

# Fatores de risco associados à osteorradição dos maxilares em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe

Risk factors associated with osteoradionecrosis of the mandible in patients with cancer of oral cavity and oropharynx

Camila Ferreira MARCONDES<sup>a</sup>, João Victor Soares RODRIGUES<sup>b</sup>,

Elizangela Cruvinel ZUZA<sup>c</sup>, Helio Massaiochi TANIMOTO<sup>d,e</sup>, Eliane Marçon BARROSO<sup>e\*</sup>

<sup>a</sup>UNIFEB – Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Barretos, SP, Brasil

<sup>b</sup>UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil

<sup>c</sup>UFU – Departamento de Periodontia e Implantodontia. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, MG, Brasil

<sup>d</sup>Hospital de Câncer de Barretos, Departamento de Odontologia, Barretos, SP, Brasil

<sup>e</sup>UNIFEB – Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Faculdade de Odontologia, Departamento de Odontologia, Barretos, SP, Brasil

**Como citar:** Marcondes CF, Rodrigues JVS, Zuza EC, Tanimoto HM, Barroso EM. Fatores de risco associados à osteorradição dos maxilares em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe. Rev Odontol UNESP. 2022;51:e20220037. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.03722>

## Resumo

**Introdução:** A osteorradição dos maxilares (ORN) é uma conhecida complicação relacionada à radioterapia, tendo grande impacto e podendo acometer indivíduos submetidos a radioterapia para tratamento de câncer da cavidade oral associado a uma condição dental desfavorável. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar e determinar a influência de fatores sociodemográficos e clínicos associados à ORN em indivíduos com câncer de cavidade oral e orofaringe submetidos a radioterapia atendidos no Departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Barretos entre os anos de 2007-2017. **Material e método:** Trata-se de um estudo caso-controle com coleta de dados retrospectivos em prontuários. **Resultado:** Os dados coletados correspondem a 83 prontuários selecionados, sendo 31 correspondentes ao grupo caso e 52 correspondentes ao grupo controle. Evidenciou-se uma média (desvio padrão) de idade para indivíduos dos grupos caso e controle de 65,44 (7,49) e 65,02 (10,08), respectivamente. Em ambos os grupos houve predominância do sexo masculino. A média (desvio padrão) do intervalo entre a última sessão de radioterapia e a data do diagnóstico de ORN foi de 26,42 (27,51) meses. A presença de doença periodontal no diagnóstico [OR=6,253; (IC95%1,25-31,12; p=0,025)] e exodontia [OR= 6,148; (IC95%) 1,14-26,23; p= 0,014] após radioterapia resultou em uma maior chance de desenvolver a ORN. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos, conclui-se que os principais fatores de risco para desenvolvimento da ORN em indivíduos com câncer de cavidade oral e orofaringe são exodontia após radioterapia e presença de periodontite no diagnóstico.

**Descritores:** Osteorradição; neoplasia de cabeça e pescoço; radioterapia.

## Abstract

**Introduction:** Osteoradionecrosis of the mandible (ORN) is a well-known complication related to radiotherapy that can affect patients undergoing radiotherapy to treat oral cavity cancer associated with an unfavorable dental condition. **Objective:** This study aimed to assess and determine the influence of sociodemographic and clinical factors associated with osteoradionecrosis on patients with cancer of oral cavity and oropharynx undergoing radiotherapy treated at the Department of Dentistry of the Barretos Cancer Hospital between 2007- 2017. **Materials and method:** This is a case-control study with retrospective data collection from medical records. **Result:** The data were collected from 83 medical records, 31 corresponding to the case group and 52 corresponding to the control group. The patients in the case and control groups were aged in average (standard deviation) 65.44 (7.49) and 65.02 (10.08) years,



respectively. Both groups had a predominance of male individuals. The mean (standard deviation) interval between the last radiotherapy session and the date of osteoradionecrosis diagnosis was 26.42 (27.51) months. The presence of periodontal disease at diagnosis [OR = 6,253; (95% CI 1.25-31.12; p = 0.025)] and tooth extraction [OR = 6.148; (95% CI) 1.14-26.23; p = 0.014] after radiotherapy resulted in greater chances of developing osteoradionecrosis. **Conclusion:** Based on our results, extraction after radiotherapy and the presence of periodontitis in the diagnosis of patients with cancer of oral cavity and oropharynx are the main risk factors for the development of osteoradionecrosis.

**Descriptors:** Osteoradionecrosis; head and neck neoplasia; radiotherapy.

## INTRODUÇÃO

Estima-se que no mundo, para o ano de 2018, houve cerca de 17,0 milhões de novos casos de câncer e 9,5 milhões de mortes relacionadas à doença<sup>1</sup>. No Brasil, segundo as estimativas do INCA, são previstos para o triênio 2020-2022 625 mil novos casos de câncer, sendo que entre as mulheres, os mais prevalentes são aqueles localizados na mama, cólon e reto, colo de útero e pulmão, já entre os homens, próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral<sup>2</sup>.

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) incluem tumores que afetam lábios, cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais, glândula tireoide e glândulas salivares<sup>3</sup>. No Brasil, um estudo que avaliou o perfil epidemiológico de indivíduos com CCP demonstrou que entre os sítios mais incidentes estão aqueles localizados na cavidade oral, laringe, orofaringe e hipofaringe<sup>4</sup>.

Para os indivíduos diagnosticados com câncer, as opções terapêuticas mais comuns incluem radioterapia, cirurgia e/ou quimioterapia. Os tratamentos e/ou a doença podem estar associados a alterações orais importantes que pioram a qualidade de vida<sup>5</sup>, com destaque para a radioterapia de cabeça e pescoço, cujas complicações são mais marcantes<sup>6</sup>. Nesses indivíduos, tais alterações vêm sendo discutidas e relatadas com mais ênfase<sup>7</sup>.

O cuidado da saúde oral antes do início do tratamento é extremamente importante para atenuar o risco de complicações sistêmicas e orais associado à utilização de drogas quimioterápicas e radioterapia, como mucosite, osteoradionecrose dos maxilares (ORN), infecções orais, alterações dentais, desordens salivares, disgeusia e tendência a sangramento<sup>5,8,9</sup>.

Dentre as complicações relacionadas à radioterapia para o tratamento do CCP, a ORN dos maxilares é uma complicação conhecida e de grande impacto, acometendo cerca de 12% dos indivíduos submetidos a radioterapia para o tratamento de câncer da cavidade oral associado a uma condição dental desfavorável<sup>10</sup>. Uma revisão conduzida envolvendo 31 estudos realizados entre os anos de 1990 e 2008 demonstrou que a prevalência da ORN pode variar de acordo com tipo de tratamento para o CCP. A utilização da radioterapia convencional e de técnicas mais modernas, como IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) demonstrou que 7,4% e 5,2%, dos pacientes desenvolveram ORN, respectivamente. Além disso, para os indivíduos submetidos ao tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia, 6,8% desenvolveram ORN<sup>11</sup>.

A ORN é definida como o “osso irradiado que se torna desvitalizado e exposto através de pele ou mucosa que o recobre sem cura por mais de três meses e sem evidência de recorrência de câncer”<sup>12</sup>. Vários fatores têm sido associados ao maior risco de desenvolver ORN, tais como dose de radiação, presença de traumas, presença de doença periodontal, local do tumor, tipo de radiação e cirurgia óssea durante a ressecção do tumor<sup>13,14</sup>. A presença de periodontite apical antes da radioterapia e extrações dentárias pós-radioterapia têm sido consideradas fatores de risco independente para ORN. O local do tumor tem sido associado a uma maior incidência de ORN, sendo que para cavidade oral e orofaringe, comparativamente a outras regiões da cabeça e pescoço, o risco é maior<sup>13</sup>.

Um estudo retrospectivo avaliou a ocorrência da ORN e sua relação com extrações dentárias, identificando na amostra avaliada que 21% dos participantes desenvolveram ORN relacionada a

exodontias. Todos os participantes que foram submetidos a extrações dentárias pós-radioterapia e 50% dos que se submeteram a exodontias pré-tratamento radioterápico desenvolveram ORN. A maioria dos casos de ORN se desenvolveu dentre dois anos pós-radioterapia<sup>15</sup>.

Uma revisão sistemática da literatura evidenciou que o risco de ORN tem diminuído ao longo do tempo, associando-se à baixa incidência, a uma maior conscientização sobre higiene oral, a melhores tecnologias de radiação e à inclusão de sítios tumorais de baixo e alto risco e exclusão de indivíduos reirradiados na revisão<sup>16</sup>. Considerando que a ORN acomete ainda uma parcela considerável dos pacientes submetidos a radioterapia para tratamento do câncer de cabeça e pescoço, torna-se relevante compreender quais são os fatores de risco associados à incidência da doença. Este estudo tem como objetivo avaliar os fatores de risco associados à ORN em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe submetidos a radioterapia e atendidos no Departamento de Odontologia entre os anos de 2007 e 2017.

## MATERIAL E MÉTODO

### Dados da Amostra

Trata-se de um estudo observacional caso-controle com coleta de dados retrospectivos do período de 2007 a 2017. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 00996418.7.0000.5437).

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando um estudo Caso Controle para estimar a *odds ratio* (OR) para ORN de pacientes que foram submetidos a exodontia pós-radioterapia. Utilizaram-se os dados da proporção de indivíduos que realizaram extração pós-RT, 36,66% no grupo Caso (ORN) e 7,45% no Controle (Não ORN), resultando em  $OR = 7,19$ <sup>17</sup>. Além disso, assumiram-se um poder de 86%, um nível de significância de 5% e uma possível porcentagem de perda de informação de 10%, obtendo-se uma amostra de 83 participantes (31 para o grupo caso e 52 para grupo controle). Os participantes (caso/controle) foram pareados por idade e sítio anatômico do tumor. A amostra foi calculada utilizando o *software* GPower versão 3.0.10.

Os participantes enquadrados no estudo deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão no grupo Caso: pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe submetidos a tratamento de radioterapia, independentemente de gênero e com idade  $\geq 18$  anos que tivessem diagnóstico de ORN. Para o grupo Controle, os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: paciente com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe submetido a tratamento de radioterapia, independentemente de gênero e com idade  $\geq 18$  anos e sem diagnóstico de ORN. Os critérios de exclusão envolveram participantes (caso) sem informações relacionadas à ORN ou ausência de informações odontológicas no prontuário.

### Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários médicos junto ao SAME (Serviço de Arquivamento Médico). A seleção dos prontuários foi realizada aleatoriamente (casos e controles) a partir de uma listagem completa dos indivíduos admitidos no período determinado fornecida pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Os casos foram rastreados pelo código de tratamento da ORN. Os prontuários foram revisados pela pesquisadora e as informações coletadas em ficha específica utilizando o REDCap.

## Questionário de Características Sociodemográficas e Clínicas

O questionário de características sociodemográficas e clínicas foi utilizado para coletar informações retrospectivamente do prontuário do participante, tais como idade, gênero, escolaridade, raça, hábitos permanentes como tabagismo e etilismo. Além disso, foram fornecidas informações clínicas importantes, tais como estadiamento, localização do tumor e tipo de tratamento, a realização ou não de exodontia, dose radioterapia, sítio do tumor, tipo histológico, *status* dental (desdentado/dentado) e *status* doença periodontal na primeira visita ao Departamento de Odontologia.

## Análise Estatística

As variáveis sociodemográficas e clínicas foram descritas por meio sw estatística descritiva, tais como frequências e porcentagens, medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão e mínimo/máximo). O teste de Mann Whitney foi utilizado para as variáveis contínuas e para variáveis categóricas, o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher foi usado para comparar as proporções entre. Para controlar possíveis fatores de confusão, as variáveis que obtiveram valor de p menor que 0,2 nas análises simples foram ajustadas na análise de Regressão Logística Múltipla. Todos os dados foram analisados utilizando o programa estatístico IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), considerando um nível de significância de 5%.

## RESULTADO

Foram selecionados aleatoriamente 252 (100%) prontuários. Desse total, 169 (67%) foram excluídos por não preencherem algum dos critérios de inclusão. Foram coletados dados de 83 prontuários (33%), sendo 31 correspondentes ao grupo caso e 52 correspondentes ao grupo controle.

## Caracterização Sociodemográfica e Clínica

Em ambos os grupos, o tipo histológico do tumor predominante neste estudo foi carcinoma células escamosas (CCE). A Tabela 1 demonstra a análise univariada das características sociodemográficas. Evidenciou-se uma média (desvio padrão) de idade para indivíduos dos grupos caso e controle de 65,44 (7,49) e 65,02 (10,08), respectivamente. Em ambos os grupos, houve uma predominância do sexo masculino correspondente a 51,7% no grupo caso e 63,2% no grupo controle. Quanto à raça, a predominância tanto no grupo caso quanto no controle foi da raça branca (67,4% vs 78,2%). Em ambos os grupos, Com relação à variável de estado civil, houve predominância de indivíduos casados ou em união estável, 58,2% para o grupo caso e 41,8% para o grupo controle. Quanto ao nível de escolaridade, houve predominância de menos de 8 anos de estudo em ambos os grupos (73,3% vs 51,0%). Em relação aos hábitos, tais como tabagismo e etilismo, não houve divergências em ambos os grupos, sendo que 39,7% e 60,3% dos indivíduos do grupo caso e do grupo controle, respectivamente, eram tabagistas e 35,4% do grupo caso e 64,6% do grupo controle eram etilistas. Na avaliação das características sociodemográficas não houve diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Análise univariada das características sociodemográficas

Idade média (DP)	Caso		Controle		P Valor
	Média	DP	Média	DP	
	65,44	7,49	65,02	10,08	
	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>					
Feminino	3	42,9	4	57,1	1,00*
Masculino	28	36,8	48	63,2	
<b>Raça</b>					
Não Branco	10	50,0	10	50,0	0,296 <sup>o</sup>
Branco	21	35,6	8	64,4	
<b>Escolaridade</b>					
< 8 anos	22	73,3	26	51,0	0,162 <sup>o</sup>
≤ 8 > 11 anos	4	13,3	14	27,5	
≥ 11 anos	4	13,3	11	21,6	
<b>Estado Civil</b>					
Separado/Divorciado/Solteiro	8	28,6	20	71,4	0,337 <sup>o</sup>
Casado/União Estável	23	41,8	32	58,2	
<b>Tabagista</b>					
Nunca fumou	1	14,3	6	85,7	0,499*
Ex-tabagista	5	38,5	8	61,5	
Tabagista	25	39,7	38	60,3	
<b>Etilista</b>					
Nunca bebeu	4	28,6	10	71,4	0,491 <sup>o</sup>
Ex-etilista	10	47,6	11	52,4	
Etilista	17	35,4	31	64,6	

DP = Desvio Padrão. \* Teste Exato de Fischer. <sup>o</sup> Teste Qui quadrado. Valor de p <0.05.

Quanto à topografia do tumor, a Tabela 2 demonstra que houve predominância de orofaringe (35,0% grupo caso vs 65,0% grupo controle) em relação à cavidade oral (43,5% grupo caso vs 56,5% grupo controle). Observou-se que tanto no grupo caso quanto no controle, houve predominância de estadiamento clínico III e IV. Dentre os pacientes avaliados, a maioria se submeteu a radioterapia convencional 2D (35,1% caso vs 64,9% controle) com média (desvio padrão) de dosagem da radioterapia de 6504,52 (788,48) cGy para o grupo caso e 6660,08 (713,22) cGy para o grupo controle. Quanto ao estado da saúde bucal antes e durante o tratamento de câncer, em ambos os grupos os pacientes avaliados possuíam doença periodontal, sendo 48,3% para o grupo caso e 51,7% para o grupo controle (p=0,003). Em ambos os grupos, os pacientes realizaram a cirurgia de exodontia (39,2% grupo caso e 60,8% grupo controle). Quanto à realização de exodontia pós-radioterapia, observou-se dentre aqueles que tiveram diagnóstico de ORN, 10 (76,9%) pertenciam ao grupo caso e três (23,1%) ao grupo controle (p=0,004). A análise de regressão logística multivariável demonstrou que dois fatores são de relevância para o risco de diagnóstico de ORN. Pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe que possuem doença periodontal no diagnóstico submetidos a tratamento de radioterapia possuem 6,2 vezes maior chance de desenvolver a ORN que indivíduos não diagnosticados com doença periodontal [OR (IC95%) = 6,253 (1,25-31,12)]. A realização de exodontia pós-radioterapia implica um risco de OR (IC95%) = 6,148 (1,14-26,23) de desenvolver a ORN. Para o grupo caso, os graus de ORN predominantes foram 1 e 2. A análise dos intervalos de tempo entre a última sessão de radioterapia e a data do diagnóstico de ORN, observou-se uma média (com

desvio padrão) de 26,42 (27,51) meses. Quanto ao intervalo de tempo entre a data da exodontia e o diagnóstico de ORN, encontrou-se uma média (com desvio padrão) de 28,98 (27,83) meses.

**Tabela 2.** Análise de regressão logística univariada e multivariada para estimar as características clínicas associadas à ORN

	Univariada				p valor	Multivariada	
	Caso		Controle			OR (IC95%)	p valor <sup>b</sup>
	Média	DP	Média	DP			
<b>Dose de radioterapia (cGy)</b>	6.504,52	788,48	6.660,08	713,22	0,540 <sup>o</sup>	---	---
<b>Tempo entre a última sessão de radioterapia e data do diagnóstico (meses)</b>	26,42	27,51	---	---		---	---
<b>Tempo entre a data exodontia e data do diagnóstico</b>	28,98	27,83	---	---		---	---
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>			
<b>Estadiamento clínico</b>							
I/ II	3	37,5	5	62,5	1,00*	---	---
III/IV	27	38,6	43	61,4			
<b>Topografia Tumor</b>							
Cavidade Oral	10	43,5	13	56,5	0,613 <sup>o</sup>	---	---
Orofaringe	21	35,0	39	65,0			
<b>Quimioterapia</b>							
Não	5	35,7	9	64,3	1,00 <sup>o</sup>	---	---
Sim	26	37,7	43	62,3			
<b>Realização Cirurgia</b>							
Não	9	29,0	22	71,0	0,251 <sup>o</sup>	---	---
Sim	22	42,3	30	57,7			
<b>Tipo de Radioterapia</b>							
Convencional	20	35,1	37	64,9	1,00 <sup>o</sup>	---	---
IRMT	9	37,5	15	62,5			
<b>Doença Periodontal</b>							
Não	3	12,0	22	88,0	0,003	1	0,025
Sim	28	48,3	30	51,7		<b>6,253</b>	
						<b>(1,25-31,12)</b>	
<b>Exodontia</b>							
Não	2	22,2	7	77,8	0,473*	---	---
Sim	29	39,2	45	60,8		---	---
<b>Exodontia pós radioterapia</b>							
Não	19	31,1	42	68,9	0,004 <sup>o</sup>	1	0,014
Sim	10	76,9	3	23,1		<b>6,148</b>	
						<b>(1,14-26,23)</b>	
<b>Grau de ORN</b>							
1	12	38,7	---	---		---	---
2	13	41,9	---	---		---	---
3	5	16,1	---	---		---	---
4	1	3,2	---	---		---	---

\* Teste Exato de Fischer. <sup>o</sup> Teste Qui quadrado. Análise univariada teste Pearson's Chi-square and Mann-Whitney. Valor de p < 0.2. Análise de regressão logística multivariada. Valor de p < 0,05. Wald Test.

A Tabela 3 demonstra que a análise dos locais da exodontia e do diagnóstico de ORN no grupo caso, os quadrantes predominantes foram o III, com 45,5% dos casos, e o IV, com 52,6%.

**Tabela 3.** Local da exodontia e diagnóstico de ORN

Realização de exodontia		Quadrante da ORN								Total	
		I		II		III		IV		N	%
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Quadrante I	Não	1	12,5	0,0	0	4	50,0	3	37,5	8	100,0
	Sim	1	4,8	1	4,8	9	42,9	10	47,6	21	100,0
Quadrante II	Não	0	0,0	1	9,1	8	72,7	2	18,2	11	100,0
	Sim	2	11,1	0	0,0	5	27,8	11	61,1	18	100,0
Quadrante III	Não	0	0,0	1	14,3	3	42,9	3	42,9	7	100,0
	Sim	2	9,1	0	0,0	10	45,5	10	45,5	22	100,0
Quadrante IV	Não	1	10,0	1	10,0	5	50,0	3	30,0	10	100,0
	Sim	1	5,3	0	0,0	8	42,1	10	52,6	19	100,0

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados os fatores associados à osteorradionecrose (ORN) em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe submetidos a radioterapia e tratados no período de 2007 a 2017 em um centro de referência em oncologia no Brasil. Identificaram-se fatores clínicos preditores associados à possibilidade de desenvolver a ORN, com destaque para a presença de doença periodontal no diagnóstico e exodontia após a radioterapia. Poucos estudos têm sido conduzidos no Brasil para avaliar os possíveis fatores preditores de ORN em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe. Ao nosso conhecimento, até então, no mencionado centro de referência não havia dados disponíveis acerca de tal alteração.

A média de idade dos participantes dos grupos caso e controle foi de aproximadamente 65 anos. Houve prevalência de pacientes do sexo masculino e uma maior proporção de participantes com baixa escolaridade em ambos os grupos. Esses resultados corroboram os achados de vários estudos com pacientes diagnosticados e tratados para CCP e que desenvolveram ORN<sup>17,18</sup>. Alguns estudos evidenciam a influência do *status* socioeconômico e a escolaridade na incidência do câncer de cabeça e pescoço<sup>4</sup>, associando as condições socioeconômicas [OR=1,84 (IC95%1,47- 2,31)] e de escolaridade desfavoráveis à possibilidade de desenvolver ORN [OR= 2,41 (IC95%1,59 – 3,65)]<sup>19</sup>.

Em ambos os grupos, observou-se que a maioria dos participantes era de tabagistas e etilistas atuais ou prévios, porém sem significância estatística. Estudos desenvolvidos em 2018 identificaram que 82,5% e 92,5% dos pacientes diagnosticados com ORN tinham histórico de etilismo e tabagismo, respectivamente<sup>20</sup>. Adicionalmente, tem sido evidenciado que o tabagismo é um fator de risco modificável e associado à ORN (RR = 1,9; IC95%, 1,07-3,4 p = 0,03)<sup>20,21</sup>, bem como o consumo de bebidas alcólicas [OR= 3,22 (IC95% 1,47-7,07), p=0, 004]. A associação entre tabagismo, etilismo e ORN tem sido demonstrada em vários estudos<sup>20,21</sup>, contradizendo os nossos resultados. No entanto, deve-se salientar que as informações deste estudo foram obtidas retrospectivamente, limitando a obtenção de algumas delas por falta de anotações nos prontuários médicos.

Ao se avaliaram as características clínicas relacionadas ao tumor e o tratamento realizado, observou-se que não houve diferenças estatisticamente significativas relacionadas à topografia do tumor, ao estadiamento clínico e à realização de quimioterapia e cirurgia. Alguns estudos têm demonstrado que indivíduos com câncer de cavidade oral apresentam maiores chances de diagnóstico de ORN<sup>14,20</sup>, principalmente quando submetidos a cirurgia de ressecção óssea [HR = 4,84; (95%CI 1,37-17,11)]<sup>14</sup>. O tratamento oncológico baseado em quimioterapia e cirurgia também não tem sido considerado um fator de risco para ORN<sup>13</sup>. porém, quando a ressecção do tumor primário requer remoção de tecido ósseo, a chance aumenta [HR= 5,58; (95%CI 2,91-10,7)]<sup>14</sup>. Embora alguns estudos estabeleçam relação entre ressecção tumor e ORN, não são

registradas informações sobre a extensão do procedimento<sup>22</sup>. Neste estudo, a extensão do procedimento cirúrgico não foi avaliada.

Dentre os participantes do estudo, 37,7% e 62,3% realizaram quimioterapia, grupos caso e controle, respectivamente, não tendo sido a análise univariada considerada um fator de risco para o desenvolvimento de ORN, assim como outros estudos da literatura que não apontaram a quimioterapia no aumento da incidência de ORN<sup>15</sup>.

Os estadiamentos clínicos predominantes, em ambos os grupos, foram o III e IV, correspondendo a 90% em cada grupo. Em indivíduos com diagnóstico de ORN há a prevalência de tumores em estágio IV (66%) e III (8,18%)<sup>17</sup>, sendo que 64,7% têm demonstrado estádios clínicos avançados (estádio IV) com diferenças estatísticas em relação aos estádios I a III<sup>23</sup>. Dados gerais, independentemente da presença de ORN, têm demonstrado predominância dos estádios III/IV (85%)<sup>10</sup>. Adicionalmente, dados do registro hospitalar da instituição demonstram que 65% dos casos de CCP são diagnosticados nos estádios III e IV.

Estudos prévios têm demonstrado que a utilização de radioterapia IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) diminui a chance de desenvolver comorbidades associadas à radioterapia, dentre elas a ORN<sup>24</sup>. Embora a ORN seja uma condição pouco comum em indivíduos com câncer de orofaringe submetidos a IMRT, tal alteração pode ocorrer cinco anos após o tratamento<sup>21</sup>. Neste estudo não se evidenciaram diferenças entre a técnica convencional e a IMRT, da mesma forma que os resultados obtidos de um estudo anterior<sup>14</sup>.

A literatura tem demonstrado que a ORN ocorre em campos irradiados com doses que variam de 5000 a 7020 cGy, sendo mais frequente quando tais doses estão entre 6000 e 7020 cGy<sup>22</sup>. Na presença de ORN, tem sido identificada uma dose média (desvio padrão) de radiação de 60,43 Gy ( $\pm 8,23$ )<sup>20</sup>. A dose de radioterapia não diferiu entre os grupos do estudo, com médias (desvio padrão) de 6.504,52 (788,48) e 6.660,08 (713,22) cGy entre os grupos caso e controle ( $p=0,540$ ).

Nos contextos odontológico e de saúde bucal, identificou-se que a presença de ORN esteve intimamente relacionada à presença de doença periodontal no diagnóstico e exodontia após a radioterapia. O tempo para a ocorrência do evento após a radioterapia foi de aproximadamente dois anos. A presença de ORN tem sido relatada dentro de dois anos após o término da radioterapia<sup>15</sup>. Recomenda-se que no período de dois anos, caso possível, as exodontias sejam evitadas a fim de minimizar o risco de desenvolver ORN. Alguns estudos, porém, evidenciam a ocorrência da ORN no primeiro ano após o término do tratamento<sup>18,22</sup>.

Ao se considerar apenas a realização de exodontia, não se observou diferença entre os grupos. Alterações orais predispoem a incidência de ORN dos maxilares, sendo que aproximadamente 70% dos casos são associados a condições dentais tais como exodontia, abscessos, doenças periodontais e próteses<sup>22</sup>. Comparativamente a indivíduos que não foram submetidos a exodontia, a extração dentária pós-tratamento com radioterapia aumenta o risco de desenvolver ORN em 1,593 (IC95%: 1,313–1,932;  $p<0,001$ )<sup>18</sup>. Tal resultado corrobora os achados deste estudo, com seis vezes [OR= 6,148 (IC 95%: 1,14-26,23;  $p= 0,014$ )] a chance de desenvolver ORN associada à realização de cirurgias dentárias. Ainda, os resultados se diferenciaram daqueles do estudo Reuther et al.<sup>23</sup>, que não identificou associação entre cirurgias dentais e risco de ORN, atribuindo a ausência de associação à ausência de diferenças na condição de higiene bucal dos grupos avaliados<sup>23</sup>. Embora a exodontia pós-radioterapia seja bem evidenciada como fator de risco para o desenvolvimento da ORN, a realização de exodontia antes do tratamento com radioterapia tem sido associada à taxa elevada de ORN<sup>21</sup>. No Brasil, um estudo conduzido retrospectivamente correspondendo a um período de 10 anos identificou uma prevalência de ORN baixa e associada à presença de mucosite (PR = 1,06; 95% CI: 1,01-1,11) e exodontia antes da irradiação (PR = 3,03; 95% CI: 1,30-7,03)<sup>20</sup>.

A presença de doença periodontal no diagnóstico comparada à ausência aumenta a chance em seis vezes [OR = 6,253 (IC 95%: 1,25-31,12;  $p=0,025$ )] de se desenvolver ORN. Uma avaliação retrospectiva de 10 anos identificou uma maior chance de indivíduos com doença periodontal

desenvolverem ORN, confirmada por meio de perda óssea em radiografias panorâmicas pré-radioterapia, enfatizando que o tratamento periodontal deve ser iniciado o quanto antes após o diagnóstico do câncer<sup>17</sup>. A presença de parâmetros clínicos periodontais, tais como profundidade de sondagem maior que 5mm, mais de 40% de índice de placa e acima de 50% de perda óssea alveolar estão associados ao aumento do risco de indivíduos com CCP desenvolverem ORN<sup>25</sup>. Indivíduos com doença periodontal tem mais chance de desenvolver problemas após radioterapia<sup>26</sup>.

ao avaliação do quadrante em que a cirurgia foi realizada e a presença de ORN revelou que 45,5 e 52,6% das exodontias realizadas no quadrante II e IV, respectivamente, coincidiram com o local da lesão por ORN. O acometimento das áreas da mandíbula pela ORN, principalmente em área de molares, já é consolidado na literatura<sup>13,15-17</sup>.

A característica retrospectiva do estudo e o pequeno tamanho da amostra representam uma limitação desta pesquisa. É importante destacar que neste estudo, as avaliações das alterações periodontais foram obtidas dos prontuários médicos e descritas pelos profissionais que avaliaram o paciente, sem a presença de um marcador específico para caracterizar doença periodontal. A utilização de parâmetros mais consistentes, tais como perda óssea radiográfica e nível de inserção clínica, poderia contribuir para dados mais sólidos.

## CONCLUSÃO

Baseado nos resultados deste estudo, a exodontia pós-radioterapia e a presença de periodontite no diagnóstico de indivíduos com câncer de cavidade oral e orofaringe são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de ORN. Portanto, tais condições devem ser consideradas ao se planejar o tratamento dentário para esses indivíduos.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo recebeu auxílio de bolsa institucional do Programa de Iniciação Científica EDITAL Nº11/2018.

## REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>. PMID:30207593.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [citado 2022 Nov 17]. Disponível em: [inca.gov.br](http://inca.gov.br) (Estimativa\_2020.indd).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 254 p.
4. Bergamasco VDB, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008 Jan-Mar;37(1):15-9.
5. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov-Dec;62(6):400-22. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21157>. PMID:22972543.
6. Davies A, Epstein J, editors. *Oral complications of cancer and its management*. Oxford: Oxford Academic; 2010. <https://doi.org/10.1093/med/9780199543588.001.0001>.

7. Kolnick L, Deng J, Epstein JB, Migliorati CA, Rezk J, Dietrich MS, et al. Associations of oral health items of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey with a dental health assessment. *Oral Oncol.* 2014 Feb;50(2):135-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.10.019>. PMID:24239279.
8. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014 Feb;6(1):e81-90. <http://dx.doi.org/10.4317/jced.51337>. PMID:24596641.
9. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014 Jan;2014:581795. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/581795>. PMID:24511293.
10. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* 2013 Oct;8(1):227. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-227>. PMID:24088270.
11. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1089-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-0898-6>. PMID:20526784.
12. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar;64(3):661-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.021>. PMID:16458773.
13. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Aug;124(2):139-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.04.012>. PMID:28606831.
14. Schweyen R, Stang A, Wienke A, Eckert A, Kuhnt T, Hey J. The influence of dental treatment on the development of osteoradionecrosis after radiotherapy by modern irradiation techniques. *Clin Oral Investig.* 2017 Nov;21(8):2499-508. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-017-2048-8>. PMID:28091874.
15. Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudo S, et al. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec;20(4):337-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s10006-016-0570-5>. PMID:27401528.
16. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jan;113(1):54-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.07.042>. PMID:22669065.
17. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017 Jan;64:44-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.11.015>. PMID:28024723.
18. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: a national-based cohort study. *Head Neck.* 2017 Jul;39(7):1313-21. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24761>. PMID:28370713.
19. Walsh K, Coggon D. Reproducibility of histories of low-back pain obtained by self-administered questionnaire. *Spine.* 1991 Sep;16(9):1075-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199109000-00011>. PMID:1835164.
20. Pereira IF, Firmino RT, Meira HC, Vasconcelos BC, Noronha VR, Santos VR. Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: a ten years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 Nov;23(6):e633-8. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.22310>. PMID:30341256.

21. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017 Oct;123(19):3691-700. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30803>. PMID:28608925.
22. Manzano BR, Santaella NG, Oliveira MA, Rubira CMF, Santos P. Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;45(1):21-8. <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.1.21>. PMID:30847293.
23. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients: a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;32(3):289-95. <http://dx.doi.org/10.1054/ijom.2002.0332>. PMID:12767877.
24. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun;68(2):396-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.059>. PMID:17321069.
25. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jun;105(6):731-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.10.011>. PMID:18329913.
26. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, et al. Patients with advanced periodontal disease before intensity-modulated radiation therapy are prone to develop bone healing problems: a 2-year prospective follow-up study. *Support Care Cancer*. 2018 Apr;26(4):1133-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3934-y>. PMID:29090383.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## \*AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Eliane Marçon Barroso, UNIFEB – Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Faculdade de Odontologia, Departamento de Odontologia, Av. Prof. Roberto Frade Monte, 389, Aeroporto, 14783-226 Barretos - SP, Brasil, e-mail: embarroso@uol.com.br

Recebido: Outubro 26, 2022

Aprovado: Novembro 16, 2022