa sem fratura patológica e B com fratura patológica.

Outra classificação clínica relatada na literatura foi descrita por Schwartz & Kagan (2002) (Quadro 4). Os autores sugeriram a conduta a ser utilizada por estágio da ORN.

Quadro 4. Estágios clínicos da ORN e respectivos tratamentos.

Grau	Descrição	Tratamento	
I	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento superficial da mandíbula, exposição de osso necrótico cortical • Mínima ulceração de tecido mole 	• Conservador	
II	<p>A: mínima ulceração de tecido mole</p> <p>B: necrose de tecido mole</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento localizado da mandíbula, exposição de osso necrótico cortical e medular • Possível fístula cutânea 	<ul style="list-style-type: none"> • Conservador • Cirúrgico • Oxigenação hiperbárica
III	<p>A: mínima ulceração de tecido mole</p> <p>B: necrose de tecido mole</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento difuso da mandíbula incluindo basilar • Possível fístula cutânea, fratura patológica 	• Cirúrgico (ressecção e reconstrução)

Adaptado de: Schwartz & Kagan, 2002.

Lyons *et al.* (2014) desenvolveram uma nova classificação para ORN variando de 1 a 4 onde:

- Estágio 1: < 2,5cm de osso afetado (destruição ou exposição), assintomático;
- Estágio 2: > 2,5cm de osso afetado, assintomático, fratura patológica, envolvimento do nervo alveolar inferior;
- Estágio 3: > 2,5cm de osso afetado, sintomático;
- Estágio 4: 2,5cm de osso afetado, sintomático, fratura patológica, envolvimento do nervo alveolar inferior, fístula cutânea.

Nesse contexto, a proposta mais recente de classificação clínico-imagiológica (HE *et al.*, 2015) foi adaptada para avaliar clinicamente a ORN em diferentes momentos, com fidelidade aos critérios pertinentes

ao controle esperado ao longo do acompanhamento dos pacientes portadores da doença.

Os tratamentos da ORN reportados na literatura incluem DOC (sequestrectomia ou curetagem) (VESCOVI *et al.*, 2012), ATB (amoxicilina associada ou não com clavulanato potássico, clindamicina, metronidazol, ciprofloxacina) quando há sinais de infecção aguda (CURI & LUCIANO, 1997), OHB (MARX, 1983), PENTOCLO (ROBARD *et al.*, 2014), ultrassom (US) (REHER *et al.*, 1998) e cirurgia (ressecção radical da lesão em casos progressivos e persistentes) (PIRET & DENEUFBOURG, 2002). O Quadro 5 destaca os autores e as diferentes abordagens de tratamento realizadas em seus trabalhos.

Quadro 5. Diferentes tratamentos da ORN e seus resultados, de acordo com estudos de diferentes autores.

Autores / Data	N	Tratamentos	Resultados (% sucesso)	Follow-up (meses)
Marx <i>et al.</i> (1985)	74	37 OHB	23	06
		37 OHB ¹	03	
		19 ATB ¹ , DOC	31 [*]	12-96
Epstein <i>et al.</i> (1987)	26	06 ATB ¹ , DOC, OHB		
		01 ATB ¹ , C		
Schweiger (1987)	06	01 ATB ² , C	00	01-53
		05 ATB ² , DOC	40	
Harris (1992)	21	10 ATB ¹ , DOC, US	100	01-84
		11 ATB ¹ , US	00	
Ioannides <i>et al.</i> (1994)	28	28 C	90 [*]	12-84
Van Merkesteyn <i>et al.</i> (1994)	01	01 OHB, C	100	78
Lambert <i>et al.</i> (1997)	74	37 C, ATB ¹	30	06
		37 C, OHB	05	
Shaha <i>et al.</i> (1997)	06	37 C, ATB ¹	100	20-80
		37 C, OHB	100	
		02 ATB ²	44 [*]	‡
Gerhards <i>et al.</i> (1998)	09	01 ATB ² , DOC		
		06 ATB ² , C		
Jisander <i>et al.</i> (1999)	08	05 DOC, OHB	00	20-93
		03 C, ATB ^{2,3,4}	100	
Chang <i>et al.</i> (2001)	29	23 ATB ² , DOC, OHB	00	05-92
		06 ATB ² , C	48	
Chaves & Adkinson (2001)	40	40 OHB	94	12
David <i>et al.</i> (2001)	75	51 OHB, DOC	94	06-27
		24 OHB	96	

<i>Continuação</i>				
Autores / Data	N	Tratamentos	Resultados (% sucesso)	Follow-up (meses)
Ang <i>et al.</i> (2003)	14	03 ATB [‡] , DOC	100	07-36
		02 DOC, OHB	50	
		02 OHB, C	75	
		06 OHB	92	
Delanian <i>et al.</i> (2005a)	18	01 C	100	06
		10 PENTO ²	86	
Delanian <i>et al.</i> (2005b)	55	08 PENTOCLO	79	06-48
		08 PENTO ¹	69	
D'Souza <i>et al.</i> (2007)	23	47 PENTO ²	73	Mínimo 30
		07 C	100	
		07 OHB	68	
Coletti & Ord <i>et al.</i> (2008)	19	09 OHB, C	67	58
		19 C	18	
Koga <i>et al.</i> (2008)	17	13 DOC, OHB	83*	Média 43
Alam <i>et al.</i> (2009)	33	04 C, ATB [‡]	91*	01-61
		25 ATB [‡] , C, OHB		
Lee <i>et al.</i> (2009)	13	08 ATB [‡] , C	25	03-109
		02 DOC		
		03 C		
		01 OHB		
Oh <i>et al.</i> (2009)	114	07 OHB, C	65	Mínimo 06
		28 DOC	64	
		10 OHB	40	
		35 OHB, DOC	71	
		07 C	00	
Delanian <i>et al.</i> (2011)	54	34 C, OHB	00	02-36
		54 PENTOCLO	100	

Legenda: ATB antibioticoterapia (1= penicilina V/G/K; 2= amoxicilina/clavulanato; 3= ciprofloxacina; 4= metronidazol); C cirurgia; DOC debridamento ósseo conservador; US ultrassom; PENTO pentoxifilina e tocoferol (1= curto prazo; 2= longo prazo); PENTOCLO pentoxifilina, tocoferol e clodronato; OHB oxigenação hiperbárica; ‡ dados não informados; * média dos resultados obtida pelo número total de tratamentos realizados, calculados pelo autor.

2.3 PENTOCLO

A terapia medicamentosa proposta por Delanian *et al.* (2005a) com PENTOCLO, contém a combinação de 3 drogas:

PEN = PENToxifilina	TO = Tocoferol	CLO = CLOdronato
----------------------------	-----------------------	-------------------------

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina que tem múltiplos efeitos vantajosos na ORN, dentre eles, a dilatação vascular e aumento dos efeitos flexíveis dos eritrócitos, ambos visando melhorar a circulação sanguínea. Além disso, a pentoxifilina tem uma atividade anti-TNF α , que pode diminuir a cascata de citocinas que levam ao processo de ORN. É também esperado que se reduza a proliferação de fibroblastos dermatológicos e que se limite a produção de matriz extracelular e promova a atividade da colagenase dessas células (DELANIAN *et al.*, 2005a; MCCAUL, 2014).

O tocoferol ou vitamina E é uma vitamina lipossolúvel e um agente antioxidante. Assim, o tocoferol é capaz de expulsar espécies reativas de oxigênio envolvidas na patogênese da ORN, em que induziriam a peroxidação da membrana celular entre outros efeitos deletérios. Essa vitamina também promove inibição parcial do TGF- β 1 e um efeito antifibrótico mediado por genes pró-colágeno (LYONS & GHAZALI, 2008; MCCAUL, 2014).

O clodronato é um agente de primeira geração de bifosfonato não-nitrogenado, aprovado para uso em osteoporose, hiperparatireoidismo, hipercalcemia por malignidades e mieloma múltiplo. O clodronato diminui a reabsorção óssea através da redução osteoclástica em atividade e número bem como algumas citocinas inflamatórias IL- β 1, IL-6 e TNF- α . Apesar de os bifosfonatos estarem claramente implicados em osteonecrose por medicação, o clodronato foi usado em alguns estudos mostrando-se efetivo no tratamento da ORN (DELANIAN *et al.*, 2005a; BESSEREAU & ANNANE, 2010; DELANIAN *et al.*, 2011). Notável e de maneira única nesse grupo de medicamentos, o clodronato demonstrou ação osteoblástica para formação óssea e redução de proliferação de fibroblastos (MCCAUL, 2014).

Delanian *et al.* (2003; 2005a) em 2 estudos, *in vitro* e em animais, demonstraram que nem o tocoferol nem a pentoxifilina isoladamente poderia reduzir as espécies reativas de oxigênio, mas sim com a combinação desses 2 agentes. Em casos mais graves os autores indicam também a associação com o clodronato (DELANIAN *et al.*, 2011).

Ela vem sendo relatada com excelentes resultados em pesquisas e mostra ser uma opção promissora (BESSEREAU & ANNANE, 2010). Delanian *et al.* (2011) num estudo com 80 pacientes usando pentoxifilina (800mg/dia), tocoferol (1.000UI/dia) e clodronato (1.600mg/dia) durante 5 dias na semana, e alternando com prednisona (20mg/dia, 2 dias por semana) e ciprofloxacina (1.000 mg/dia, 2 dias por semana), concluíram que esse tratamento a longo prazo é eficaz, seguro,

induz reparo ósseo e da mucosa e melhora os sintomas significativamente. O tempo médio de terapia com PENTOCLO foi de 16 ± 9 meses.

2.4 LASERTERAPIA

A palavra *laser* é o acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, traduzida como Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação. O *laser* tem como propriedades:

- (I) Monocromaticidade: tem somente um comprimento de onda e somente uma cor;
- (II) Coerência: todas as ondas têm um alto grau de correlação entre as cristas e vales;
- (III) Paralelismo: o que caracteriza a mesma direcionalidade, propaga-se em uma mesma direção (SIMUNOVIC, 2000).

Quando o *laser* de baixa potência incide sobre um tecido biológico, interações primárias entre a luz e o tecido acontecem. São chamadas de reações não-térmicas:

- (I) Reflexão: parte da luz é refletida;
- (II) Transmissão: parte da luz é transmitida ao tecido;
- (III) Espalhamento ou difusão: parte da luz é espalhada ou difundida dentro do tecido;
- (IV) Absorção: uma quantidade de luz é absorvida e convertida em diferentes formas de energia (DANHOF, 2000).

O mecanismo do *laser* tem sido descrito por uma ativação da produção de energia pelos citocromos nas mitocôndrias das células da mucosa oral, através da transmissão de elétrons (KARU, 1989). O *laser* promove a rápida regeneração dos miofibroblastos originários dos fibroblastos e dos fatores de crescimento desses fibroblastos, promovendo a reparação e a proteção citotóxica (POURREAU-SCHNEIDER *et al.*, 1990).

Essa interação *laser*-tecido produz efeitos terapêuticos, que no caso do *laser* de baixa potência são:

- (I) Efeito Bioquímico — controla a produção de citocinas, nos fenômenos de dor e inflamação; modifica as reações enzimáticas, tanto no sentido de excitação, como de inibição (GENOVESE *et al.*, 2000). De acordo com Karu (2000), efeitos bioquímicos do *laser* de baixa potência em reparo de feridas pós-cirúrgicas, têm sido vistos e amplamente estudados. A estimulação da atividade

- mitocondrial aumenta a produção de ATP, estimula a síntese de DNA e RNA, incrementa a produção de proteínas, modula a atividade enzimática, regula a variação do pH intra e extracelular e acelera o metabolismo celular;
- (II) Efeito Bioelétrico — melhora o funcionamento da bomba de sódio, através da energia extraída da hidrólise da ATP (DANHOF, 2000);
 - (III) Efeito Bioenergético — a irradiação com *laser* de baixa potência estimula o trofismo celular, normalizando as deficiências e equilibrando as desigualdades (GENOVESE *et al.*, 2000).

Nos últimos anos, tem-se empregado a LT como uma ferramenta adjuvante para o tratamento das osteonecroses dos maxilares relacionadas a medicamentos, uma vez que ela apresenta bons resultados no alívio da dor, na capacidade de reduzir a formação de edema e na fotobiomodulação celular, acelerando o processo de reparo tecidual. Muitos estudos comprovam a ação fotobioestimuladora da LT em diferentes tipos celulares, assim como o aumento da proliferação, migração e diferenciação celular, da síntese proteica, da expressão gênica de colágeno tipo I e de fatores de crescimento (PANSANI *et al.*, 2014).

A LT pode promover a remissão de lesões através da indução à homeostasia, via biomodulação do processo inflamatório, aumento da formação e deposição de colágeno, maior formação de tecido de granulação e maior revascularização (KANAI, 2012).

Uma série de estudos (SCHINDL *et al.*, 2003; BYRNES *et al.*, 2005; CHANDRASEKARAN *et al.*; DIXIT *et al.*, 2012; FRANCA *et al.*; MIN & GOO, 2013; GONZALEZ-LIMA *et al.*; GUPTA *et al.*; HOURELD *et al.*, 2014; FERRARESI *et al.*, 2015) foi utilizada para a elaboração do Quadro 6, que lista algumas aplicações da LT.

Quadro 6. Indicações para as quais a aplicabilidade dos *lasers* pode promover benefícios.

- **Ação antibacteriana (através da PDT)**
 - Acelera o reparo de feridas contaminadas por bactérias, principais agentes infecciosos envolvidos em processos cicatriciais insatisfatórios, através da morte bacteriana
- **Angiogênese**
 - Regula genes para melhorar o reparo de feridas através da indução de um grande aumento na angiogênese e na proliferação celular, melhorando fluxo sanguíneo, neovascularização e regeneração tecidual
- **Estresse muscular**
 - Aumenta a cinética do consumo de oxigênio, as funções metabólica e renal e, portanto, o desempenho muscular, diminuindo a sensibilidade à fadiga
- **Expressão gênica**
 - Promove o reparo de feridas via regulação positiva e negativa de genes, melhorando a produção de colágeno circunjacente à periferia da lesão, a adesão celular e a remodelagem tecidual, reduzindo o edema e o número de células inflamatórias
- **Feridas persistentes**
 - Induz o reparo de feridas dificilmente curáveis através de uma maior extensão de migração celular, do aumento da proliferação celular, da taxa de reepitelização, da haptotaxia e da luminescência de ATP, induzindo a liberação de FGF
- **Neuroproteção**
 - Melhora a respiração mitocondrial cerebral proporcionando, desta maneira, neuroproteção, melhoria cognitiva
- **Regeneração axonal**
 - Aumenta o número de axônios, a distância em que se regeneram e a recuperação funcional por supressão da ativação de células imunes e da expressão de citocinas/quimiocinas
- **Remodelação tecidual**
 - Induz o reparo do músculo esquelético, reduzindo a fibrose e melhorando a reorganização das fibras musculares e do perimísio
- **Úlceras de pressão**
 - Melhora o reparo de úlceras dificilmente curáveis através da maior formação de tecido de granulação

Adaptado de: SCHINDL *et al.*, 2003; BYRNES *et al.*, 2005; CHANDRASEKARAN *et al.*; DIXIT *et al.*, 2012; FRANCA *et al.*; MIN & GOO, 2013; GONZALEZ-LIMA *et al.*; HOURELD *et al.*, 2014; FERRARESI *et al.*, 2015.

A maioria dos efeitos da LT está associada com a ativação da enzima citocromo c oxidase mitocondrial, a qual leva ao aumento da produção de ATP e à ativação de várias vias de sinalização celular. Tais ações e mecanismos permitem uma efetiva fotobiomodulação das células da mucosa oral, adjacentes à área necrótica da osteonecrose por medicação, melhorando o processo de reparo dos tecidos locais. Contudo, são necessários mais estudos para elucidar os efeitos desses medicamentos, sobretudo dos bifosfonatos, nas células da mucosa oral e a associação dessas drogas com a LT, a qual tem se demonstrado fundamental no tratamento das osteonecroses (PANSANI *et al.*, 2014).

Embora a LT tenha expressado um grande número de efeitos biológicos benéficos, desde seu desenvolvimento há mais de 40 anos atrás, o mecanismo de como isso afeta as células ainda não é totalmente entendido. É comumente suportado que as ações biológicas primárias do *laser* de baixa potência se dão pela absorção intracelular da energia pelas organelas e moléculas intracelulares, mas a quantidade e especificações da energia absorvida é primordialmente dependente da potência do *laser*. Ainda se pode afirmar que nenhum efeito adverso significativo associado ao *laser* de baixa potência foi relatado na literatura (SCHUBERT *et al.*, 2007).

França *et al.* (2009) obtiveram resultados positivos com a LT na prevenção e tratamento da mucosite oral, reduzindo a severidade da doença. Ensaios clínicos demonstraram a redução significativa da dor dos pacientes com mucosite oral submetidos a LT (COWEN *et al.*, 1997; WONG & WILDER-SMITH, 2002; ANTUNES *et al.*, 2007).

Simões *et al.* (2009) salientam ainda que o alívio da dor pelo tratamento com *laser* evita ter que parar o tratamento antineoplásico, mantendo as funções orais básicas como comer, beber, engolir e falar. Nesse estudo, os autores relataram que os pacientes reportaram ausência completa de dor imediatamente após a aplicação do *laser*, o que pode ser explicado pela interação do *laser* com o sistema nervoso periférico, através da despolarização da membrana celular, bloqueando o impulso nervoso. Chow *et al.* (2007) demonstraram que o *laser* infravermelho é capaz de bloquear o fluxo axonal rápido, fornecendo um mecanismo de base neural para o alívio da dor.

Diversos estudos demonstraram o uso da LT para abordagem da mucosite oral. Aplicações de *laser* são associados ao retardo do aparecimento, atenuação da severidade e menor tempo de duração das lesões. Estudos prévios têm atribuído a excelente reparo das feridas e o potencial para reduzir a dor da LT a achados microscópicos e moleculares como aumento da divisão celular e modificação da

condução do nervo via liberação de endorfinas e encefalinas, respectivamente (POURREAU-SCHNEIDER *et al.*, 1990; COWEN *et al.*, 1997; BENSADOUN *et al.*, 1999; SANDOVAL *et al.*, 2003).

Em um estudo comparativo entre diferentes protocolos de LT em pacientes com mucosite oral rádio-induzida associada ou não à QT, Minamisako (2015) concluiu que tanto a LT de espectro vermelho quanto a LT de espectro vermelho associada à de espectro infravermelho foram efetivas na analgesia imediata da doença.

Vescovi *et al.* (2012) em um estudo de osteonecrose dos maxilares por bifosfonato, um tipo de osteomielite de etiologia diferente mas que guarda semelhanças clínico-radiográficas com a ORN, concluíram que tratando a doença com ATB e cirurgia conservadora de remoção de sequestro ósseo ou debridamento de osso necrótico associadas com a LT obteve-se um resultado significativamente melhor do que tratar a doença somente com ATB e cirurgia.

Paixão (2006), num experimento em ratos, verificou clínica, radiográfica e histologicamente o efeito da LT no espectro infravermelho na reparação de feridas ósseas, produzidas 04 dias antes do início da RXT. A autora obteve resultados favoráveis à remodelação óssea, ao aumento do número de osteócitos, osteoblastos e canais de Harvers, assinalando que a LT infravermelha pode ser usada quando o paciente está, ainda, no estágio de adequação bucal e vai ser submetido a RXT.

Petelin *et al.* (2015) concluíram que PDT realizada repetidamente em bolsa periodontal com fotossensibilizante (FS) cloreto de fenotiazina e *laser* vermelho (λ660nm) diminuiu significativamente patógenos periodontais, indicando seu uso como coadjuvante no tratamento periodontal. Ainda em relação à PDT em doença periodontal, Qiao *et al.* (2014) enfatizam a ação antimicrobiana da PDT. Num estudo *in vitro* investigaram a ação da PDT (FS azul de metileno e *laser* vermelho λ675nm) sobre células do ligamento periodontal e fibroblastos gengivais, em humanos, de dentes extraídos por razões ortodônticas, sustentando que a síntese de colágeno tipo I foi notavelmente estimulada pela PDT, e enfatizando a ação regenerativa da PDT nos tecidos bucais.

Vohra *et al.* (2014) em uma revisão sistemática de literatura apontaram que a eficácia da PDT em doenças peri-implantares pode ser discutível, pois vários trabalhos mostraram que a PDT pode ter o mesmo resultado de terapias convencionais de desinfecção química. Porém, ressaltam que a PDT mostra uma maior osseointegração do implante.

Rosa *et al.* (2015) testaram a efetividade antimicrobiana da PDT contra *Staphylococcus aureus* em osso compacto e medular quando

utilizado FS azul de metileno 0,01% e *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) e quando utilizado FS verde malaquita e *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (ROSA *et al.*, 2014). Em ambos os estudos, os autores destacaram os resultados como surpreendentes quanto à redução da carga microbiana e asseguraram que a PDT é uma terapia que pode ser adotada para driblar a resistência das bactérias aos antibióticos.

Sabino *et al.* (2015) mostraram a eficácia fungicida da PDT com FS azul de metileno e *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) em biofilme infectado por *Candida albicans* em canais radiculares curvos de dentes extraídos em tempo real através de imagens bioluminescentes.

Assim, acreditamos que a LT associada ou não à PDT pode trazer benefícios aos tratamentos já existentes da ORN.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os efeitos de uma nova proposta de tratamento da ORN em pacientes irradiados de cabeça e pescoço atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU-UFSC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Propor o uso da LT e da PDT como um novo protocolo de tratamento adjuvante para a ORN dos maxilares;

Apresentar os resultados clínicos no tratamento da ORN dos maxilares, nos quais foi utilizado o novo protocolo de tratamento com LT e PDT, no período de agosto/2014 a janeiro/2016.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi realizada com pacientes diagnosticados com câncer na região de cabeça e pescoço, submetidos à RXT associada ou não a cirurgia e/ou QT, e que receberam atendimento odontológico de suporte no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC.

O projeto de pesquisa que deu origem a este trabalho foi apreciado e aprovado pela Direção Clínica do hospital supracitado e pelo Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, ao qual está vinculada a professora orientadora.

De acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovada (Parecer consubstanciado nº 724.398, de 14/07/2014) (ANEXO A).

Os pacientes de interesse para esta pesquisa eram convidados a participar da mesma. Era oferecido ao paciente o termo de consentimento livre e esclarecido para leitura e prestados eventuais esclarecimentos. Somente após a anuência e assinatura deste termo o paciente oficialmente passava participar desta pesquisa.

4.2 DELINEAMENTO

Trata-se de uma pesquisa de natureza analítica experimental.

4.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Esta pesquisa foi realizada com pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a RXT antineoplásica, associada ou não a tratamento cirúrgico e/ou QT, e que apresentaram ORN dos maxilares, atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC, bem como em pacientes diagnosticados com ORN atendidos em outros serviços do estado de Santa Catarina e encaminhados para nossa avaliação e tratamento.

4.4 AMOSTRA

Foram examinados e tratados os pacientes que realizaram RXT de cabeça e pescoço, associada ou não a tratamento cirúrgico e/ou QT, em decorrência de câncer, sendo o tumor primário ou a metástase nessa região (cavidade oral, orofaringe, nasofaringe ou hipofaringe). A amostra foi constituída por 20 lesões de ORN nos maxilares (n=20), sendo 06 em maxila e 14 em mandíbula, as quais foram avaliadas no período de agosto/2014 a janeiro/2016.

Os pacientes submetidos à RXT de cabeça e pescoço, associada ou não a cirurgia e/ou QT, que apresentaram ORN e foram encaminhados para o Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC, receberam tratamento adjuvante para ORN com *laser* infravermelho (LT) associado ou não com *laser* vermelho circunjacente à exposição óssea (LT) e, em um segundo momento, FS azul de metileno 0,01% prévio ao *laser* vermelho (PDT), conforme o protocolo desenvolvido no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC (ver item 4.9).

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos que apresentaram ORN dos maxilares e que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra da pesquisa os pacientes que discordaram em participar ou que não puderam comparecer às consultas previstas, os que apresentaram osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos e os que desenvolveram ORN, mas que não puderam ser submetidos ao tratamento com LT associada ou não à PDT.

4.5 RISCOS E BENEFÍCIOS

4.5.1 Riscos

A LT pode trazer danos previsíveis para a visão do paciente, do profissional ou dos acompanhantes presentes no momento do uso do

equipamento, os quais são evitados quando respeitado o uso dos óculos de proteção indicados pelo fabricante. A LT era realizada somente quando todos os presentes (paciente, profissionais ou acompanhantes) estivessem devidamente protegidos com o uso dos óculos de proteção.

Outro risco era o da contaminação cruzada com bactérias bucais entre o atendimento de um paciente e outro. Para tanto houve um rígido controle de biossegurança, através da desinfecção do aparelho de *laser* com glucoprotamina 12,5% e troca do filme de PVC, que protege o aparelho a cada paciente. Também sempre foi realizada a lavagem dos óculos de proteção do *laser* em água corrente e sabão neutro seguida de desinfecção com glucoprotamina 12,5% entre os atendimentos. Todos os profissionais envolvidos e que tinham contato direto com o paciente utilizaram os equipamentos de biossegurança adequados, sendo eles luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco, além dos óculos de proteção indicados pelo fabricante do equipamento de *laser*.

Não houve riscos com a elaboração da pesquisa em relação ao tratamento oncológico do paciente, uma vez que a LT não foi realizada em regiões sob suspeita ou com diagnóstico confirmado de alteração/recidiva tumoral.

A pentoxifilina é um medicamento que promove a perfusão da microcirculação pela melhora da fluidez sanguínea e pelo desenvolvimento dos efeitos antitrombóticos e exerce um leve efeito inotrópico positivo no coração, o que, conforme as especificações farmacológicas, pode trazer danos à saúde em pacientes com alterações no sistema cardiovascular, sendo necessária uma monitorização cuidadosa em pacientes com arritmia cardíaca severa, infarto agudo do miocárdio, hipotensão arterial sanguínea e tendência aumentada a hemorragias (TRENAL[®]: pentoxifilina. Suzano: Sanofi-Aventis, 2016. Bula de remédio). Diante disso, os três pacientes que utilizaram esta medicação foram orientados a consultar previamente seus respectivos médicos de referência ou um médico cardiologista, a fim de investigar minuciosamente as condições de saúde do paciente previamente ao início do tratamento com PENTO. Nos casos onde houvesse comprometimento cardiovascular, empregar-se-ia apenas o tocoferol 400UI, 01 vez durante o almoço e 01 vez durante o jantar, por 30 dias; de maneira exclusiva. Como não houve qualquer restrição de saúde que proibisse essa modalidade de tratamento nos 03 pacientes em questão, prescrevemos a pentoxifilina 400mg sob a mesma posologia do tocoferol, conforme preconizado por Delanian *et al.* (2003).

Também se teve o devido cuidado durante a manipulação do paciente no momento de aplicação do *laser*, especialmente, em regiões

fragilizadas (risco de fratura óssea patológica/iatrogênica), mucosas ulceradas, doloridas, supurativas e/ou sangrantes.

Um último risco a ser considerado na pesquisa foi quanto à divulgação da identidade dos pacientes da amostra. Para que isso não ocorresse, foi preservado o anonimato dos participantes da pesquisa através da substituição dos nomes por índices numéricos para a identificação dos mesmos nas tabelas de resultados.

4.5.2 Benefícios

Os pacientes foram beneficiados com esclarecimentos, sempre que houve dúvidas, e com o tratamento da ORN, havendo alívio das queixas álgicas e do mau odor, controle da supuração e dos sequestros ósseos, e diminuição das chances de fístula extraoral e de fratura patológica da mandíbula.

Os pacientes avaliados foram submetidos a tratamento odontológico convencional, no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC ou no Centro de Especialidades Odontológicas ou no Curso de Odontologia da UFSC, sempre que necessário.

Todos os tratamentos odontológicos necessários foram realizados através do Sistema Único de Saúde, não havendo custos para o paciente.

4.6 METODOLOGIA DO EXAME

Todos os pacientes foram atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC, localizado no terceiro andar do HU/UFSC. Os exames físicos extra e intraoral foram realizados pelo pesquisador e sob supervisão da professora orientadora, com o paciente sentado em cadeira odontológica, sob iluminação de um refletor odontológico e com auxílio de espelho clínico, gaze e espátula de madeira. Os dados de cada paciente foram registrados em uma planilha de dados em Excel (Microsoft, Albuquerque, NM, EUA) desenvolvida para este fim.

O pesquisador utilizou todos os dispositivos de biossegurança necessários para o procedimento proposto (jaleco de mangas longas com colarinho fechado, luvas de procedimento, máscara, touca, óculos de proteção para o *laser* de baixa potência).

4.7 REGISTRO DOS DADOS E POSTERIOR ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS

Os dados de interesse obtidos no exame físico e na anamnese foram anotados no prontuário do paciente e na planilha do pesquisador. A evolução dos prontuários foi realizada a cada dia de atendimento. Resultados de exames laboratoriais solicitados, cópias de cartas de encaminhamento, cópias das prescrições, resultados de exames por imagem, entre outros, também foram transcritos para os prontuários sempre que necessário.

Os prontuários clínicos dos pacientes foram analisados cautelosamente para a verificação de informações relevantes (identificação e contato do paciente, doenças sistêmicas, medicamentos em uso, histórico do câncer de boca, tratamentos realizados e doses de radiação) quanto ao tratamento da ORN e transcritos em uma planilha de dados desenvolvida para este fim.

4.8 EQUIPAMENTO

Utilizou-se o aparelho de *laser* de baixa potência disponível no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC, do tipo *Therapy XT* (Figura 1) (DMC, São Carlos, SP, Brasil) com $\lambda 660\text{nm}$ (*laser* vermelho) e $\lambda 808\text{nm}$ (*laser* infravermelho), com potência fixa de 100mW.

Figura 1. Equipamento de LT utilizado no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC.



Houve limitação da pesquisa no que se refere à aferição da potência do aparelho de *laser*, pois nem o pesquisador nem o Núcleo dispunham do aparelho específico para tal fim.

4.9 AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Todas as lesões foram avaliadas, em dois momentos, sendo um inicial e outro final, sob os pontos de vista clínico e imagiológico (radiografias e/ou tomografias computadorizadas).

As radiografias nem sempre puderam ser realizadas no Serviço de Radiologia do Curso de Odontologia da UFSC e o HU-USFC ainda não dispõe de equipamento panorâmico em funcionamento. Portanto, muitas das radiografias panorâmicas solicitadas eram provenientes de diferentes clínicas, de diferentes cidades do estado catarinense, o que não permitiu um controle de qualidade e padronização dos exames.

Sempre que indicado eram solicitadas tomografias médicas (*fan beam*), no entanto, muitos pacientes vindos de outros Serviços já dispunham de exame de imagem para controle do tumor primário. O HU-USFC conta com este tipo de tomógrafo. Para evitar maior superexposição à radiação ionizante e considerando que já eram pacientes irradiados de cabeça e pescoço, optamos por solicitar novas tomografias somente nos casos de risco de fratura mandibular e de necessidade de abordagem cirúrgica.

Utilizou-se a classificação clínico-imagiológica adaptada de He *et al.* (2015) (Quadro 7) para graduar as lesões de ORN. Contudo, pelo fato de nem todos os pacientes terem radiografia panorâmica ou tomografia computadorizada inicial, os critérios imagiológicos ficaram comprometidos sendo realizada, então, uma adaptação nessa classificação. Deste modo, os critérios imagiológicos passaram a ser analisados como critérios clínicos. Os parâmetros imagiológicos (B = *bone necrosis*), adaptados como clínicos, e os parâmetros clínicos (S = *soft tissue*) foram, respectivamente:

B0 sem alterações ou discreta osteólise
B1 lesão < 2cm no maior diâmetro
B2 lesão ≥ 2cm no maior diâmetro
B3 fratura patológica

S0 mucosa e pele íntegras
S1 defeito na mucosa intraoral
 ou fístula extraoral
S2 comunicação intra-extraoral

Quadro 7. Classificação clínica para estadiar a ORN e respectivos tratamentos realizados no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC.

Estágio	Constituição	Tratamentos
0	B0S0	Antissepsia com gluconato de clorexidina 0,12%,
	B0S1	Laserterapia e Terapia fotodinâmica
I	B1S0	Sequestrectomia, Antissepsia com gluconato de
	B1S1	clorexidina 0,12%, Antibioticoterapia, Laserterapia e
	B1S2	Terapia fotodinâmica
II	B2S0	Sequestrectomia, Antissepsia com gluconato de
	B2S1	clorexidina 0,12%, Antibioticoterapia, Laserterapia,
	B2S2	Terapia fotodinâmica, Pentoxifilina e Tocoferol
III	B3S0	Ressecção cirúrgica seguida de retalho
	B3S1	(osteocutâneo/tecido mole)*, Antissepsia com gluconato
	B3S2	de clorexidina 0,12%, Antibioticoterapia, Laserterapia,
		Terapia fotodinâmica, Pentoxifilina e Tocoferol

Adaptado de: He *et al.*, 2015. *Os casos onde foi necessário realizar ressecção cirúrgica seguida de retalho osteocutâneo ou de tecido mole foram encaminhados, internamente, ao Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/HU-UFSC.

4.10 PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO

Os pacientes com ORN dos maxilares encaminhados das mais diferentes regiões do Estado de Santa Catarina para atendimento no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC foram avaliados semanal ou quinzenalmente, dependendo da disponibilidade de deslocamento dos pacientes e de agenda de atendimento.

A LT de espectro vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) foi realizada pontualmente e em contato, intraoral, perpendicular à mucosa oral, com densidade de energia de $35,71\text{J}/\text{cm}^2$, potência de 100mW , 10s por ponto, circunjacente à exposição óssea, sendo em média um ponto a cada $0,25\text{cm}^2$ ($0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$).

A PDT, laser vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) com aplicação prévia do FS azul de metileno $0,01\%$ por 04min , foi feita pontualmente e em contato, intraoral, perpendicular à área de exposição óssea, com densidade de energia de $142,85\text{J}/\text{cm}^2$, potência de 100mW , 40s por ponto, no local do osso exposto, sendo em média um ponto a cada $0,25\text{cm}^2$ ($0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$) da exposição óssea. Primeiramente foi realizada a LT de espectro vermelho para, posteriormente, realizar a PDT. Ambas as terapias foram realizadas somente nos casos de exposição óssea e/ou infecção.

Já a LT de espectro infravermelho ($\lambda 808\text{nm}$) foi realizada impreterivelmente, mesmo quando não houvesse quadro infeccioso ou de osso exposto. Esta modalidade terapêutica foi feita pontualmente e em contato, intraoral, em rebordo alveolar vestibular, do mento ao ramo ascendente da mandíbula (na altura do canal mandibular) ou da pré-maxila ao túber da maxila (na altura dos periápices), em 12 pontos (sendo 06 bilaterais), com densidade de energia de $142,85\text{J}/\text{cm}^2$, potência de 100mW , 40s por ponto, calculados para o aparelho usado com tamanho de *spot* de $0,028\text{cm}^2$ (Quadro 8). Cronologicamente, a LT de espectro infravermelho foi realizada no intervalo entre a LT de espectro vermelho e a PDT; meio-tempo em que se aguardava o FS azul de metileno 0,01% corar a área referente à exposição óssea.

Quadro 8. Protocolo de aplicação do *laser* (LT e PDT) para ORN, proposto pelos autores.

Local de Aplicação (intraoral)	LT: espectro V, 100mW , $35,71\text{J}/\text{cm}^2$, 10s	LT: espectro IV 100mW , $142,85\text{J}/\text{cm}^2$, 40s	PDT: FS AM 0,01% 4min + <i>laser</i> V, 100mW , $142,85\text{J}/\text{cm}^2$, 40s
RAV - Mandíbula ¹ ou Maxila ² lado D	—	06 pontos	—
RAV - Mandíbula ¹ ou Maxila ² lado E	—	06 pontos	—
Osso exposto e/ou secreção purulenta	—	—	1 ponto a cada $0,25\text{cm}^2$ (0,5cm x 0,5cm)
Mucosa circunjacente à exposição óssea	1 ponto a cada $0,25\text{cm}^2$ (0,5cm x 0,5cm)	—	—
Total de pontos	Conforme necessidade de cada paciente	12 pontos	Conforme necessidade de cada paciente

Legendas: IV infravermelho; V vermelho; PDT terapia fotodinâmica; FS fotossensibilizante; AM azul de metileno; RAV rebordo alveolar vestibular; 1 mento a ramo ascendente da mandíbula na altura do canal mandibular; 2 pré-maxila a túber da maxila na altura dos periápices; D lado direito; E lado esquerdo.

O número de sessões de LT para cada paciente foi bastante variável, a depender da lesão de ORN propriamente dita, da disponibilidade de deslocamento do paciente para atendimento e do momento em que o mesmo começou a ser atendido.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados através de frequências, porcentagens, média, tabelas e construção de gráficos.

O Teste Exato de Fisher foi utilizado para avaliar a relação entre sequelas da ORN (lesão extraoral, fístula, dor, secreção purulenta e parestesia) e dose total de RXT.

O Teste do Qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação entre local da lesão de ORN apresentada e dose total de RXT recebida pelo paciente; e para analisar o reparo da mucosa oral afetada com ORN através do tratamento com LT e PDT.

O software estatístico usado foi *SPSS Statistics Version 22.0*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DOS PACIENTES

Doze pacientes perfizeram o total de casos clínicos estudados. Nos 12 pacientes foram diagnosticadas 20 lesões de ORN (n=20), com a média de 1,6 lesão por paciente.

A idade dos pacientes variou de 40 a 71 anos, sendo a média de idade de 57 anos (Tabela 1). A prevalência foi maior em homens do que em mulheres, com uma proporção de 5:1. Não houve pacientes melanodermas nem xantodermas. Dos 12 que compuseram a amostra, somente 01 (08%) era feoderma.

Foram considerados tabagistas todos os ex-fumantes e os fumantes de tabaco (palheiro ou cigarro industrializado), assim como foram considerados etilistas aqueles que pararam de ingerir bebidas alcoólicas e os que ainda ingerem. Todos os 08 (67%) pacientes etilistas eram também tabagistas.

Tabela 1. Identificação e características dos pacientes da amostra (n=12). Florianópolis, SC, 2016.

Características	n	%
Idade		
Mínima	40	
Máxima	71	
Média	57	
Gênero		
Masculino	10	83
Feminino	02	17
Etnia		
Leucoderma	11	92
Feoderma	01	08
Comorbidade		
Ausente	07	60
Cardiovascular	01	08
<i>Diabetes mellitus</i>	01	08
Hipotireoidismo	01	08
Endometriose	01	08
Múltiplas (≥ duas)	01	08
Tabagista		
Sim	09	75
Não	03	25
Etilista		
Sim	08	67
Não	04	33

Os resultados referentes à identificação e à caracterização da amostra vão ao encontro do que já está consagrado na literatura: o câncer de boca é mais frequente a partir da 6ª década de vida; acomete mais homens do que mulheres podendo, inclusive, superar a relação de 5:1 casos; pessoas leucodermas estão mais sujeitas em relação às demais etnias; tabagismo e etilismo são hábitos extremamente nocivos, os quais podem desencadear ou potencializar a doença (PINTO *et al.*, 2003; DEDIVITIS *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2006; PEREZ *et al.*, 2007; COARACY *et al.*, MOSELE *et al.*; OSTERNE *et al.*, 2008; LOSIGUEMBAROVSKI *et al.*; TEIXEIRA *et al.*, 2009; MELO *et al.*, 2010; FRANCIO *et al.*, 2011).

É consenso na literatura que o tabaco é um potencial fator de risco para o câncer de boca e que o álcool é igualmente prejudicial; o risco aumenta quando os dois hábitos deletérios estão associados (DOLL & HILL, 1954; PARKIN *et al.*, 1984; COELHO, 2012; FERLAY *et al.*; MARTINS FILHO *et al.*, 2014). Devem existir, portanto, políticas sociais mais abrangentes à população, enfocando na mudança desses hábitos deletérios da população, estimulando a melhorar a qualidade de vida e, sobretudo, prevenindo o câncer e outras doenças e/ou comorbidades graves.

Outra questão muito importante a ser considerada é o grau de instrução do paciente. Quanto menos instruído, maiores as chances de ele ter dificuldade em compreender as informações que lhe são repassadas, de seguir o tratamento conforme aquilo que foi orientado, de compreender a dimensão e a gravidade da situação, de ter maus resultados ou mesmo fracassar no tratamento. Pelo fato dos pacientes da amostra serem de baixa renda, a maioria deles tinha histórico odontológico ruim, com várias lesões de cárie, doença periodontal e muitas perdas dentárias previamente ao tratamento. Além disso, eram, em sua maioria, fumantes e etilistas, o que contribuía para uma condição bucal ruim (MONNIER *et al.*, 2011; EPSTEIN *et al.*, 2012; WONG, 2014), além de justificar seu risco aumentado ao câncer de boca e à recidiva da doença (WONG, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

No que concerne ao diagnóstico clínico do tumor primário, dos 12 pacientes, 10 casos foram de carcinoma epidermoide ou carcinoma espinocelular (CEC), 01 de carcinoma epitelial-mioepitelial e 01 de carcinoma adenoide cístico. Quanto à diferenciação histopatológica dos CEC, 06 (60%) eram de grau moderadamente diferenciado e 04 (40%) de grau bem diferenciado. A localização dos tumores foi dada conforme a classificação do Instituto Nacional de Câncer (2016) e os tumores

ocorreram predominantemente em cavidade oral (83%), sendo que, destes, 06 (60%) estavam localizados na região anterior (soalho bucal, língua e rebordo gengival inferior). Também se determinaram os estadiamentos do tumor de cada paciente através do sistema TNM, que foi estabelecido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 2016). Constatou-se, através de informações obtidas nos prontuários, que alguns pacientes apresentaram recidiva e/ou metástase (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínico-histopatológicas e abordagens dos tumores primários apresentados pelos pacientes da amostra (n=12). Florianópolis, SC, 2016.

Características	n	%
Diagnóstico clínico		
Carcinoma epidermoide	10	84
Carcinoma epitelial-mioepitelial	01	08
Carcinoma adenoide cístico	01	08
Diagnóstico histopatológico		
Carcinoma epidermoide bem diferenciado	04	34
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado	06	50
Carcinoma epitelial-mioepitelial	01	08
Carcinoma adenoide cístico	01	08
Localização		
Mucosa jugal	00	00
Área retromolar	01	08
Rebordo gengival	01	08
Língua oral	01	08
Soalho bucal	03	25
Palato	04	34
Tonsila palatina	02	17
Estadiamento		
Estágio I	00	00
Estágio II	02	17
Estágio III	04	33
Estágio IVA	02	17
Estágio IVB	01	08
Estágio IVC	03	25
Tratamento		
Radioterapia + Cirurgia	04	33
Radioterapia + Quimioterapia	02	17
Radioterapia + Quimioterapia + Cirurgia	06	50
Recidiva		
Sim	04	33
Não	08	67
Metástase		
Sim	04	33
Não	08	67

O Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC recebe pacientes de vários serviços de tratamento oncológico de diferentes regiões do estado de Santa Catarina e com diferentes metodologias de trabalho. Logo, houve situações em que pacientes com perfis semelhantes, por exemplo de mesmo estadiamento, receberam tratamentos oncológicos totalmente diferentes, o que não nos permitiu padronizar as opções de tratamento oncológico realizadas entre pessoas em situações parecidas (Tabela 3).

Tabela 3. Relação entre tratamento oncológico realizado e estágio do tumor primário (n=12). Florianópolis, SC, 2016.

Estadiamento	RXT + C		RXT + QT		RXT + QT + C	
	n	%	n	%	n	%
I	00	00	00	00	00	00
II	00	00	00	00	02	17
III	01	08	01	08	02	17
IVA	01	08	00	00	01	09
IVB	01	08	00	00	00	00
IVC	01	08	00	00	02	17
Total	04	32	01	08	07	60

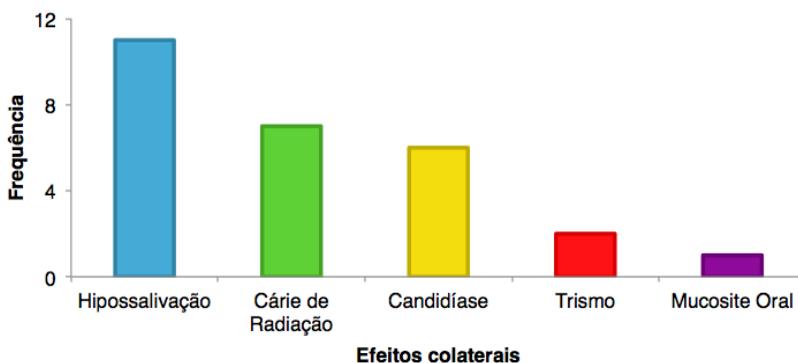
Legendas: RXT radioterapia; QT quimioterapia; C cirurgia.

Apesar de ter havido aumento da incidência de câncer de boca na população mundial nos últimos anos (PETERSEN, 2009; SIEGEL *et al.*, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013; 2016), inclusive na população brasileira (BRAY *et al.*, 2012; MARTINS FILHO *et al.*, 2014; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016), com a melhoria dos tratamentos realizados para esta doença, tem-se observado um aumento na sobrevida dos pacientes. Com os pacientes vivendo mais tempo, existem maiores chances deles manifestarem os efeitos colaterais dos tratamentos antineoplásicos neles realizados (HONG *et al.*, 2010; FERLAY *et al.*, 2014).

Qualquer que seja a modalidade terapêutica empregada no tratamento do câncer (cirurgia, RXT e QT associadas ou não), sempre existirão efeitos colaterais do tratamento aos pacientes, os quais podem ser agudos ou crônicos, transitórios ou permanentes; cada qual com suas peculiaridades quanto à sintomatologia e ao percurso clínico (HOVAN *et al.*; EPSTEIN *et al.*; JENSEN *et al.*; LALLA *et al.*; ELAD *et al.*; BENSADOUN *et al.*; KOLOKYTHAS a,b; BRENNAN *et al.*, 2010; EPSTEIN *et al.*, 2012; WONG, 2014).

Neste estudo, além da ORN, presente em todos os pacientes estudados, também se evidenciou a presença de outros efeitos colaterais, sendo eles: 11 casos de hipossalivação (92%); 07 casos de cárie de radiação (58%); 06 casos de candidíase (50%); 02 casos de trismo (17%); e 01 caso de mucosite oral (08%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frequência dos efeitos colaterais do tratamento oncológico apresentados pelos pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.



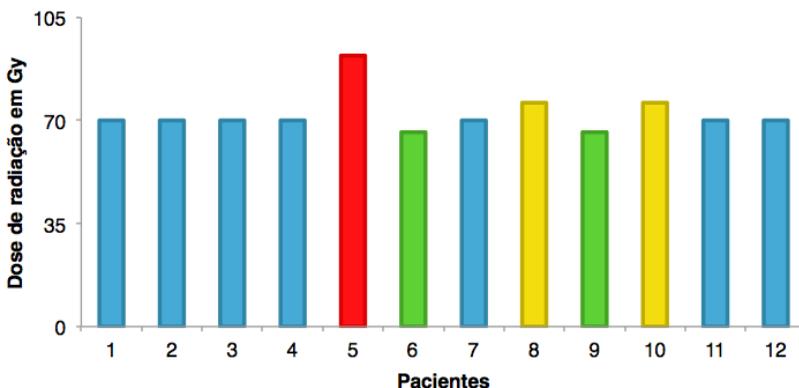
Tanto o tratamento cirúrgico, quanto a RXT, quanto a QT apresentam efeitos colaterais de maior ou menor impacto na qualidade de vida do paciente, a depender do estadiamento inicial da doença (BENSADOUN *et al.*; BRENNAN *et al.*; ELAD *et al.*; EPSTEIN *et al.*; HOVAN *et al.*; JENSEN *et al.*; KOLOKYTHAS a; KOLOKYTHAS b; LALLA *et al.*, 2010; EPSTEIN *et al.*, 2012; WONG, 2014).

5.2 LESÕES DE OSTEORADIONECROSE

Todos os pacientes participantes foram submetidos a RXT da região de cabeça e pescoço sob diferentes protocolos. A dose mínima de radiação recebida por paciente foi de 66Gy e a máxima de 92Gy, com média de dose de radiação total de 72Gy. Entretanto, utilizou-se a dose média de 70Gy para análise estatística dos dados, uma vez que a grande maioria dos relatos mais recentes na literatura (SCHWARTZ & KAGAN, 2002; TSAI *et al.*, 2013; BUGLIONE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016) considera esta dose de radiação como limítrofe à ORN.

Dos doze pacientes, 07 (58%) receberam 70Gy de dose total de radiação (Gráfico 2), sendo irradiados 2Gy a cada uma das 35 sessões de RXT. Houve somente um desvio-padrão importante, correspondente ao paciente 5, o qual recebeu um total de 92Gy. Este paciente apresentou essa dose muito alta devido ao comprometimento das margens cirúrgicas do tumor primário, precisando ser reirradiado outras cinco vezes (05 sessões de 2Gy) posteriormente à primeira vez em que realizou a RXT.

Gráfico 2. Distribuição da dose de radiação por paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2016.



A ORN é um efeito colateral da RXT de cabeça e pescoço onde acontece exposição óssea ao meio bucal persistindo por 03 a 06 meses (MARX, 1983; EPSTEIN *et al.*; SCHWEIGER, 1987). Essa exposição ocorre independentemente da recorrência de tumor, da necrose tumoral durante a RXT ou de metástases no osso em questão (EPSTEIN *et al.*, 1987; O'DELL & SINHA, 2011; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016).

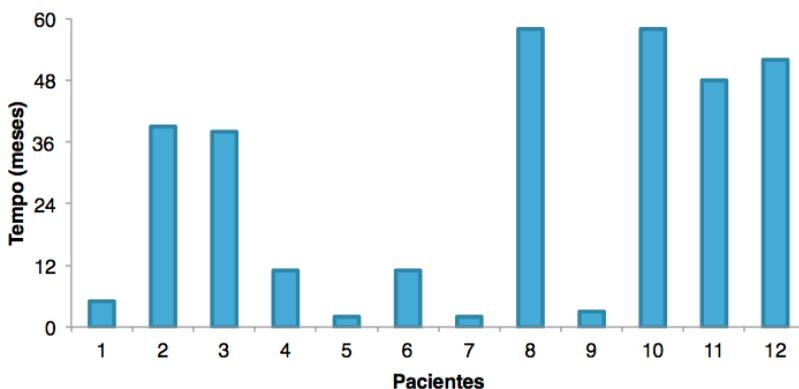
A ORN é decorrente do desequilíbrio na homeostasia de todos os tecidos afetados pela RXT (DELANIAN & LEFAIX, 2004) e não exclusivamente nos tecidos ósseos, como era pensado anteriormente (MARX, 1983). De acordo com Delanian *et al.* (2005a; 2011) e McCaul (2014) aconteceria uma sequência de três fases: (1) **pré-fibrótica**, onde haveria injúrias aos endoteliócitos pelos radicais livres gerados pela RXT; (2) **organizada continuativa**, em que haveria liberação contínua de citocinas e espécies reativas de oxigênio ferando alteração na atividade fibroblástica; e, por fim, (3) **fibroatrófica tardia**, na qual

ocorreria a formação de um tecido curativo frágil. quando instalada, a ORN não tem cura, apenas controle clínico, já que o dano causado pela RXT de cabeça e pescoço é irreversível nos ossos maxilares (MARX, 1983; O'DELL & SINHA, 2011).

Conforme a literatura reporta, a dose de risco a ORN seria de 60Gy (MARX, 1983; SCHWARTZ & KAGAN, 2002; RAYATT *et al.*, 2007). Portanto, todos os indivíduos da amostra foram submetidos a doses de radiação superiores a dose mínima possível de causar ORN. Diante do valor da dose média de radiação recebida (72Gy), acreditamos que todos os pacientes da amostra apresentaram alto risco ao desenvolvimento de ORN. Os pacientes que receberam dose de radiação entre 66-70Gy foram considerados como pacientes que receberam "doses altas" e os pacientes que receberam doses de radiação entre 71-92Gy foram considerados como pacientes que receberam "doses muito altas".

O tempo decorrido entre o término da RXT e as primeiras evidências de ORN foi registrado em meses (Gráfico 3). O diagnóstico mais precoce foi de 02 meses, ao passo que o mais tardio foi de 58 meses; e a média foi de 24 meses. Metade dos pacientes (50%) apresentou as primeiras lesões de ORN em até 24 meses após o término da RXT, enquanto a outra metade (50%) manifestou as lesões após esse período de tempo.

Gráfico 3. Tempo decorrido entre o término da RXT e o diagnóstico da ORN nos pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.



Os resultados desta pesquisa vão de encontro aos relatados por He *et al.* (2015), em que 68% dos pacientes apresentaram ORN em até

24 meses. Nossos resultados diferiram também das estatísticas apresentadas por Lee *et al.* (2009) e Raguse *et al.* (2016), que dizem ter tido um maior número de casos diagnosticados antes dos 02 primeiros anos pós-RXT. Os primeiros autores (LEE *et al.*, 2009) relataram uma média de 22 meses, variando de 01-69 meses, enquanto os últimos (RAGUSE *et al.*, 2016) registraram média de 14,5 meses, com variação de 03-80 meses. No estudo de Epstein *et al.* (1987), essa média foi de 4,5 meses naqueles pacientes que foram submetidos à intervenção cirúrgica odontológica, sendo que 50% da amostra desenvolveu ORN ao longo dos 06 meses seguintes à RXT.

Epstein *et al.* (1987) também citaram um caso onde foram necessários 156 meses para que acontecesse a ORN; e eles atribuíram a não-intervenção cirúrgica odontológica como justificativa para esse longo período entre o término da RXT e a manifestação da doença. Em contrapartida, Lambert *et al.* (1997) reportaram o aparecimento da ORN, também sem fator traumático envolvido, em até 24 meses pós-RXT.

Notani *et al.* (2003) apresentaram uma média de 27,7 meses, Oh *et al.* (2009) 30 meses, Støre & Boysen (2000) 34 meses e D'Souza *et al.* (2007) o dobro do tempo, ou seja, uma média de 48 meses. Dentre estes estudos, o caso mais precoce ocorreu um mês pós-RXT e o mais tardio levou 276 meses para acontecer.

D'Souza *et al.* (2007) ainda publicaram a média entre o fim da RXT e o surgimento da ORN conforme a classificação de Notani *et al.* (2003): Grau I — média de 36,6 meses, variando de 05-168 meses; Grau II — média de 37,5 meses, variando de 04-84 meses; e Grau III — média de 93,2 meses, variando de 06-192 meses.

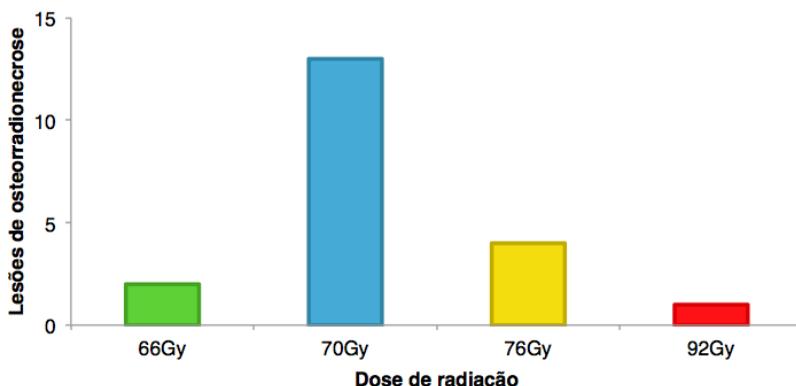
A despeito de existirem estudos apontando médias de tempo entre o término da RXT e o primeiro registro de ORN superiores a 24 meses, acreditamos que essa doença venha a tornar-se cada vez mais frequente nos pacientes irradiados de cabeça e pescoço, que é exatamente o que os estudos mais recentes (LEE *et al.*, 2009; HE *et al.*; RAGUSE *et al.*, 2016) vêm indicando.

Embora nossa pesquisa tenha englobado 12 pacientes, o número de lesões de ORN foi maior (n=20), demonstrando a ocorrência de mais de um sítio de ORN em boa parte dos indivíduos. Devido às variáveis de cada lesão, tais como localização anatômica, dose de radiação recebida no local, histórico de trauma ou presença de foco de infecção, optou-se por realizar análise estatística e descritiva das lesões (n=20) ao invés de considerarmos o número de pacientes (n=12).

Analisando o número de lesões em relação à dose de radiação pôde-se constatar que em todas as cinco diferentes doses aplicadas

houve mais de uma lesão de ORN, à exceção da dose de 92Gy, que apresentou somente uma lesão (Gráfico 4). O maior destaque é para a dose de 70Gy, que englobou 13 (65%) das 20 lesões. E o grupo de pacientes que recebeu radiação ≤ 70 Gy (n=09) fez um total de 75% das lesões de ORN, ao passo que o grupo de pacientes que recebeu radiação > 70 Gy (n=03) fez os 25% restantes.

Gráfico 4. Distribuição da dose de radiação utilizada nas lesões de ORN em pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.



A Tabela 4 demonstra a relação entre localização anatômica do tumor primário e o estágio de desenvolvimento da ORN. Referente à localização das lesões de ORN, confirmou-se sua maior frequência em mandíbula (70%). Ao passo que a maxila foi acometida em mais de três quartos dos casos (87%) na região posterior, a mandíbula apresentou distribuição uniforme das lesões em região posterior (50%) e anterior (50%).

Tabela 4. Relação entre sítio anatômico acometido e estágio da ORN (n=20). Florianópolis, SC, 2016.*

Localização	Estágio I		Estágio II		Estágio III	
	n	%	n	%	n	%
Maxila - anterior	00	00	01	05	00	00
Maxila - posterior	02	10	01	05	02	10
Mandíbula - anterior	05	25	02	10	00	00
Mandíbula posterior	01	05	03	15	03	15
Total	08	40	07	35	05	25

* Com base na classificação de He *et al.* (2015).

No que concerne à graduação da ORN, utilizando-se a classificação proposta por He *et al.* (2015), constatou-se uma distribuição semelhante entre os estágios I e II, cada qual representando 40% e 35% da amostra, respectivamente. O estágio III incluiu as lesões restantes (25%), sendo 02 lesões de comunicação buccossinusal (40%), 02 de fístula intraoral com comunicação extraoral (40%) e 01 de fratura patológica de mandíbula (20%).

Também foi analisada a associação entre o local (maxila ou mandíbula) onde mais ocorreram as lesões de ORN e a dose total de radiação empregada no tratamento oncológico (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre o osso acometido pela ORN com a dose total de radiação empregada no tratamento oncológico (n=20). Florianópolis, SC, 2016.

Dose RXT	Maxila		Mandíbula		p
	n	%	n	%	
≤ 70Gy	03	50	12	86	0.009
> 70Gy	03	50	02	14	

* Teste do Qui-Quadrado. Nível de significância $\alpha < 0,05$.

Vários autores também apontam a região posterior da mandíbula como local mais frequentemente acometido pela ORN (MORRISH *et al.*, 1981; EPSTEIN *et al.*; MAKKONEN *et al.*, 1987; ANG *et al.*, 2003; RAYATT *et al.*, 2007; LYONS & GHAZALI, 2008; CHRCANOVIC *et al.*, 2010; O'DELL & SINHA, 2011; MCCAUL; RICE *et al.*; 2015; RAGUSE *et al.*, 2016).

A justificativa mais aceita baseia-se na localização anatômica, uma vez que a mandíbula recebe seu aporte sanguíneo das artérias alveolar inferior e facial, e esse aporte sanguíneo é expressivamente menor do que na maxila (CHRCANOVIC *et al.*, 2010; O'DELL & SINHA, 2011).

Além do mais, a cortical vestibular na região de premolares até área retromolar também é considerada área de maior vulnerabilidade à ORN, pois essa região apresenta uma maior densidade óssea e, assim, passa a ser uma região a receber maior dose de radiação no tratamento oncológico (MORRISH *et al.*, 1981; O'DELL & SINHA, 2011).

No que concerne aos sinais e sintomas das lesões de ORN, foi avaliada a presença ou ausência de dor, secreção purulenta, fístula e parestesia (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre a dose total de radiação empregada no tratamento oncológico com as sequelas causadas pelas lesões de ORN (n=20). Florianópolis, SC, 2016.

Sequelas ORN	RXT ≤ 70Gy		RXT > 70Gy		p
Lesão Extraoral	n	%	n	%	0.036*
Sim	09	100	00	00	
Não	06	55	05	45	
Fístula					0.131*
Sim	12	71	05	29	
Não	03	100	00	00	
Dor					0.386*
Sim	09	69	04	31	
Não	06	86	01	14	
Secreção Purulenta					0.241*
Sim	09	69	04	31	
Não	04	57	03	43	
Parestesia					0.057*
Sim	08	100	00	00	
Não	07	58	05	42	

* Teste Exato de Fisher. Nível de significância $\alpha < 0,05$.

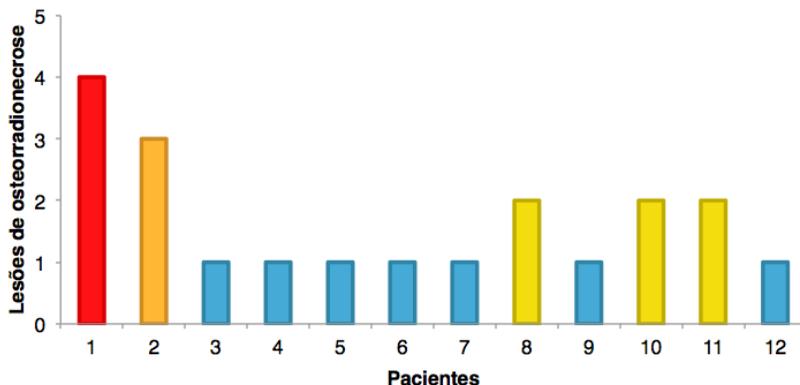
Todos esses sinais e sintomas estiveram presentes, em diferentes frequências, em algum momento durante o percurso clínico da doença. Constatou-se que a parestesia aconteceu em 40% dos casos, enquanto a dor e a secreção purulenta se fizeram presentes em 65% das lesões; e a presença de fístula atingiu o índice bastante elevado de 85%.

5.3 TRATAMENTO DA OSTEORRADIONEKROSE

Apesar de o número de pacientes ter sido 12, o número total de lesões de ORN foi de 20, sendo que houve 07 casos (59%) de pacientes com apenas um sítio acometido, 03 casos (25%) de 02 sítios acometidos, 01 caso (08%) de 03 sítios envolvidos e também somente 01 caso (08%) de 04 sítios de exposição óssea.

O Gráfico 5 mostra a distribuição das lesões de ORN por cada um dos pacientes da amostra.

Gráfico 5. Número total de lesões de ORN por pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2016.



A abordagem da ORN abrange um amplo espectro de manobras; orientação ao paciente quanto à higiene oral e hábitos deletérios (tabaco/álcool) (RAGUSE *et al.*, 2016), curetagem dos sequestros ósseos (sequestrectomia) (EPSTEIN *et al.*; SCHWEIGER, 1987; HARRIS, 1992; GERHARDS, 1998), bochechos com solução de gluconato de clorexidina em gel 0,12% (EPSTEIN *et al.*, 2012), prescrição de analgésico e anti-inflamatório (MONNIER *et al.*, 2011), ATB por longo tempo de duração (LAMBERT *et al.*; SHAHA *et al.*, 1987; JISANDER *et al.*, 1999; CHANG *et al.*, 2001), OHB (MARX, 1985; CHAVES & ADKINSON; DAVID *et al.*, 2001; ANG *et al.*, 2003), aplicação de US (HARRIS, 1992; REHER *et al.*, 1998), terapia medicamentosa com PENTO ou PENTOCLO (DELANIAN *et al.*, 2005a; 2005b; 2011; ROBARD *et al.*, 2014; HAYASHI *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2016) e cirurgias de ressecção e reconstrução (D'SOUZA *et al.*, 2007; COLLETI & ORD; KOGA *et al.*, 2008; ALAM *et al.*; OH *et al.*, 2009).

Todos os pacientes da amostra foram orientados, impreterivelmente, quanto à necessidade da manutenção da boa higiene oral, da higiene das próteses e do uso regular do fio dental. Outra medida padrão foi a prescrição de gluconato de clorexidina 0,12% sem álcool para que fosse feito bochecho durante 01 minuto (sem diluir o

medicamento em água, nem engolir), após higiene oral prévia, por 2 vezes ao dia, em uso contínuo, independentemente do estágio da ORN.

Aos pacientes em estágio I a III também se prescreveu antibiótico, via oral, ora por curtos ora por longos períodos de tempo — de acordo com a resposta clínica do paciente. O medicamento de primeira escolha foi amoxicilina 500mg (uma cápsula de 08/08h) ou clindamicina 600mg (uma cápsula de 12/12h), se o paciente apresentasse hipersensibilidade à droga. Outros medicamentos, como metronidazol 250mg (um comprimido de 08/08h) e ciprofloxacina 500mg (um comprimido de 08/08h), também foram prescritos, porém em situações bastante pontuais (após a realização do antibiograma, em casos onde a resposta à ATB foi refratária).

Assim como em nossa pesquisa, Harris (1992), Shaha *et al.* (1997), Jisander *et al.* (1999), Ang *et al.* (2003), Koga *et al.* (2008) e Alam *et al.* (2009) obtiveram bons resultados no controle da ORN através da ATB. Observou-se que, quando o paciente interrompia o tratamento medicamentoso, os sinais de infecção voltavam, sobretudo a supuração. Consequentemente, era necessária a manutenção da ATB por períodos de tempo mais longos. Em todos os casos em que foram administrados antibióticos houve melhora do quadro infeccioso, todavia o tempo em que ocorreu a remissão da infecção foi bastante variável. Em algumas situações, precisou-se fazer testes terapêuticos substituindo um medicamento que não estava sendo eficaz por outro que pudesse ser eficiente. Contudo, sempre que possível, os pacientes eram submetidos à coleta de secreção para realização do antibiograma, buscando a identificação dos microrganismos patogênicos presentes no quadro infeccioso, a fim de otimizar o tratamento.

Outros autores também enfrentaram dificuldades, como foram os casos de Marx *et al.* (1985), Epstein *et al.* (1987), Schweiger (1987), Lambert *et al.* (1997), Gerhards *et al.* (1998) e Chang *et al.* (2001). Por existir uma série de diferentes protocolos terapêuticos e de variáveis entre os estudos citados, não foi possível padronizar potenciais fatores contribuintes para o insucesso terapêutico, contudo, percebeu-se que os resultados foram mais favoráveis quando a ATB estava associada a outras modalidades terapêuticas.

Outra modalidade terapêutica, a OHB vem sendo indicada na prevenção e tratamento da ORN desde seus primeiros estudos, por Marx (1985). O referido autor estabeleceu um protocolo de 20 sessões de OHB pré-exodontia e 10 sessões pós-exodontia, todas realizadas em pacientes que já finalizaram a RXT. Porém, estudos mais recentes questionam a eficácia dessa modalidade terapêutica para ORN, havendo

grande controvérsia sobre o tema (SULAIMEN, 2003; CHANG *et al.*, 2007; BERTHOLD, 2013).

Na amostra da corrente pesquisa, 33% (n=09) das lesões de ORN também foram tratadas com OHB. Como o HU-UFSC não dispõe de câmaras hiperbáricas, os pacientes que conseguiram ter tal tratamento pago pelo Sistema Único de Saúde, fizeram-no em outros serviços fora do município de Florianópolis (Blumenau e Joinville-SC; Erechim-RS). Cada um dos três pacientes afetados por essas nove lesões (paciente 1= 04 lesões; paciente 2= 03 lesões; e paciente 9= 02 lesões) foi submetido a 30 sessões de OHB. Ambos relataram que sentiram importante melhora no estado de saúde geral, recuperando vigor e disposição, contudo, não perceberam qualquer melhora em relação à ORN.

Nabil & Samman (2011) relataram que a OHB é efetiva para reduzir o risco à ORN pós-exodontia em pacientes irradiados de cabeça e pescoço. Em contrapartida, Bessereau & Annane (2010) disseram o oposto. Estes últimos autores indicaram a OHB como adjuvante na melhora da qualidade de vida do paciente, especialmente na deglutição, viscosidade da saliva, hipossalivação e sintomatologia dolorosa. Essas informações prestadas por Bessereau & Annane (2010) corroboram com a experiência obtida com nossos três pacientes submetidos às 30 sessões de OHB, que foi positiva, ajudando a minimizar sintomatologia.

De fato, não existe um consenso quanto à indicação da OHB como tratamento preventivo à ORN. Marx (1985), Epstein *et al.* (1987), Lambert *et al.* (1997), Jisander *et al.* (1999), Chang *et al.* (2001), Lee *et al.* (2009) e Oh *et al.* (2009) defendem a ideia de que essa terapia pouco poderia contribuir para o controle da doença. Por outro lado, Van Merkesteyn *et al.* (1994), Shaha *et al.* (1997), Chavez & Adkinson (2001), David *et al.* (2001), Ang *et al.* (2003), D'Souza *et al.* (2007), Koga *et al.* (2008) e Alam *et al.* (2009) referiram, em seus respectivos estudos, melhora da ORN sempre em índices $\geq 67\%$ dos casos, quando do uso desta modalidade de tratamento.

O US é uma opção de tratamento da ORN pouquíssimo relatada na literatura. Apesar da escassez de pesquisas a respeito, no estudo publicado por Harris (1992) obteve-se 100% de sucesso no tratamento da ORN no grupo (n=10) submetido a DOC, ATB e US. Por outro lado, no outro grupo (n=11) os pacientes foram submetidos exclusivamente a ATB e US e fracassaram no tratamento (0%). Em ambos os grupos utilizaram-se os mesmos parâmetros para o US (frequência de 3MHz e densidade de potência de $1W/cm^2$). De acordo com os resultados obtidos pelo autor, há dúvidas quanto à real efetividade do US – e quanto à importância de intervenção cirúrgica.

Conforme for a severidade da lesão, planeja-se a intervenção cirúrgica (O'DELL & SINHA, 2011). Para os casos onde a lesão média < 2cm, indica-se a curetagem local seguida por antisepsia da loja óssea com gluconato de clorexidina 0,12%. Quando estiver diante de uma lesão \geq 2cm a curetagem passa a ser realizada ampliando-se as margens ou, se necessário, abre-se um retalho para fazer a remoção do osso necrótico. Para lesões de grande extensão, comunicação buconasal ou bucossinusal, fratura patológica da mandíbula e demais situações afins a cirurgia passa a ser mais invasiva sendo indicadas, em alguns casos, a ressecção parcial ou total de mandíbula (RAYATT *et al.*, 2007; O'DELL & SINHA, 2011; LYONS *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2015).

De modo geral, os procedimentos cirúrgicos, sejam conservadores sejam invasivos, apresentam melhores resultados quando associados a outras opções de tratamento, tais como OHB (HARRIS, 1992; VAN MERKESTEYN *et al.*, 1994; SHAHA *et al.*, 1997; DAVID *et al.*, 2001; ANG *et al.*, 2003; D'SOUZA *et al.*, 2007; KOGA *et al.*, 2008; ALAM *et al.*; LEE *et al.*; OH *et al.*, 2009) e ATB (HARRIS, 1992; SHAHA *et al.*, 1997; JISANDER *et al.*, 1999; ANG *et al.*, 2003; KOGA *et al.*, 2008; ALAM *et al.*, 2009).

Estudos recentes (DELANIAN *et al.*, 2005a; 2005b) propuseram a associação de três drogas (PENTOCLO) com efeitos terapêuticos de grande importância para o controle da ORN. A primeira delas, a pentoxifilina, é uma droga que tem atividade anti-TNF α , ou seja, pode diminuir a cascata de citocinas que levam ao processo de ORN (DELANIAN *et al.*, 2005b; LYONS & GHAZALI, 2008; PATEL *et al.*, 2016). A segunda droga é o tocoferol (vitamina E), que tem ação antioxidante, sendo capaz de expulsar citocinas envolvidas na patogênese da ORN, inibição parcial do TGF- β 1 e efeito antifibrótico mediado por genes pró-colágeno (DELANIAN *et al.*, 2005b; LYONS & GHAZALI, 2008; PATEL *et al.*, 2016). A terceira e última droga, o clodronato, atua sobre osteoblastos e osteoclastos fazendo a regulação fisiológica da calcificação e inibindo a reabsorção óssea, respectivamente (DELANIAN *et al.*, 2005b; EID & ATLAS, 2014; PATEL *et al.*, 2016).

Também em nossa pesquisa foi realizado o tratamento de 04 lesões de ORN (15%) com a associação medicamentosa PENTO. Optou-se por adaptar o protocolo excluindo-se o clodronato (bifosfonato), não só por inexperiência da equipe do Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU-UFSC com este fármaco como também por efeitos adversos intrínsecos ao mesmo (risco à osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos). Três sítios afetados (75%)

por ORN apresentaram reparo com mucosa íntegra recobrimdo o local onde houve exposição óssea; e a lesão remanescente, de um paciente que fez fratura patológica do terço posterior da mandíbula no lado direito, apresentou recobrimento total do coto cirúrgico mandibular por uma camada generosa de tecido de granulação.

Em nossa pesquisa assim como na literatura, a combinação dos medicamentos PENTO tem se mostrado bastante efetiva no controle da ORN refratária a tratamentos convencionais com ATB associada ou não a curetagem óssea. Devido ao fato de não existir atualmente um protocolo terapêutico padrão, este tratamento adjuvante mostra-se como uma alternativa promissora no manejo da ORN. Associadas, essas duas drogas agem sinergicamente, potencializando agentes antifibróticos. Logo, pelo que se pôde constatar, seu uso é viável, seguro e benéfico (DELANIAN *et al.*, 2004; 2005a; 2005b; 2011; ROBARD *et al.*, 2014; HAYASHI *et al.*, 2015; BOHN *et al.*; PATEL *et al.*, 2016).

A indicação de cada uma das modalidades terapêuticas pode ser controversa, porém todas requerem longos períodos de intervenção e, mesmo assim, nenhuma delas é definitiva, ou seja, o paciente portador de ORN deve ser acompanhado periodicamente devido ao alto risco de progressão da doença.

5.3.1 Laserterapia e Terapia Fotodinâmica como Tratamento Adjuvante

A abordagem da ORN com LT e PDT é uma proposta de tratamento embasada nas propriedades dessas terapias e sustentada pelos efeitos de ativação do metabolismo em osso, mucosa e pele, todos muito bem documentados na literatura.

Os *lasers* entre $\lambda 500\text{nm}$ e $\lambda 700\text{nm}$, espectro vermelho, são indicados para o tratamento de lesões e tecidos superficiais (KANAI, 2012; KUFFLER, 2016), auxiliando no reparo tecidual (DEHLIN *et al.*, 2007; AL-WATBAN, 2009), na analgesia (KATSOUKLIS *et al.*, 2010; ERTHAL *et al.*, 2013) e no controle da inflamação (MEIRELLES *et al.*, 2008), enquanto os *lasers* entre $\lambda 800\text{nm}$ e $\lambda 1000\text{nm}$, espectro infravermelho, são indicados para o tratamento de lesões e tecidos profundos (KANAI, 2012; KUFFLER, 2016), melhorando o fluxo sanguíneo (KIM & CALDERHEAD, 2011) e promovendo a neovascularização (SCHINDL *et al.* 2003; CORAZZA *et al.*, 2007).

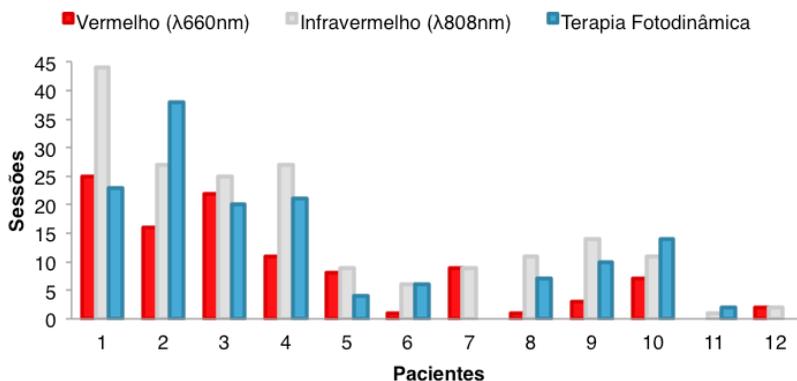
Foram realizadas, no total, 249 sessões de LT adjuvante, onde a média de aplicação de *laser* de baixa potência (LT de espectro

vermelho, LT de espectro infravermelho e PDT) por paciente foi de 21 sessões.

Dentre todos os doze pacientes da amostra, foram realizadas, no total, 105 sessões de LT de espectro vermelho, 186 sessões de LT de espectro infravermelho e 145 sessões de PDT. Na grande maioria das vezes, as três modalidades terapêuticas foram feitas em uma mesma sessão.

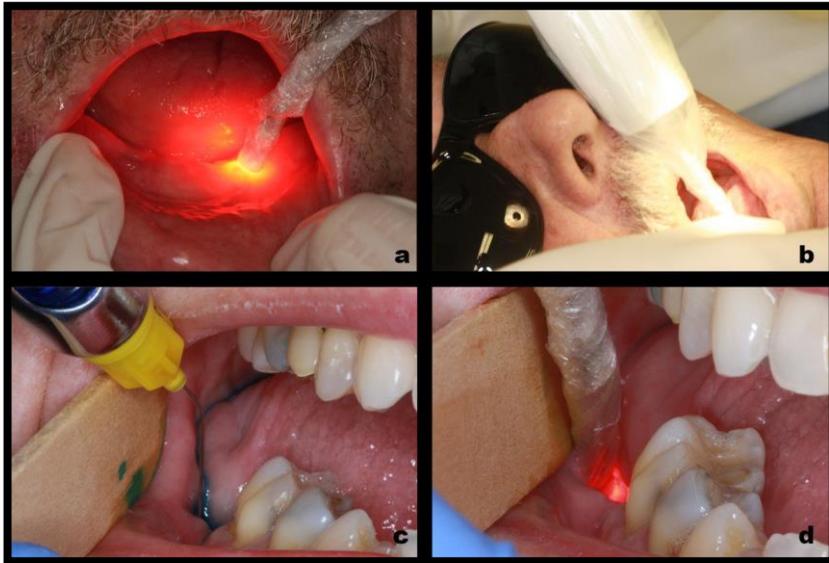
O Gráfico 6 apresenta o tipo e a frequência de sessões em relação às modalidades do *laser* de baixa potência empregadas no tratamento da ORN.

Gráfico 6. Tipo e frequência das modalidades do *laser* de baixa potência aplicadas no tratamento da ORN. Florianópolis, SC, 2016.



A proposta de LT para a ORN consistiu na aplicação de *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (Figura 2a), *laser* infravermelho ($\lambda 808\text{nm}$) (Figura 2b) e PDT (azul de metileno e $\lambda 660\text{nm}$) (Figura 2c), esta última modalidade terapêutica quando houvesse sinais de infecção.

Figura 2. Sessões de LT e PDT em pacientes da amostra. Laserterapia de espectro vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (a). Laserterapia de espectro infravermelho ($\lambda 808\text{nm}$) (b). Terapia fotodinâmica com FS azul de metileno 0,01% (c) e *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) (d).



O *laser* vermelho ($\lambda 660\text{nm}$) foi aplicado em todos os pacientes que apresentavam exposição óssea ao meio bucal, visando promover uma maior replicação celular e remodelagem tecidual para que se obtivesse reepitelização da mucosa – sempre buscando o recobrimento total da mucosa afetada. Após curetagem do osso necrótico, quando presente, e antissepsia local com gluconato de clorexidina 0,12% a aplicação era sempre feita em contato direto com a mucosa oral e pontualmente, sendo realizado 01 ponto a cada $0,25\text{cm}^2$, de modo que abrangesse toda a região circunjacente à área de exposição óssea. Foram utilizados os seguintes parâmetros: energia de 1J, potência de 100mW, tempo de 10 segundos por ponto, densidade de energia de $35,71\text{J}/\text{cm}^2$. Na ausência de exposição óssea esta etapa não era realizada e procedia-se a aplicação de *laser* infravermelho.

O *laser* infravermelho foi aplicado em todos os pacientes com o intuito de que a interação *laser*-tecido promovesse a biomodulação dos tecidos (mucosa oral, periósteo e osso) afetados e aumentasse, sobretudo, a angiogênese na região acometida por ORN. Nos casos onde não houvesse lesão ou já houvesse remissão de uma lesão antiga, ainda assim, era realizada a LT como medida profilática. A aplicação sempre era realizada em contato direto com o tecido e pontualmente em ângulo de 90 graus com a superfície da mucosa, sendo distribuídos 06 pontos no rebordo alveolar vestibular do lado esquerdo e 06 pontos no rebordo alveolar vestibular do lado direito do maxilar afetado. Os parâmetros utilizados foram: energia de 4J, potência de 100mW, tempo de 40 segundos por ponto, densidade de energia de $142,85\text{J}/\text{cm}^2$.

A PDT foi feita em todos os pacientes que apresentassem exposição óssea com dor, secreção purulenta, fístula e/ou fratura patológica, objetivando desinfetar a lesão, favorecendo o organismo a condições adequadas de inflamação e reparo tecidual, prevenindo a disseminação dos microrganismos e reduzindo/eliminando as queixas álgicas. Depois de já haver removido o sequestro ósseo, drenado a fístula e/ou regularizado os bordos/cotos cirúrgicos, e de ter realizado antisepsia local com gluconato de clorexidina 0,12%, era aplicado o FS azul de metileno 0,01% e reservado o tempo de 04 minutos para a fixação do corante na região a ser tratada. A aplicação com o *laser* vermelho era sempre executada em contato direto com a exposição óssea e pontualmente em ângulo de 90 graus com a superfície da mucosa, sendo realizado 01 ponto a cada $0,25\text{cm}^2$, de maneira que contemplasse toda a área de exposição óssea e/ou todo o trajeto da fístula. Utilizaram-se os seguintes parâmetros: energia de 4J, potência de 100mW, tempo de 40 segundos por ponto a cada $0,25\text{cm}^2$ de exposição óssea, densidade de energia de $142,85\text{J}/\text{cm}^2$. Em um dos pacientes, havia presença de fístula extraoral e a aplicação era executada com uma ponta de fibra óptica (DMC, São Carlos, SP, Brasil) acoplada à ponta ativa do aparelho de *laser* realizando-se 03 ciclos de 40 segundos de movimentos helicoidais ao longo do trajeto fistular. Se não houvesse área de exposição óssea, fístula, infecção, supuração purulenta ou fratura patológica dispensava-se a PDT.

Dos 12 pacientes da amostra, 92% fizeram LT de espectro vermelho, 100% fizeram LT de espectro infravermelho e 83% fizeram PDT. De todas as 20 lesões de ORN que foram diagnosticadas, 90% receberam LT de espectro vermelho, 100% receberam LT de espectro infravermelho e 90% receberam PDT. Dois pacientes, cada um com 01 lesão de ORN (10%), não foram submetidos à PDT porque não

apresentaram foco infeccioso nem secreção purulenta; e um paciente, com 02 lesões de ORN (10%), não recebeu LT de espectro vermelho porque ambas as lesões estavam expostas ao meio externo de modo que era impossível promover o reparo mucoso e cutâneo (Figura 3).

Figura 3. Lesões com exposição ao meio externo em região posterior de maxila e mandíbula em paciente da amostra.



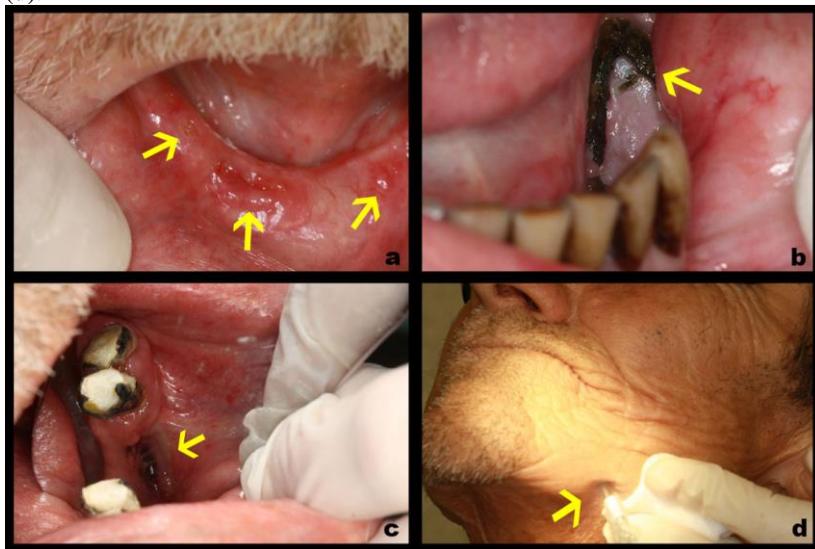
A Tabela 7 mostra a frequência de aplicações de *laser* vermelho, *laser* infravermelho e PDT realizadas por paciente.

Tabela 7. Frequência e distribuição das sessões de LT por paciente. Florianópolis, SC, 2016.

Localização / Modalidade Terapêutica	Mínimo	Máximo	Média por paciente
Intraoral			
Laserterapia de espectro vermelho	01	25	07
Laserterapia de espectro infravermelho	01	44	13
Terapia fotodinâmica	02	38	11
Extraoral			
Todas as modalidades terapêuticas	01	27	05

Conforme a severidade da lesão, o tratamento tende a arrastar-se por mais tempo e a necessitar de intervenções mais complexas. A fim de promover a abordagem mais apropriada e eficiente, todas as lesões de ORN foram devidamente classificadas em estágio I (Figura 4a), estágio II (Figura 4b) ou estágio III (Figuras 4c e 4d). Nenhuma lesão foi precocemente diagnosticada em estágio inicial 0. Da amostra, foram identificadas 08 lesões em estágio I (40%), 07 em estágio II (35%) e 05 em estágio III (25%).

Figura 4. Osteorradionecrose em pacientes da amostra. Estágio I: exposições ósseas < 2cm, assintomáticas, sem evidências de infecção (a). Estágio II: exposição óssea \geq 2cm, sintomática, com infecção, eritema e dor (b). Estágio III: fístula orocutânea com drenagem purulenta na visão intraoral (c) e extraoral (d).



A partir da classificação das lesões de ORN procedeu-se ao tratamento e acompanhamento das mesmas. Algumas variáveis foram consideradas para análise da resposta ao tratamento com LT e PDT, como estágio da doença, dose de radiação, localização da lesão, tempo decorrido entre tratamento oncológico realizado e primeiro registro da ORN e evolução da doença face ao tratamento (Tabela 8).

Tabela 8. Características das lesões de ORN por estágio da doença nos pacientes da amostra (n=20). Florianópolis, SC, 2016.

Lesões de ORN	Estágio I	Estágio II	Estágio III	Total	%
Dose de Radiação					
≤ 70Gy	06	04	05	15	75
> 70Gy	02	03	00	05	25
Intervalo entre RXT-ORN					
≤ 24 meses	05	04	00	09	45
> 24 meses	03	03	05	11	55
Região					
Maxila anterior	00	01	00	01	05
Maxila posterior	02	01	02	05	25
Mandíbula anterior	05	02	00	07	35
Mandíbula posterior	01	03	03	07	35
Laserterapia (média de sessões)					
LT de espectro vermelho	17	05	10	44	
LT de espectro infravermelho	29	12	17	46	
Terapia fotodinâmica	18	07	24	49	
Quadro Clínico					
Remissão da doença com revestimento parcial da mucosa	01	01	03	05	25
Remissão da doença com revestimento total da mucosa	07	06	02	15	75

No que concerne à dose de radiação, como explicado anteriormente nesta pesquisa, todos os pacientes são de risco à ORN, que, de acordo com a literatura (MARX, 1983; SCHWARTZ & KAGAN, 2002; RAYATT *et al.*, 2007), é iminente a partir de doses ≥ 70 Gy. Dentre nossos pacientes, a grande maioria das lesões de ORN (75%) ocorreu em pacientes tratados com “doses altas” (≤ 70 Gy). Todas as 05 lesões (25%) de ORN por “doses muito altas” (> 70 Gy) ocorreram nos estágios I e II.

Quanto ao intervalo decorrido entre o término da RXT e o diagnóstico da ORN encontrou-se um resultado bastante semelhante entre lesões que se manifestaram em até 24 meses (45%) e lesões que se manifestaram após 24 meses (55%). A mandíbula foi o osso mais afetado, assim como reporta a literatura (MARX, 1983; SCHWARTZ & KAGAN, 2002; RAYATT *et al.*, 2007), com igual acometimento entre as regiões anterior e posterior. Na maxila ocorreram 05 lesões na região posterior e apenas 01 na região anterior.

Curiosamente, os maiores índices médios nos estágios I e II, estágios prevalentes da ORN em nossa amostra, foram marcados pela LT de espectro infravermelho, corroborando com nossa justificativa de aplicação profilática e/ou terapêutica no maxilar afetado. Já no estágio III sobressaiu a PDT, que também vai ao encontro da nossa tese de que nessas lesões mais graves, geralmente, existe uma condição que dificulta o manejo do paciente (trismo, fratura patológica, comunicação com o meio externo) ou a existência de uma infecção importante (infecções oportunistas, doença periodontal, cárie de radiação com envolvimento e/ou comprometimento pulpar) associada ou não à secreção purulenta.

Houve melhora do quadro clínico em todas lesões de ORN, ou seja, em 100% dos casos da amostra. Foram consideradas melhoras do quadro clínico quando: houve remissão de fístulas, ausência de sequestros ósseos, controle dos focos infecciosos através da ausência de dor, secreção purulenta ou parestesia e reparo total ou parcial da mucosa oral através da nossa proposta de tratamento com LT e PDT.

As 20 lesões de ORN, das quais se teve acompanhamento de todo o percurso clínico e terapêutico, foram também analisadas quanto ao grau de reparo da mucosa de revestimento bucal através da LT e da PDT (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre os estágios de ORN com o grau de reparo da mucosa de revestimento bucal através da LT e da PDT (n=20). Florianópolis, SC, 2016.

Quadro Clínico	Estágio I		Estágio II		Estágio III		p
	n	%	n	%	n	%	
Remissão da doença com revestimento parcial da mucosa oral	01	12	01	14	03	60	0.554*
Remissão da doença com revestimento total da mucosa oral	07	88	06	86	02	40	

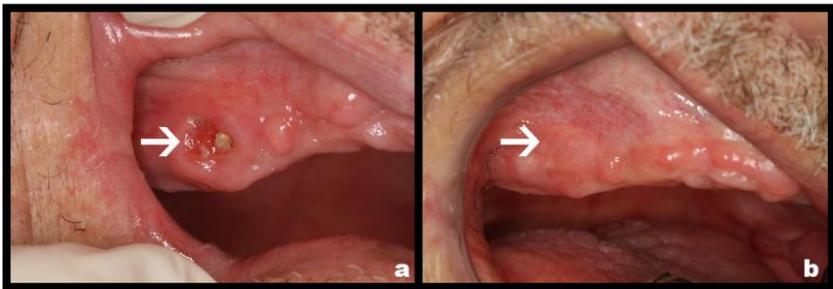
* Teste do Qui-Quadrado. Nível de significância $\alpha < 0,05$.

Pôde-se constatar que o tratamento das lesões de ORN através da LT e da PDT foi eficiente em todos os casos, sendo que na grande maioria deles (75%) ocorreu revestimento total da mucosa oral. A partir do momento em que não existia mais a comunicação da lesão ao meio bucal, também deixava de existir a manutenção de uma infecção pré-existente e o risco a novos quadros infecciosos.

Referente aos casos onde aconteceu o revestimento parcial da mucosa oral, constatou-se que todos se tratavam de lesões de ORN em estágio III. Devido ao fato destas lesões apresentarem-se mais complicadas quanto ao manejo, seja pela extensão seja pela presença de infecção e/ou secreção purulenta, já era esperado que fosse necessário um maior tempo de tratamento com LT associada ou não à PDT. Contudo, é importante ressaltar que, mesmo em se tratando de lesões de difícil controle, os resultados obtidos com essas modalidades terapêuticas propostas superaram as expectativas, uma vez que os efeitos benéficos (ausência de sintomatologia dolorosa, eliminação de foco infeccioso e de secreção purulenta, reparo da mucosa oral) eram constatados logo após as primeiras sessões. Portanto, independentemente do estágio da ORN, a LT associada ou não à PDT trouxe ótimos resultados no controle da doença.

A Figura 5 mostra um caso de ORN em maxila direita, antes e após (10 meses) o início do tratamento, mostrando a boa resposta da mucosa de revestimento bucal, sugerindo o controle da doença e o sucesso clínico do tratamento (42 meses sem recidiva da lesão).

Figura 5. Caso clínico exemplificando o controle da ORN com a LT em paciente da amostra. Osteorradionecrose estágio II (a) e controle da doença com reparo da mucosa de revestimento bucal após 10 meses de tratamento (b).



A efetividade das terapias propostas nessa pesquisa é sustentada pelos estudos de Pessoa *et al.* (2004), Khadra *et al.* (2004), Woodruff *et al.* (2004), Herascu *et al.* (2005) e Bayat *et al.* (2006), que dizem que a LT age no processo de reparo da mucosa oral tanto por diminuir a fase exsudativa e estimular o processo reparativo quanto por induzir a proliferação e a transformação de fibroblastos e miofibroblastos (BAYAT *et al.*, 2006). Também por ocorrer o aumento do fluxo sanguíneo pela angiogênese, através da revascularização e do crescimento de capilares (PESSOA *et al.*, 2004). E, não obstante, por ocorrer a liberação de fatores de crescimento (TGF, PDGF, FGF- β , IL6, IL8, IL1- α), acelerando a formação e deposição de colágeno tipo I e III (KHADRA *et al.*; WOODRUFF *et al.*, 2004; HERASCU *et al.*, 2005). E, não obstante, por eliminar focos de infecção através de ação antimicrobiana da PDT, permitindo, assim, a aceleração do reparo tecidual (ROSA *et al.*; SABINO *et al.*, 2015)

Pudemos constatar que nos casos estudados, onde houve remissão da ORN e reparo parcial ou total da mucosa bucal, todas as três modalidades terapêuticas (LT de espectro vermelho, LT de espectro infravermelho e PDT) foram fundamentais na abordagem e no sucesso do controle da doença.

Assim, baseando-se nos resultados das pesquisas relatadas na literatura, verificou-se que a PDT aplicada diretamente na exposição óssea com sinais de supuração confirmando efeitos benéficos para o controle infeccioso da ORN, conforme os resultados observados em nossa pesquisa.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa sugerem que a LT e a PDT como nova proposta de tratamento da ORN trouxeram importantes benefícios aos pacientes da amostra, auxiliando no controle clínico da doença.

A proposta de nova abordagem terapêutica levou à diminuição do estágio da ORN, atuando como um tratamento adjuvante dentro de um conjunto de manobras clínicas, trazendo efeitos benéficos ao controle da doença e proporcionando melhora da qualidade de vida do paciente.

Os 12 pacientes da amostra foram, portanto, beneficiados com a nova proposta de tratamento realizada.

Com base nos resultados recomenda-se a utilização da LT, nas modalidades *laser* vermelho, infravermelho e PDT como tratamento adjuvante da ORN.

Sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas para obterem-se mais dados pertinentes à ação da LT e da PDT no manejo das lesões de ORN dos maxilares.

REFERÊNCIAS

- AL-WATBAN, F.A. **Laser therapy converts diabetic wound healing to normal healing.** *Photomed Laser Surg.* 2009; 27(1): 127-35.
- ALAM, D.S. *et al.* **Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis.** *Head Neck Surg.* 2009; 141(2): 196-201.
- ALTERIO, D. *et al.* **Cancer treatment-induced oral mucositis.** *Anticancer Res.* 2007; 27(2): 1105-26.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Oral cavity and oropharyngeal cancer.** Disponível em: <http://www.cancer.org>. Acesso em: 20/01/16.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures.** 2013. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Acesso em: 23/01/16.
- ANG, E. *et al.* **Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton.** *Br J Plast Surg.* 2003; 56(2): 92-9.
- ANTUNES, H.S. *et al.* **Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial.** *Blood.* 2007; 109(5): 2250-5.
- BAYAT, M. *et al.* **Effect of low-level helium-neon laser therapy on the healing of third-degree burns in rats.** *J Photochem Photobiol B.* 2006; 83(2): 87-93.
- BEDWINECK, J.M. *et al.* **Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso and oropharynx.** *Radiology.* 1976; 119(3): 665-7.
- BENSADOUN, R.J. *et al.* **Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicentre phase III randomized study in patients with head and neck cancer.** *Support Care Cancer.* 1999; 7(4): 244-52.

BENSADOUN, R.J. *et al.* **A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients.** *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 1033-8.

BERTHOLD, R.C.B. *et al.* **Maxillary osteoradionecrosis - review of published literature:** incidence, classifications, risk factors, physiopathology and prevention. *RFO*. 2013; 18(1): 101-6.

BESSEREAU, J.; ANNANE, D. **Treatment of osteoradionecrosis of the jaw:** the case against the use of hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(8): 1907-10.

BOHN, J.C. *et al.* **Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol:** report of three cases. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20(1): 97-101.

BRAY, F. *et al.* **Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030):** a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(8): 790-801.

BRENNAN, M.T. *et al.* **Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO:** methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 979-84.

BUGLIONE, M. *et al.* **Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation:** dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Onc*. 2016(1); 97: 131-42.

BYRNES, K.R. *et al.* **Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury.** *Lasers Surg Med*. 2005; 36(3): 171-85.

CARROL, J.D. *et al.* **Developments in low level light therapy (LLLT) for Dentistry.** *Dental Materials*. 2014; 30(5): 465-75.

CELIK, N. *et al.* **Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery.** *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109(6): 1875-81.

CHANDRASEKARAN, B. *et al.* **Short-term multimodal phototherapy approach in a diabetic ulcer patient.** *Singapore Med J.* 2012; 53(6): 122-4.

CHANG, D.T. *et al.* **Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible?** *Head Neck.* 2007; 29(6): 528-36.

CHANG, D.W. *et al.* **Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction.** *Head Neck.* 2001; 23(10): 830-5.

CHAVEZ, J.A.; ADKINSON, C.D. **Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59(5): 518-22.

CHENG, V.S.T.; WANG, C.C. **Osteoradionecrosis of the mandible resulting from external megavoltage radiation therapy.** *Radiology.* 1974; 112(3): 685-9.

CHOW, R.T. *et al.* **830nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830nm laser.** *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2007; 12(1): 28-39.

COARACY , A.E.V . *et al.* **Correlação entre os dados clínicos e histopatológicos dos casos de carcinoma espinocelular oral do Instituto Maranhense de Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, em São Luís, MA.** *J Bras Patol Med Lab.* 2008; 44(1): 31-5.

COELHO, K.R. **Challenges of the oral cancer burden in India.** *J Cancer Epidemiology.* 2012. doi:10.1155/2012/701932.

COLETTI, D.; ORD, R.A. **Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37(3): 215-22.

COOPERSTEIN, E. *et al.* **Vanderbilt head and neck symptom survey version 2.0: report of the development and initial testing of a subscale**

for assessment of oral health. *Head Neck*. 2012; 34(6): 797-804.

CORAZZA, A.V. *et al.* **Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources.** *Photomed Laser Surg*. 2007; 25(2): 102-6.

COSKUNFIRAT, O.K. *et al.* **Microvascular free tissue transfer for treatment of osteoradionecrosis of the maxilla.** *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115(1): 54-60.

COWEN, D. *et al.* **Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial.** *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1997; 38(4): 697-703.

CHRCANOVIC, B.R. *et al.* **Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview part 1: physiopathology and risk and predisposing factors.** *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 14(1): 3-16.

CURI, M.M.; LUCIANO, L.D. **Osteoradionecrosis of the jaws: retrospective study of the back ground factors and treatment in 104 cases.** *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55(6): 540-4.

DANHOF, G. **Biological effects of the laser beam:** In: SIMUNOVIC, Z. *Lasers in Medicine and Dentistry: basic science and up-to-date clinical application of energy-level laser therapy – LLLT.* Rijeka: Vitagraf. 2000. p. 127-152.

DAVID, L.A. *et al.* **Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes.** *J Can Dent Assoc*. 2001; 67(7): 384-92.

DEDIVITIS, R.A. *et al.* **Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.** *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(1): 35-40.

DEHLIN, O. *et al.* **Monochromatic phototherapy: effective treatment for grade II chronic pressure ulcers in elderly patients.** *Aging Clin Exp Res*. 2007; 19(6): 478-83.

DELANIAN, S. *et al.* **Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocoferol for regression of superficial radiation-induced fibrosis.** *J Clin Oncol.* 2003; 21(13): 2545-50.

DELANIAN, S.; LEFAIX, J.L. **The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway.** *Radiother Oncol.* 2004; 73(2); 119-31.

DELANIAN, S. *et al.* **Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis.** *J Clin Oncol.* 2005a; 23 (34): 8570-9.

DELANIAN, S. *et al.* **Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial.** *Head Neck.* 2005b; 27(2); 114-123.

DELANIAN, S. *et al.* **Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial.** *Int J Radiation Oncology Phy.* 2011; 80(3); 832-839.

DIXIT, S. *et al.* **Closure of non-healing chronic ulcer in Klippel-Trenaunay syndrome using low-level laser therapy.** *BMJ Case Rep.* 2012; doi: 10.1136/bcr-2012-006226.

DOLL, R.; HILL, A.B. **The mortality of doctors in relation to their smoking habits.** *British Medical Journal.* 1954; 4877(1): 1451-5.

DOERR, W. **Radiological models of normal tissue reactions.** *Strahlenther Onkol.* 1998; 174(3): 4-7.

D'SOUZA, J. *et al.* **The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36(9): 783-7.

EID, A.; ATLAS, J. **The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis.** *Oral Maxillofac Surg Clin.* 2014; 26(2): 231-7.

ELAD, S. *et al.* **A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae.** *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 993-1006.

EPSTEIN, J.B. *et al.* **Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification.** *J Oral Maxillofac Surg*. 1987; 45(2): 104-10.

EPSTEIN, J.B. *et al.* **A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy.** *Support Care Cancer*. 2010; 18: 1023-31.

EPSTEIN, J.B. *et al.* **Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship.** *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(6): 400-22.

ERTHAL, V. *et al.* **ST36 laser acupuncture reduces pain-related behavior in rats: involvement of the opioidergic and serotonergic systems.** *Lasers Med Sci*. 2013; 28(5): 1345-51.

FERLAY, J. *et al.* **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *IJC*. 2014; 136(5): 359-86.

FERRARESI, C. *et al.* **Muscular pre-conditioning using light-emitting diode therapy (LEDT) for high-intensity exercise: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a single elite runner.** *Physiother Theory Pract*. 2015; 31(5): 354-61.

FRANCA, C.M. *et al.* **Effect of laser therapy on skeletal muscle repair process in diabetic rats.** *Lasers Med Sci*. 2013; 28(5): 1331-8.

FRANÇA, C.M. *et al.* **Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters.** *J Photochem Photobiol B*. 2009; 94(1): 25-31.

FRANCIO, F.F. *et al.* **Perfil epidemiológico de portadores de carcinoma bucal do Serviço de Estomatologia HSL-PUCRS.** *Red Odontol Bras Central*. 2011; 20(55): 308-12.

FOWLER, J.F. **Is there an optimum overall time for head and neck radiotherapy?** A review, with new modelling. *Clinical Oncology*. 2007; 19(1): 8-22.

GENOVESE, J.W. **Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia.** São Paulo: Lovise Ltda.; 2000. 175p.

GERHARDS, F. *et al.* **Pathological fractures of the mandible.** A review of the etiology and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27(3): 186-90.

GONZALEZ-LIMA, F. *et al.* **Mitochondrial respiration as a target for neuroprotection and cognitive enhancement.** *Biochem Pharmacol.* 2014; 88(4): 584-93.

GUPTA, A. *et al.* **Effect of red and near-infrared wavelengths on low- level laser (light) therapy-induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice.** *Lasers Med Sci.* 2014; 29(1): 257-65.

HARRIS, M. **The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy.** *BJOMS.* 1992; 30(5): 313-8.

HAYASHI, M. *et al.* **The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis.** *Spec Care Dentist.* 2015; 35(6): 268-71.

HE, Y. *et al.* **Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(12): 1547-57.

HERASCU, N. *et al.* **Low-level laser therapy (LLLT) efficacy in post- operative wounds.** *Photomed Laser Surg.* 2005; 23(1): 70-3.

HESPANHOL, F.L. *et al.* **Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy.** *Ciências e Saúde Coletiva.* 2010; 15(1): 1085-94.

HONG, C.H.L. *et al.* **A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy.** *Support Care Cancer.* 2010; 18(8): 1007-21.

HOURELD, N.N. *et al.* **Expression of genes in normal fibroblasts cells (WSI) in response to irradiation at 660nm.** *J Photochem Photobiol B.* 2014; 130(1): 146-52.

HOVAN, A.J. *et al.* **A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies.** *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 1081-7.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativas 2016:** incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 20/01/16.

IOANNIDES, C. *et al.* **Surgical management of the osteoradionecrotic mandible with free vascularized composite flaps.** *J Cranio Maxillo Fac Surg*. 1994; 22(6): 330-4.

JENSEN, S.B. *et al.* **A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life.** *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 1039-60.

JISANDER, S. *et al.* **Treatment of mandibular osteoradionecrosis by cancellous bone grafting.** *J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 57(8): 936:42.

KANAI, A. **Xenon light therapy.** *Masui*. 2012; 61(7): 693-9.

KARU, T. **Photobiology of low-power laser effects.** *Health Physics Society*. 1989; 56(5): 691-704.

KARU, T. **Mechanisms of low-power laser light action on cellular level:** In: SIMUNOVIC, Z. *Lasers in Medicine and Dentistry: basic science and up-to-date clinical application of energy-level laser therapy – LLLT.* Rijeka: Vitagraf. 2000. p. 97-124.

KATSOUNIS, J. *et al.* **Laser acupuncture for myofascial pain of the masticatory muscles.** A controlled pilot study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2010; 120(3): 213-25.

KHADRA, M. *et al.* **Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits.** *Clin Oral Impl Res*. 2004; 15(3): 325-32.

KIM, W.S.; CALDERHEAD, R.G. **Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective?** *Laser Therapy*. 2011; 20(3): 205-15.

KOGA, D.H. *et al.* **Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution.** *OOOOE*. 2008; 105(5): e1-e6.

KOLOKYTHAS, A. **Long-term surgical complications in the oral cancer patient: a comprehensive review. Part I.** *J Oral Maxillofac Res*. 2010; 1(3): e1.

KOLOKYTHAS, A. **Long-term surgical complications in the oral cancer patient: a comprehensive review. Part II.** *J Oral Maxillofac Res*. 2010; 1(3): e2.

KUFFLER, D.P. **Photobiomodulation in promoting wound healing: a review.** *Regen Med*. 2016; 11(1): 107-122.

LALLA, R.J. *et al.* **A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy.** *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 985- 92.

LAMBERT, P.M. *et al.* **Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol with hyperbaric oxygen therapy.** *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55(3): 268-74.

LEE, I.J. *et al.* **Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009; 75(4): 1084-91.

LOSI-GUEMBAROVSKI, R. *et al.* **Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil.** *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(2): 393-400.

LYONS, A.; GHAZALI, N. **Osteoradionecrosis of the jaws; current understanding of its pathophysiology and treatment.** *BJOMS*. 2008; 46(8): 653-60.

LYONS, A. *et al.* **Osteoradionecrosis: a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal.** *BJOMS*. 2014; 52(5): 392-5.

MAKKONEN, T.A. *et al.* **Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 16(1): 56-64.

MARTINS FILHO, *et al.* **Oral cancer in Brazil:** a secular history of public health policies. *RGO.* 2014; 62(2): 159-64.

MARX R. **Osteoradionecrosis:** a new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(5); 283-8.

MARX, R. *et al.* **Prevention of osteoradionecrosis:** a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *JADA.* 1985; 111(1): 49-54.

MCCAUL, J.A. **Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw.** *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2014; 26(2): 247-52.

MEIRELLES, G.C. *et al.* **A comparative study of the effects of laser photobiomodulation of the healing of third-degree burns:** a histological study in rats. *Photomed Laser Surg.* 2008; 26(2): 159-66.

MELO, LC. *et al.* **Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe.** *RGO.* 2010; 58(3): 351-5.

MEYER, I. **Infectious diseases of the jaw.** *J Oral Surg.* 1970; 28(1); 17.

MIN, P.K.; GOO, B.L. **830nm light-emitting diode low level light therapy (LED-LLLT) enhances wound healing:** a preliminary study. *Laser Therapy.* 2013; 22(1): 43-9.

MINAMISAKO, M.C. **Estudo comparativo de diferentes protocolos de laserterapia na ação analgésica e no reparo da mucosite oral radioinduzida associada ou não à quimioterapia.** Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Florianópolis, 2015.

MONNIER, Y. *et al.* **Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx:** incidence and risk

factors. *Head Neck Surg.* 2011; 144(5): 726-32.

MORRISH, R.B. *et al.* **Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma.** *Cancer.* 1981; 47(8): 1980-3.

MOSELE, J. C. *et al.* **Levantamento epidemiológico dos casos de carcinoma epidermoide da cavidade bucal registrados no serviço de diagnóstico histopatológico do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade.** *Revista Odonto.* 2008; 16(32): 18-24.

NABIL, S.; SAMMAN, N. **Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(3): 229-43.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.03.** Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Acesso em: 20/01/16.

NOTANI, K.I. *et al.* **Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy.** *Head Neck.* 2003; 25(3): 181-6.

NÚÑEZ, S.C. *et al.* **Effects of ionic strength on the antimicrobial photodynamic efficiency of methylene blue.** *Photochem Photobiol Sci.* 2014; 13(3): 595-602.

O'DELL, K.; SINHA, U. **Osteoradionecrosis.** *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2011; 23(3): 455-64.

OH, H.K. *et al.* **Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(7): 1378-86.

OLIVEIRA, L.R. *et al.* **Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral em uma população brasileira.** *Bras Patol Med Lab.* 2006; 42(5): 385-92.

OSTERNE, L.R.V. *et al.* **Saúde bucal em pacientes portadores de neoplasias malignas: estudo clínico-epidemiológico e análise de necessidades odontológicas de 421 pacientes.** *Rev Bras Cancerologia.*

2008; 54(3): 221-6.

PAIXÃO, D.A. **Avaliação do efeito da laserterapia em baixa intensidade na reparação óssea após radioterapia externa: estudo experimental em ratos.** Tese apresentada à UFPB/UFBA para obtenção do título de doutor em Laser em Odontologia. 2006. p.p. 125.

PANSANI, T.N. *et al.* **Effects of low-level laser therapy on the proliferation and apoptosis of gingival fibroblasts treated with zoledronic acid.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(8): 1030-4.

PARKIN, D.M. *et al.* **Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers.** *Bulletin of the World Health Organization.* 1984; 62(2): 163-82.

PATEL, V. *et al.* **Use of pentoxifylline and tocoferol in the management of osteoradionecrosis.** *BJOMS.* 2016; 54(3): 342-5.

PEREZ, R.S. *et al.* **Estudo epidemiológico do carcinoma espinocelular da boca e orofaringe.** *Intl Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 11(3): 271-7.

PESSOA, E.S. *et al.* **A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals.** *Photomed Laser Surg.* 2004; 22(3): 199-204.

PETELIN, M. *et al.* **Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis.** *Lasers Med Sci.* 2015; 30(6): 1647- 56.

PETERSEN, P.E. **Oral câncer prevention and control: the approach of the World Health Organization.** *Oral Oncol.* 2009; 45(4): 454-60.

PINTO, L.P. *et al.* **Estudo epidemiológico do carcinoma epidermoide de boca no estado de Sergipe.** *Cienc Odontol Bras.* 2003; 6(2): 41-8.

PIRET, P.; DENEUFBOURG, J.M. **L'ostéoradionécrose mandibulaire: épée de damoclès de la radiothérapie cervico-faciale?** *Rev Med Liege.* 2002; 57 (6); 393-9.

POURREAU-SCHNEIDER, N. *et al.* **Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts.** *AJP*. 1990; 137(1): 171-8.

QIAO, J. *et al.* **Photodynamic effects on human periodontal-related cells *in vitro*.** *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014; 11(3): 290-99.

RAGUSE, J.D. *et al.* **Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer.** *OOOO*. 2016; 121(3): 215-21.

RANKOW, R.M; WEISSMAN, B. **Osteoradionecrosis of the mandible.** *Ann Otolaryngol*. 1971; 80(4): 603-11.

RAYATT, S.S. *et al.* **Osteoradionecrosis of the mandible: etiology, prevention, diagnosis and treatment.** *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2007; 40(1): 65-71.

REHER, P. *et al.* **Therapeutic ultrasound for osteoradionecrosis: an *in vitro* comparison between 1 MHz and 45 kHz machines.** *European Journal of Cancer*. 1998; 34(12): 1962-8.

REUTHER, T. *et al.* **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(2): 289-95.

RICE, N. *et al.* **The management of osteoradionecrosis of the jaws: a review.** *The Surgeon*. 2015; 13(2): 101-9.

ROBARD, L. *et al.* **Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results.** *Head and Neck diseases*. 2014; 131(6): 333-8.

ROCK, C.L. *et al.* **Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors.** *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(4): 242-74.

ROSA, L.P. *et al.* ***In vitro* effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) using a 660nm laser and malachite green dye in *Staphylococcus aureus* biofilms arranged on compact**

and cancellous bone specimens. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(6): 1959-65.

ROSA, L.P. **Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy using a 660nm laser and methylene blue dye for inactivating *Staphylococcus aureus* biofilms in compact and cancellous bones: an *in vitro* study.** *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015; 12(2): 276-81.

SABINO, C.P. *et al.* **Real-time evaluation of two light delivery systems for photodynamic disinfection of *Candida albicans* biofilm in curved root canals.** *Lasers Med Sci.* 2015; 30(6): 1657-65.

SANDOVAL, R.L. *et al.* **Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital.** *J Appl Oral Sci.* 2003; 11(4): 337-41.

SCARDINA, G.A. *et al.* **Oral mucositis.** Review of literature. *N Yo State Dent J.* 2010; 76(1): 34-8.

SCHINDL, A. *et al.* **Direct stimulatory effect of low-intensity 670nm laser irradiation on human endothelial cell proliferation.** *Br J Dermatol.* 2003; 148(2): 334-6.

SCHUBERT, M.M. *et al.* **A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation.** *Support Care Cancer.* 2007; 15(10): 1145-54.

SCHWARTZ, H.C.; KAGAN, A.R. **Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging.** *Am J Clin Oncol.* 2002; 25(2): 168-71.

SCHWEIGER, J.W. **Oral complications following radiation therapy: a five-year retrospective report.** *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1987; 58(1): 78-82.

SCIUBBA, J.J.; GOLDENBERG, D. **Oral complications of radiotherapy.** *Lancet Oncol.* 2006; 7(2): 175-83.

SHAHA, A.R. *et al.* **Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the**

mandible. *Head Neck.* 1997; 19(5): 406-11.

SIEGEL, R. *et al.* **Cancerstatistics, 2012.** *CA – A Cancer Journal for Clinicians.* 2012; 62(1): 10-29.

SIMÕES, A. *et al.* **Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck câncer radiotherapy-induced oral mucositis:** comparison between low and high/low power *lasers.* *Lasers Surg Med.* 2009; 41(4): 264-70.

SIMUNOVIC, Z. **Lasers in Medicine and Dentistry:** basic science and up-to-date clinical application of energy-level laser therapy – LLLT. Rijeka: Vitagraf. 2000.

STØRE, G.; BOYSEN, M. **Mandibular osteoradionecrosis:** clinical behavior and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol.* 2000; 25(5): 378-84.

SULAIMEN, F. *et al.* **Dental extractions in the irradiated head and neck patient:** a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria and end results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(10): 1123-31.

TEIXEIRA, A.K.M. *et al.* **Carcinoma espinocelular de cavidade bucal:** um estudo epidemiológico da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. *Rev Bras Cancerologia.* 2009; 55(3); 229-36.

TRENTAL. Responsável técnico Antonia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2016. Bula de remédio.

TSAI, C.J. *et al.* **Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(2): 415-20.

UNIT FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. **TNM classification of malignant tumours.** 2010. Disponível em: www.wileyanduiicc.com/pdf/Corrected_pages.pdf. Acesso em: 28/01/16.

VAN MERKESTEYN, J.P.R. *et al.* **Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible with repeated pathologic fracture.** Report of a case. *OOOO.* 1994; 77(5): 461-4.

VANDERPUYE, V .; GOLDSON, A. **Osteoradionecrosis of the mandible.** *J Natl Med Assoc.* 2000; 92(12); 579-84.

VESCOVI, P. *et al.* **Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate analysis of 101 treated sites with long-term follow-up.** *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(1); 5-13.

VESCOVI, P. *et al.* **Case series of 589 extractions in patients under bisphosphonates therapy.** Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(4): 680-5.

VOHRA, F. *et al.* **Efficacy of mechanical debridement with adjunct antimicrobial photodynamic therapy for management of peri-implant diseases: a systematic review.** *Photochem Photobiol Sci.* 2014; 13(8): 1160-8.

WONG, H.M. **Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy.** *The Sci World J.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/581795>.

WONG, S.F.; WILDER-SMITH, P. **Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy.** *The Cancer Journal.* 2002; 8(3): 247-54.

WOODRUFF, L.D. *et al.* **The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature.** *Photomed Laser Surg.* 2004; 22(3): 241-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012:** estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 20/01/16.

ZELLER, J.L. **High suicide risk found for patients with head and neck cancer.** *JAMA.* 2006; 296(14): 1716-7.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



10.1 – APÊNDICE A– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE IDADE CAPAZES

Eu,

_____ anos, nacionalidade: _____, RG _____, estado
civil _____, profissão _____,
endereço _____

__, paciente atendido no ambulatório de Estomatologia - HU/UFSC, estou sendo convidado a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO E ABORDAGEM DE OSTEORRADIONECROSE E MUCOSITE ORAL RÁDIO E QUIMIINDUZIDA COM AUXÍLIO DE TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA". O objetivo desta pesquisa é avaliar e tratar, com auxílio de um aparelho a laser para uso dentro da boca, os problemas que podem ocorrer na mucosa ("pele") da boca, de pacientes tratados com radioterapia e/ou quimioterapia. Os pacientes serão atendidos no Ambulatório do Hospital Universitário (HU) da UFSC. O laser de uso dentro da boca tem uma baixa potência, não causando queimaduras ou machucados na mucosa bucal; pelo contrário, este tipo de luz tem efeitos analgésicos e anti-inflamatórios comprovados, podendo ajudar na cicatrização de feridas na boca.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais como o auxílio no tratamento da mucosite oral e osteorradioneecrose, principais problemas na boca decorrentes da radioterapia e da quimioterapia. Espera-se que o tratamento leve à redução da dor na boca, melhorando a alimentação e diminuindo a chance de o paciente ficar muito debilitado e/ou de parar com o tratamento oncológico. O paciente que não tem problemas bucais, na fala e continua se comunicando e convivendo com seus amigos e familiares, apresentando melhores condições emocionais e psicológicas. Além de que, serei encaminhado para tratamento odontológico convencional para o Centro de Especialidades Odontológicas – CEO/UFSC e residência multiprofissional do HU/UFSC quando necessário, antes, durante e após a realização da pesquisa.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis riscos decorrentes do estudo, principalmente a possibilidade do tratamento com laser não causar benefícios, o que não prejudicará em nada o tratamento do câncer. O laser de baixa potência pode prejudicar a visão caso o paciente e os profissionais que trabalham com ele não utilizem os óculos de proteção indicados pelo fabricante; as demais pessoas presentes no ambiente de uso do laser e que não estiverem utilizando os óculos deverão ser retiradas do local. Outro risco é da contaminação de um paciente para outro; para tanto, haverá um rígido controle de limpeza, com desinfecção do aparelho de laser com álcool e troca do filme de proteção do aparelho a cada paciente, além do uso de luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco pela pesquisadora e auxiliares. Não haverá riscos com a elaboração da pesquisa em relação ao tratamento oncológico do paciente, uma vez que a laserterapia de baixa potência não tem contraindicação nem efeitos adversos. Nesta pesquisa não haverá grupo controle.

As pesquisadoras envolvidas com o referido projeto são Profa. Dra. Liliane J. Grandó e mestranda Mariana Comparotto Minamisako, que poderão ser contatadas no ambulatório de estomatologia HU/UFSC, Campus Universitário, s/nº, Trindade - Florianópolis - SC - CEP 88040-900, pelos telefones (48) 37212094 e (48) 99752286, ou pelos emails maminamisako@yahoo.com.br e lilianejgrandó@gmail.com para eventuais dúvidas.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Foi-me esclarecido, igualmente, que serão mantidos os métodos convencionais do tratamento da mucosite (bochechos com chá de camomila) e osteorradiocrose (antibioticoterapia, curetagem, antissepsia com clorexidine 0,12%).

É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

No entanto, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para o CEPESH/UFSC (48)37219206 ou email para cep_propesq@contato.ufsc.br

Este documento possui 2 vias, sendo uma para o paciente e uma para pesquisadora.

Florianópolis, ____ de _____ de 20____.

(Assinatura do sujeito de pesquisa)

Orientadora: Liliane Janete Grandó CPF: 739.077.079-15

autora: Mariana Comparotto Minamisako CPF: 290.616.138-17

ANEXO A – Aprovação Do Comitê De Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO E ABORDAGEM DE OSTEORRADIONECROSE E MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIO-INDUZIDA COM AUXÍLIO DE TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA

Pesquisador: Lilliane Janete Grandó

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14883214.5.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 724.398

Data da Relatoria: 14/07/2014

Apresentação do Projeto:

Dissertação de mestrado em Odontologia, de Mariana Comparotto Minamisako. Os pesquisadores informam que serão incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos e de todas as idades, maiores de idade que concordarem com o termo de consentimento livre esclarecido e menores de idade com autorização dos pais, e que estejam em tratamento quimioterápico para linfoma tipo Hodgkin ou não-Hodgkin ou para leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica ou foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e apresentam mucosite e/ou osteorradionecrose. Estimam que serão cerca de 30 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar e abordar sequelas na cavidade oral do tratamento radio/quimioterápico de pacientes com câncer de boca, leucemias e linfomas. Objetivo Secundário: 1- Avaliar o grau de mucosite oral dos pacientes em tratamento oncológico de quimioterapia e/ou radioterapia; 2- Mensurar exposição óssea ao meio bucal em pacientes com osteorradionecrose dos maxilares; 3- Avaliar a ação da laserterapia de baixa potência com comprimento de onda de 660 nm λ laser vermelho e 808nm laser infravermelho sobre mucosa oral afetada em pacientes com mucosite e osteorradionecrose dos

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-900

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3721-9206

Fax: (48)3721-9696

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 724.298

maxilares. 4- Estimar a dor destes pacientes antes e depois das aplicações de laserterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores fazem uma boa avaliação dos riscos de uso do laser e de contaminação cruzada, indicando que tomarão providências adequadas para evitá-los. Houve inserção dos riscos no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora principal e pelo sub-chefe do Departamento de Patologia da UFSC. O cronograma da pesquisa prevê a coleta de dados entre março e setembro de 2014. É apresentada uma declaração da diretora em exercício do HU informando que tomou ciência e autorizou a realização da pesquisa. O TCLE está bem redigido, mas faltam informações obrigatórias exigidas pela resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Reorganizado o TCLE de acordo com as solicitações do parecer anterior. O período de coleta de dados ainda encontra-se em vigência e tempo hábil para o início da coleta de dados após aprovação por este comitê.

Recomendações:

Remendada-se a inserção do timbre da UFSC no TCLE, com o respectivo curso a ele relacionado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão: aprovado pelo atendimento das pendências solicitadas no parecer anterior.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9096 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 724.208

FLORIANOPOLIS, 21 de Julho de 2014

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br