

Manejo terapêutico e preventivo da osteorradionecrose: revisão integrativa da literatura

Therapeutic and preventative management of osteoradionecrosis: integrative literature review

Edielly Fernanda David

Residência Multiprofissional e em Área Profissional de Saúde Atenção em Oncologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Cássio Vinhadelli Ribeiro

Departamento de Patologia Oral e Maxilofacial, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Dhiancarlo Rocha Macedo

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Ana Carolina Andrade Florentino

Residência Multiprofissional e em Área Profissional de Saúde Atenção em Oncologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Cizelene do Carmo Faleiro Veloso Guedes

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

• Os autores declaram que não há conflito de interesse.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de discutir sobre o manejo preventivo e terapêutico da ORN. **Material e Métodos:** Para isso foi realizada buscas nas bases de dados: *Medical Literature Analysis* (PubMed / MEDLINE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A amostra final foi composta por 12 estudos publicados entre 2011-2015. **Resultados:** Esses estudos mostraram aspectos relacionados à prevenção e às diversas formas de tratamento da ORN, tais como oxigenoterapia hiperbárica, abordagem farmacológica e cirúrgica. **Conclusão:** Considera-se fundamental os cuidados odontológicos preventivos antes da radioterapia e o desenvolvimento de estudos controle, randomizados, que tenham como objetivo avaliar qual a terapêutica mais eficaz no tratamento da ORN.

Palavras-chave: osteorradionecrose; terapêutica; prevenção; maxilares.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to perform an integrative review of the literature with intent to discuss the preventive and therapeutic management of ORN. **Material and Methods:** For this search was conducted in the databases: *Medical Literature Analysis* (PubMed / MEDLINE) and *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). The sample consisted of 12 studies published between 2011-2015. **Results:** Studies have shown aspects related to prevention, treatment of ORN with hyperbaric oxygen therapy to pharmacological treatment of ORN and surgical treatment. **Conclusion:** It is considered essential preventive dental care before radiotherapy and development control, randomized studies that aim to assess the most effective therapy in the treatment of ORN.

Keywords: osteoradionecrosis; therapy; prevention; jaws.

Introdução

As neoplasias malignas que acometem a região de cabeça e pescoço são compreendidas pelos seguintes sítios anatómicos: cavidade oral, faringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe e glândulas salivares. Em 2012, foram estimados cerca de 300 mil novos casos dessas neoplasias no mundo. No Brasil, em 2016, foram estimados 15.490 casos novos de câncer oral.¹

O tratamento antineoplásico desses tumores consiste nas modalidades de cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia. A modalidade de tratamento escolhida ou suas associações irão depender da localização e do tipo do tumor, do estadiamento e da condição de saúde do indivíduo.² A radioterapia (RT) é uma modalidade de tratamento eficaz, loco-regional, que provoca alterações visíveis nos tecidos sadios adjacentes às áreas irradiadas que tem um papel fundamental no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. As doses de radiação empregadas para o tratamento desses tumores podem chegar a 7.000 cGy, podendo levar a alterações nos tecidos adjacentes, que são classificadas como injúrias agudas e tardias.²

Dentre as injúrias agudas produzidas pela RT destacam-se: mucosite, disgeusia, xerostomia e descamação da pele. E as injúrias tardias que são mais prováveis de acontecer são: ulceração da mucosa, lesões vasculares, atrofia dos tecidos, perda ou mudança do paladar, fibrose, edema, necrose dos tecidos moles, perda de dentes, diminuição do fluxo salivar, osteorradionecrose (ORN) e cárie de radiação.³

Dentre as complicações supracitadas a ORN é uma das mais graves sendo definida como uma exposição óssea através de uma abertura na pele ou mucosa, persistindo como uma ferida que não se cura por três meses ou mais.^{4,5} Na literatura, existe uma oscilação da frequência da ORN de 1% a 40% de casos, a mesma acomete sete vezes mais a mandíbula quando comparado com o osso maxilar, isso ocorre, devido à alta densidade óssea e menor vascularização desse osso.⁶ A prevenção da ORN é fundamental, sendo indicado, antes da RT, exodontia ou restauração dos dentes comprometidos, com o intuito de eliminar focos de infecção.⁷

O tratamento da ORN, ainda, é um desafio para o clínico. Atualmente, parece consenso que a ORN deve ser manipulada, inicialmente, de maneira conservadora, por debridamento e limpeza das feridas cirúrgicas com soluções antimicrobianas, por antibioticoterapia e por sequestrectomia.⁸ Técnicas alternativas de tratamento para a ORN têm sido estudadas, uma vez que seu tratamento é extremamente difícil e de resultados imprevisíveis.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de descrever sobre as terapias existentes para o manejo da ORN e sobre sua prevenção.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com o intuito de desenvolver o estudo. Esta permite reunir e sintetizar estudos publicados sobre determinado assunto, formulando assim a síntese do problema.⁹

Para realização desta revisão integrativa da literatura foram utilizadas as seis etapas propostas por Whittemore:⁹ 1) identificação da hipótese ou questão norteadora; 2) seleção da amostragem; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos; 5) discussão e interpretação dos resultados; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento.

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: o que tem sido investigado no meio científico sobre os métodos de intervenções terapêuticas utilizadas para o tratamento da ORN e as medidas necessárias para a sua prevenção?

No que tange ao levantamento bibliográfico foram realizadas consultas nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Literature Analysis* (PubMed/MEDLINE), com os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, disponíveis online, nos idiomas: português, inglês e espanhol, e que tenham como ênfase a prevenção e o tratamento da ORN. Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram: os artigos publicados antes do ano de 2011, revisão de literatura, pesquisas realizadas em animais e relatos de casos.

Os termos utilizados para a busca segundo os descritores em Ciência da Saúde (DeCs) e *Medical Subject Headings* (MeSH) foram: terapia (*therapy*), prevenção e controle (*prevention and control*), maxilares (*jaw*), osteorradionecrose (*osteoradionecrosis*).

Após realizar a busca, foram encontrados 249 artigos, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, lendo o resumo destes estudos, foram incluídos para análise apenas 12 artigos. Na perspectiva de sumarizar e organizar as informações utilizou-se o instrumento validado por Ursi.¹⁰ Os dados foram categorizados e discutidos segundo os objetivos da revisão integrativa.

Resultados

A partir da coleta de informações, utilizando o instrumento acima referido, foi realizada a caracterização, análise e síntese integrativa dos estudos. Foram incluídos 12 artigos para análise, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desta revisão.

Na tabela 1, estão apresentados os cruzamentos dos descritores e resultados, obedecendo à utilização dos descritores apropriados às bases de dados. As publicações selecionadas foram enumeradas como mostrado na tabela 2, o qual caracteriza os estudos desta revisão. O período de publicação dos artigos foi de 2011 a 2015, como estabelecido nos critérios de inclusão. Em relação à área profissional dos pesquisadores, os estudos E1, E2, E3, E5, E8, E11 são da medicina e E6, E7, E9, E10 e E12 da Odontologia. As publicações ocorreram em vários países, não houve nenhuma publicação nacional, sendo: 33% artigos da França, 25% dos Estados Unidos e 42% correspondente à Índia, Coreia, Reino Unido, Canadá e Austrália.

Quanto ao idioma, todos os artigos foram publicados em inglês, ainda que tenham sido estabelecidos como critério para a busca, artigos publicados também nos idiomas português e espanhol.

Em relação ao delineamento dos estudos que compõem a amostra desta revisão, foram incluídos 7 estudos retrospectivos (E1, E2, E3, E5, E6, E7, E9), 1 estudo de fase II (E4), 2 estudos prospectivos (E8, E10), 1 estudo controle duplo-cego (E12), e 1 estudo retrospectivo exploratório (E11). Quanto aos objetivos, em geral, estabelecidos pelos autores dos estudos, observa-se descrição clara e de fácil entendimento.

Os participantes da pesquisa foram diagnosticados e tratados de câncer em diversas localizações sendo elas: orofaringe (113 casos), tumor primário oculto (metástase cervical – 8 casos), mucosa oral (132 casos), fossa infratemporal (1 caso), laringe (37 casos), nasofaringe (7 casos) e 9 casos foram descritos como outras regiões.

Também foi avaliado o tempo decorrido entre o término do tratamento de radioterapia e o desenvolvimento de ORN variando de 2 meses a 75 meses nos estudos: E1, E4, E5 e E6. A dose total de RT nos pacientes que desenvolveram ORN também foi analisada, nos estudos E1, E4 e E5, variando de 45 a 75 Gy. Em todos os estudos os pacientes que foram incluídos já tinham recebido algum tipo de tratamento para ORN. Quanto à classificação da osteorradionecrose, existem várias escalas, as utilizadas nos estudos incluídos nessa revisão, são apresentados na tabela 3.

Por fim, os estudos foram agrupados de acordo com os temas em quatro categorias: Tema I – Prevenção da Osteorradionecrose; Tema II - Tratamento da ORN com oxigenação hiperbárica (HBO); Tema III - Tratamento farmacológico da ORN e Tema IV – Intervenção cirúrgica na ORN.

Os estudos que abordaram sobre os métodos de prevenção da ORN foram o E10, E11, E12 e o E8. O E10 avaliou a adesão dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço na utilização de moldeiras personalizadas para aplicação do flúor. O E11 foi realizado para analisar a precisão do Dental Maps, uma ferramenta de segmentação automática que permite estimar a dose de radioterapia recebida por cada dente e osso subjacente com intuito de orientar o planejamento odontológico em pacientes que realizaram ou irão realizar RT para tumores de cabeça e pescoço. Já o E12 avaliou se o plasma rico em plaquetas (PRP) usado em extração dentária, antes da RT ajudaria a prevenir a ORN. O E8 abordou sobre o tratamento com HBO de lesões crônicas provocadas pela RT e também analisou os casos em que a HBO é utilizada em pacientes que realizaram RT e necessitavam de extrações dentárias ou outros procedimentos cirúrgicos nos maxilares.

As publicações que referiram ao tratamento da ORN em maxilares com HBO foram E2, E3 e E8. Nos estudos E2 e E8 foi avaliada a eficácia da HBO na cura completa da ferida enquanto que o E3 teve como objetivo comparar pacientes que realizaram ressecção e reconstrução mandibular em dois grupos: pacientes que realizaram HBO prévia e aqueles que não realizaram HBO prévia.

Em relação à terapêutica medicamentosa da ORN, os estudos incluídos nesta revisão que avaliaram sua eficácia foram os E1, E4 e E6. As publicações E1 e E4 avaliaram a eficácia do PENTOCLO: associação da pentoxifilina (PTX), tocoferol e clodronato e o E6 não incluiu clodronato por relutância devido à experiência com osteonecrose associada ao bifosfonato.

Quanto ao tratamento cirúrgico da ORN, os estudos E5, E7 e E9 abordaram esse procedimento. No E5, a abordagem cirúrgica adotada foi a reconstrução mandibular com retalho livre fibular realizado em 7 pacientes, com sucesso em todos. O E7 abordou a experiência do tratamento da ORN na instituição. Sendo que os pacientes com estágio 2 foram submetidos a ressecções mandibulares e reconstrução com retalho livre. Os pacientes com estágio 3 foram submetidos a mandibulectomias mais extensas e reconstrução com retalho livre. O E9 avaliou se a adição de proteína morfogenética óssea recombinante (rhBMP-2) melhora a união do osso transferido com osso receptor em pacientes com ORN.

As tabelas 4, 5, 6 e 7 trazem as informações sobre intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores divididos de acordo com a categorização dos estudos incluídos.

Tabela 1. Resultados dos cruzamentos realizados nas bases de dados, dos estudos excluídos e incluídos para a revisão

Base de Dados	Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e termos do Medical Subject Headings (MESH)	Resultados dos cruzamentos	Estudos Excluídos	Estudos Excluídos por Repetição	Estudos Incluídos na Revisão
PUBMED	Osteorradionecrosis AND Therapy AND Jaw	116	107	0	9
	Osteorradionecrosis AND Prevention & Control AND Jaw	22	19	0	3
BVS	Osteorradionecrosis AND Therapy AND Jaw	86	86	20	0
	Osteorradionecrosis AND Prevention & Control AND Jaw	25	25	5	0
Total da Pesquisa		249	237	25	12

Tabela 2. Caracterização dos estudos selecionados na revisão

Identificação dos artigos Título dos Artigos	Periódico	Autores	País/Ano
E11 - DENTALMAPS: automatic dental delineation for radiotherapy planning in head-and-neck cancer. ²⁰	Head-and-Neck Cancer	Thariat J, <i>et al.</i>	França/2011
E4 - Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (pentoclo): a phase II trial. ¹³	International Journal of Radiation Oncology	Delanian S, <i>et al.</i>	França/2011
E3 - Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. ¹²	Head & Neck	Nolen D, <i>et al.</i>	EUA/2012
E6 - Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. ¹⁵	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Mcleod NMH, <i>et al.</i>	Reino Unido/2012
E8 - Prospective Assessment of Outcomes in 411 patients treated with Hyperbaric Oxygen for Chronic Radiation Tissue Injury. 17 patients Treated With Hyperbaric Oxygen Chronic Radiation Tissue Injury. ¹⁷	Cancer	Hampson NB, <i>et al.</i>	EUA/2012
E9 - Use of Recombinant Bone Morphogenetic Protein 2 in Free Flap Reconstruction for Osteonecrosis of the Mandible. ¹⁸	Journal Oral Maxillofacial Surgeons	Sweeny L, <i>et al.</i>	EUA/2012
E10 - Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. ¹⁹	Support Care Cancer	Thariat J, <i>et al.</i>	França/2012
E12 - Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. ²¹	International Journal Oral Maxillofacial Surgeons	Batstone MD, <i>et al.</i>	Austrália/2012
E2 - A Retrospective Study of Outcomes in Subjects of Head and Neck Cancer Treated with Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation Induced Osteoradionecrosis of Mandible at a Tertiary Care Centre: An Indian Experience. ¹¹	Indian Journal Otolaryngology Head Neck Surgeon	Gupta P, <i>et al.</i>	Índia/2013
E7 - Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. ¹⁶	Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery	Gevorgyan A, <i>et al.</i>	Canadá/2013
E1 - Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. ⁵	European Annals of Otorhinolaryngology	Robard L, <i>et al.</i>	França/2014
E5 - Reconstruction with fibular osteocutaneous free flap in patients with mandibular osteoradionecrosis. ¹⁴	Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery	Kim MG, <i>et al.</i>	Coreia/2015

Tabela 3. Classificação da ORN segundo vários autores

Grau	Descrição
Marx's^{11,16}	
Estágio I	Casos iniciais de OR, que respondem a 30 sessões de HBO.
Estágio II	Casos que não respondem a HBO e/ou sequestrectomia.
Estágio III	Casos que falham a terapia com 60 sessões de HBO e sequestrectomia ou apresentação inicial com fratura patológica, fístula orocutânea ou evidência radiográfica de reabsorção na borda inferior.
Epstein^{13,15}	
Estágio I	Resolvida (com ou sem fratura)
Estágio II	Persistente/ crônica (com ou sem fratura)
Estágio III	Aguda/ progressiva (com ou sem fratura)
Marx e Myers⁵	
Estágio I	Exposição óssea inferior a 2mm com ou sem dor e com sinais radiográficos de desmineralização óssea difusa.
Estágio II	Mais de 2mm de exposição óssea.
Estágio III	Fratura patológica, fístula, ou lesão acometendo a borda inferior da mandíbula.

Tabela 4. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam a prevenção da ORN

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
Tema I - Prevenção da ORN		
Aplicação de um questionário de 15 itens preenchido pelo médico durante as visitas e um de 5 itens preenchido pelos pacientes.	Dos 115 pacientes dentados, 84 (73%) utilizavam a moldeira personalizada, sendo que foi usada por mais de 6 meses em 45 dos 84 pacientes. ORN desenvolveu em 12 pacientes.	Acompanhamento do paciente pelo cirurgião-dentista, radioterapeuta e cirurgiões de cabeça e pescoço.
Propor um quadro de segmentação multiatlas automático das estruturas dentárias, chamado Dentatmaps. Inicialmente foram delineadas manualmente as estruturas dentárias de 21 Tomografias Computadorizadas e foram comparadas com o método automático baseado no multiatlas.	O tamanho e a posição dos dentes foram bem estimados pelo método de segmentação multiatlas automático. Os resultados mais precisos foram obtidos utilizando contornos automáticos com expansão de 1 mm.	Recomendam o uso de <i>Dental maps</i> para prever possíveis riscos de tratamento odontológico após RT. Validação do estudo por um prospectivo multicêntrico que está em andamento.
Realização de extrações profiláticas dos dentes posteriores da mandíbula. Randomizados no momento da cirurgia para receber o PRP do lado direito ou esquerdo da mandíbula.	Cinco pacientes de 22 desenvolveram ORN durante o acompanhamento de 5 anos. ORN desenvolveu em três lados tratados com PRP e em um lado controle, diferença não estatisticamente significativa.	Orientaram que devido o custo do tratamento não é um método eficaz de prevenção.

Tabela 5. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam o tratamento da ORN com HBO

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
Tema II – Tratamento da ORN com HBO		
Realizar HBO uma vez por dia numa câmara multiplace a uma pressão absoluta de 2,4 atmosferas, durante 90 min, seis dias por semana, até 30 sessões consecutivas.	A cura completa da ferida ocorreu em 48% (n = 16) dos casos, uma melhora acentuada foi observada em 18% (n = 6) casos, 24% (n = 8) casos tiveram ligeira melhora e 9% (n = 3) não apresentaram mudanças.	Recomendam novos estudos prospectivos, multicêntricos para estabelecer o papel da HBO e identificar grupos de pacientes que beneficiam desta terapia.
A intervenção realizada foi ressecção mandibular e reconstrução por retalho livre para ORN em dois grupos de pacientes, um grupo que realizou HBO prévia e o outro que não realizou HBO prévia.	50% dos pacientes que fizeram HBO prévia tiveram complicações pós-cirúrgicas comparado com 50% dos pacientes que não fizeram HBO. 38.5% de pacientes do grupo HBO prévia desenvolveram infecção pós-operatória enquanto 20% dos pacientes do grupo sem HBO prévia desenvolveram infecção pós-operatória.	Realização de novos estudos. Recomendam antibioticoterapia prolongada em pacientes que irão realizar reconstrução com retalho livre após falha da HBO.

:: CONTINUAÇÃO NA PÁGINA SEGUINTE ::

Tabela 5. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam o tratamento da ORN com HBO

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
Tema II – Tratamento da ORN com HBO		
O tratamento realizado foi HBO. Cada tratamento HBO compreende aproximadamente 2 horas de pressurização com pressão atmosférica de 2,36 com 90 minutos de respiração de oxigênio 100% em pressão máxima, sendo 40 sessões. Pacientes que receberam tratamento antes de extrações dentárias recebem 20 sessões pré-operatórias e 10 pós-operatórias, ou para aqueles com ORN estabelecidos 30 pré-operatórias e 10 tratamentos pós-operatórias.	Os resultados foram positivos para o tratamento com HBO: 94% dos pacientes com osteorradionecrose da mandíbula tiveram cura completa (n = 43) e 100% de pacientes que foram tratados em conjunto com a cirurgia oral em uma mandíbula previamente irradiada não desenvolveram ORN (n = 166).	Realização da HBO para as seis condições avaliadas.

Tabela 6. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam o tratamento farmacológico da ORN

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
Tema III – Tratamento Farmacológico da ORN		
A intervenção avaliada foi o protocolo PENTOCLO. A primeira fase do tratamento, com uma duração de 4 a 6 semanas: 2 g de amoxicilina-ácido clavulânico, 1 g de ciprofloxacina, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona e 20 mg de omeprazol, diariamente. A segunda fase: dose diária de 800 mg de pentoxifilina (PTX), 1 g de tocoferol, 1600 mg de clodronato 5 dias por semana, de segunda a sexta-feira e 20 mg de prednisona 2 dias por semana, no sábado e domingo.	Boa adesão ao tratamento; Segurança foi aceitável com quatro pacientes apresentando toxicidade mínima exigindo a redução da dose. 16 (59%) dos 27 pacientes foram clinicamente curados após uma média de 110 dias. Uso de analgésicos: em três meses nenhuma mudança; em seis meses, 9 (53%) dos 17 pacientes já não necessitavam de analgésicos. E com doze meses, quatro (57%) dos sete pacientes não precisavam de analgésicos.	Tratamento odontológico preventivo é fundamental, baseado na implementação de uma boa higiene oral. Necessidade de estudo controle, prospectivo.
Um mês antes da inclusão todos os pacientes receberam quatro semanas diárias de tratamento com 20 mg de prednisona, 2 g de amoxicilina-ácido clavulânico, 1 g ciprofloxacina e 50 mg de fluconazol. A segunda fase foi administrada: uma combinação diária de duas vezes por dia 400 mg PTX, 500 UI de vitamina E e uma vez por dia 1.600 mg de clodronato de segunda a sexta-feira, alternando com 20 mg de prednisona e 1000 mg ciprofloxacina no fim de semana.	Segurança em curto prazo foi satisfatória e em longo prazo foi excelente sem necessidade de interromper medicação por causa de graves efeitos adversos. 39 de 54 pacientes tiveram recuperação completa. Regressão do osso exposto foi eficaz ao longo de vários meses, variando de 9 a 16 meses. Avaliações regulares de radiografias e tomografias computadorizadas mostraram lento, mas gradual melhoria, com o osso mais homogêneo.	Necessidade de realização de mais ensaios clínicos randomizados.
O tratamento consistiu de pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia e tocoferol 1000 UI uma vez ao dia.	Um paciente interrompeu o tratamento devido o desenvolvimento de efeitos colaterais da pentoxifilina; três relataram dificuldade em engolir o comprimido. A classificação Epstein melhorou em cinco de doze pacientes, manteve-se inalterada em cinco, e tornou-se pior em dois.	Necessidade de estudo prospectivo com uma amostra maior. Pode ser necessário acrescentar o clodronato, no tratamento de ORN mais graves.

Tabela 7. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam o tratamento cirúrgico da ORN

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
Tema IV – Tratamento cirúrgico da ORN		
A intervenção realizada foi ressecção mandibular e reconstrução por retalho livre fibular para ORN.	O transplante de tecidos foi bem sucedido em todos os pacientes e a melhoria na abertura bucal foi de 100%. Satisfação geral do paciente foi elevada.	Reconstrução da mandíbula com retalho da fíbula é um método estável, é necessário manter acompanhamento em longo prazo.
Os tratamentos avaliados foram HBO e cirurgia para tratamento da ORN.	HBO foi utilizado em 57,1% dos pacientes como adjuvante para o debridamento cirúrgico, no entanto, em vários casos, este tratamento não foi suficiente para controlar a doença. Pacientes com estágio 2 da doença receberam ressecções segmentares ou reconstruções com transferência de tecidos livres, enquanto os pacientes com estágio 3 da doença foram submetidos a mandibulectomias mais extensas e transferências de tecido mole.	Recomendam para os casos iniciais de ORN uma abordagem conservadora com cuidados locais e para os estágios mais avançados ressecções radicais com reconstrução com tecido vascularizado.

:: CONTINUAÇÃO NA PÁGINA SEGUINTE ::



Tabela 7. Apresentação da intervenção proposta, desfecho e recomendações dos autores dos estudos que abordam o tratamento cirúrgico da ORN

Intervenção proposta	Desfecho	Recomendações
<p>Tema IV – Tratamento cirúrgico da ORN</p> <p>Pacientes que necessitam de reconstrução definitiva após a falha do manejo conservador foram incluídos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, os quais eram diferenciados pelo uso de rhBMP-2 durante a reconstrução.</p>	<p>O desenvolvimento de má união foi semelhante nos dois grupos (13% para o grupo rhBMP-2 e 11% para o grupo não-rhBMP-2). As complicações infecciosas foram semelhantes entre os grupos (25% no grupo rhBMP-2 e 56% no grupo não-rhBMP-2 P= 0,33).</p>	<p>Necessidade de novas investigações para esclarecer se o uso de rhBMP-2 fornece benefícios.</p>

Discussão

A radioterapia é uma modalidade de tratamento essencial para o câncer de cabeça e pescoço, pode ser utilizada isolada e como terapia adjuvante.¹⁴ A ORN dos maxilares é uma complicação grave da RT de cabeça e pescoço, sendo mais frequente na mandíbula.¹⁴ Nos estudos incluídos nessa revisão 100% dos casos de ORN acometeram o referido osso.

A prevenção da ORN é essencial na tentativa de diminuir sua incidência e prevalência, com isso o cirurgião-dentista tem um papel fundamental na equipe oncológica. Nas publicações incluídas na revisão, foi mostrada a importância do uso do flúor e do *Dental Maps* para planejamento de tratamento odontológico pré e pós-radioterapia.^{19,20} No E10 a adesão dos pacientes ao uso de moldes personalizadas foi pobre, 12 pacientes desenvolveram ORN e o estudo mostrou que o acompanhamento do paciente melhora essa adesão. O E11 mostrou que o *Dental Maps* seria uma importante ferramenta para o planejamento odontológico em pacientes pré e pós-radioterapia uma vez que ele é capaz de estimar a dose para cada dente e osso subjacente. Enquanto isso, o E12 mostrou que não teve diferença estatisticamente significativa entre o lado com PRP e o lado sem PRP, não sendo um método custo eficaz de prevenção. O E8 abordou sobre o tratamento com HBO de lesões crônicas provocadas pela RT e também analisou os casos em que a HBO é utilizada em pacientes que realizaram RT e necessitavam de extrações dentárias ou outros procedimentos cirúrgicos sendo que nenhum evoluiu com ORN após os procedimentos. Com isso o cirurgião-dentista deve realizar um planejamento minucioso antes do paciente iniciar a radioterapia e nessa fase deve-se extrair dentes com moderada a avançada doença periodontal, lesões periapicais extensas, cárie dentária extensa, dentes parcialmente erupcionados, dentes impactados e raízes residuais não cobertas por osso. E deve-se ter um intervalo de 14 a 21 dias entre a extração do dente e o início da RT.²³

Existem na literatura diversas modalidades de tratamento da ORN, no entanto sua resolução ainda é desafiadora.¹⁴ O tratamento conservador consiste em higiene oral otimizada, administração de antibióticos, HBO e desbridamento.^{5,14,16} Em relação aos cuidados locais, nenhum dos artigos selecionados especificou como esses cuidados foram realizados. Na literatura essa abordagem é diversa, com utilização de digluconato de clorexidina e iodopovidona para limpeza das feridas.³

O tratamento da ORN com HBO é considerado eficaz, no entanto, ainda há debates sobre sua acurácia.³ O intuito do uso do HBO é aumentar a oxigenação dos tecidos, revascularizando o osso irradiado, o que provoca melhora da densidade celular de fibroblastos e ajuda no controle de infecções por bactérias anaeróbias.¹¹ Nos estudos incluídos nessa revisão, fica clara essa controvérsia, no estudo E7 em vários pacientes que receberam HBO, essa terapia não foi suficiente para o controle da doença (o estudo não informa a quantidade) e no estudo E3 as infecções operatórias foram maiores naqueles pacientes que receberam HBO previamente. Enquanto que nos estudos E2 e E8 a terapia obteve resultados positivos, sendo que no E2, 16 dos 33 pacientes tiveram cura completa da ORN e 70% dos casos tiveram uma redução significativa da dor e no E8 obteve resolução completa de 73% dos casos.

Conforme Jacobson,²⁴ a HBO sozinha no tratamento da ORN avançada tem mínimo ou nenhum benefício. Um estudo controle realizado por Annane,²⁵ duplo-cego, não mostrou nenhum benefício da HBO sobre o placebo. Uma revisão Cochrane mostrou que há benefício da HBO em relação ao fechamento da ferida na mucosa e prevenção de deiscência de feridas, mas concluiu que são necessários estudos de melhores níveis de evidência.²²

O tratamento farmacológico com PTX associada ao tocoferol usado com ou sem clodronato é um novo manejo para a ORN.²² A PTX é utilizada no tratamento de doenças vasculares oclusivas e melhora a microcirculação e a oxigenação tecidual e tem propriedades imunomodulatórias.¹⁵ O tocoferol é um composto de fenol metilado que atua como antioxidante, eliminando as espécies reativas de oxigênio.¹⁵ O clodronato é da classe dos bifosfonatos e possui características específicas, é o único bisfosfonato nãoangiogênico e possui propriedades de estimulação de osteoblastos. Os efeitos inibitórios sobre os osteoclastos é 1000 vezes inferior aos outros bisfosfonatos e a concentração utilizada no tratamento da ORN é menor que em outras indicações.⁵

As publicações E1 e E4 avaliaram a eficácia do PENTOCLO: associação da pentoxifilina (PTX), tocoferol e clodronato e o E6 não incluiu clodronato por relutância devido à experiência com osteonecrose associada ao bifosfonato. No entanto, as

publicações E1 e E4 obtiveram melhores resultados que a E6 com isso os autores sugerem que a adição do clodronato pode ser necessária nos casos de ORN progressiva e afirmam a necessidade de estudos prospectivos com uma amostra maior. Os estudos E4 e o E6 utilizaram o mesmo sistema de classificação Epstein, no E4 todos os pacientes eram estágio III (ORN refratária) e no E6 a maioria dos pacientes era estágio II, apesar disso o E6 teve melhores resultados o que sugere a adição do clodronato.

O manejo cirúrgico da ORN é necessário quando o tratamento conservador não é bem-sucedido, na fase III da doença, em casos de fratura patológica e envolvimento da borda inferior da mandíbula. A cirurgia consiste na ressecção do osso necrótico e de tecidos moles, e reconstrução primária.⁸ Após a ressecção, opções de reconstrução incluem transferência microvascular livre de tecido ósseo ou osteocutâneo de uma variedade de locais, incluindo a fíbula, escápula, e crista íliaca. Nessa revisão foi encontrado um total de 97 casos de reconstrução de retalho livre, sendo que 75 destes casos foram retalho fibular. A reconstrução com retalhos da fíbula osteocutâneo é o retalho livre mais comumente usado para a reconstrução mandibular em ORN.⁸

Conclusão

A ORN é uma complicação grave da radioterapia de tumores de cabeça e pescoço. O manejo da ORN é complexo e ainda não existe uma abordagem terapêutica padronizada. No entanto, pode ser prevenida e existe na literatura protocolos que possibilitam a redução da incidência da ORN por meio de cuidados no período pré, trans e pós-radioterapia. A partir dessa revisão, fica clara a necessidade de mais estudos controles, randomizados, que tenham como objetivo avaliar qual a terapêutica mais eficaz no tratamento da ORN.

Referências ::

1. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>
2. Grimaldi N, Sarmento V, Provedel L, Almeida D, Cunha S. Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteoradionecrose: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005;51(4):319-24.
3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400-22.
4. Marx R. Osteoradionecrosis: a new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283-8
5. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(6):333-8
6. Rothwell BR. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *J Am Dent Assoc.* 1987;114 (3):316-22.
7. CuriMM, Dib LL, Landman G, Mangini C. Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer: incidence and clinical significance. *Oral Oncol.* 2000;36 (3):294.
8. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23:455-64.
9. Whittemore R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. *Nurs Res.* 2005;54(1):56-62.
10. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [tese doutorado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP; 2005.
11. Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, Manocha S, Aggarwal S, Verma S. A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(Suppl 1):140-3.
12. Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM, et al. Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head Neck.* 2014;36(12):1701-4.
13. Delanian S, Chatel C, Porcher R. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a Pentoxifylline- Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-9.
14. Kim MG, Lee ST, Park JY, Choi SW. Reconstruction with fibular osteocutaneous free flap in patients with mandibular osteoradionecrosis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2015;37(1):7.
15. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(1):41-4.
16. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:46.
17. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012;118(15):3860-8.
18. Sweeny L, Lancaster WP, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Louis PJ, et al. Use of recombinant bone morphogenetic protein 2 in free flap reconstruction for osteonecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(8):1991-6.
19. Thariat J, Ramus L, Darcourt V, Marcy PY, Guevara N, Odin G, et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(8):1811-4.
20. Thariat J, Ramus L, Maingon P, Odin G, Gregoire V, Darcourt V, et al. Dental maps: automatic dental delineation for radiotherapy planning in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1858-65.
21. Batstone MD, Cosson J, Marquart L, Acton C. Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(1):2-4.
22. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J.* 2014;59(1):20-8.
23. Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncol* 2010;6:475-9.
24. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46:795-801.
25. Annane D. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN 96 study group. *J Clin Oncol.* 2004;22:4893-900.

Recebido em: 17/05/2016 / Aprovado em: 01/06/2016

Edielly Fernanda David

Rua Maria Gonzaga, 919 - Bairro Cinquentenário

Pirapora/MG, Brasil - CEP: 39270-000

E-mail: ediellyfernandad@yahoo.com.br