

Prevenção da osteorradionecrose dos maxilares com a combinação medicamentosa de pentoxifilina e tocoferol no serviço de odontologia em um hospital de referência em oncologia

Prevention of osteoradionecrosis of the jaws with the association of pentoxifylline and tocopherol in the dentistry service in an oncology reference hospital

Prevención de osteorradionecrosis de mandíbulas con la combinación de fármacos pentoxifilina y tocoferol en el servicio de odontología de un hospital de referencia en oncología

Recebido: 07/10/2022 | Revisado: 23/10/2022 | Aceitado: 24/10/2022 | Publicado: 29/10/2022

Válery Muniz de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-7767>
Hospital de câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: munizvalery@gmail.com

Estthelameres Lúcio da Silva Mello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-7859>
Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: Estthela.mareslúcio@gmail.com

Nayara Gabriela Silva Pena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1358-9294>
Hospital de câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: nayaragspena@gmail.com

Raylane Farias de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8250-4469>
Hospital de câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: raylanealbuquerque93@gmail.com

Ana Maria Ipólito Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6739-0988>
Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: anaipolito.odonto@gmail.com

Lucas Nascimento Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9284-749X>
Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: lucasnaribeiro@hotmail.com

Virginia Andrade de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-14539501>
Hospital de câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: vi8635@gmail.com

Camila Maria da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0675-9344>
Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: camesilva11@gmail.com

Igor Henrique Morais Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7559-2608>
Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil
E-mail: igorrecede@hotmail.com

Resumo

Analisar o uso do protocolo medicamentoso de pentoxifilina mais tocoferol de forma preventiva para osteorradionecrose em pacientes submetidos a exodontia pós Radioterapia na região de cabeça e pescoço em um serviço de referência em oncologia. Foram realizadas 74 exodontias, os pacientes utilizaram pentoxifilina 400mg + tocoferol 400 mg 3 vezes ao dia iniciando quinze dias antes do procedimento cirúrgico até o recobrimento mucoso do alvéolo operado. Antibioticoterapia (amoxicilina 500mg ou clindamicina 300mg) foi realizada por dez dias, com início nas 48 horas prévias ao procedimento. Todas as exodontias foram feitas pelo mesmo cirurgião e a remoção de sutura ocorreu com 7 dias. Foram realizadas avaliações quanto a presença e intensidade de dor, presença de infecção, exposição óssea, uso de analgésicos, recobrimento mucoso e efeitos adversos dos medicamentos a cada 7 dias durante 28 dias (D7, D14 e D28). 61% dos pacientes não apresentou quadro de sintomatologia dolorosa no D7 e 74% não utilizou analgésicos neste

mesmo período. Presença de infecção foi observada em 2% dos participantes e total recobrimento mucoso foi observado no D14 em 86% dos casos. Não houve registro de alveolite assim como de osteorradionecrose. Náusea e tontura, 14 e 12% respectivamente, foram os efeitos adversos mais comuns. Baseando-se nos resultados obtidos, sugere-se que a associação medicamentosa sugerida pode desempenhar papel importante na prevenção da osteorradionecrose além de diminuir a necessidade do uso de analgésicos.

Palavras-chave: Osteorradionecrose; Pentoxifilina; Tocoferol; Extração dentária.

Abstract

To analyze the use of the PENTO protocol (pentoxifylline and tocopherol) in a preventive way for ORN in patients undergoing post-RT extraction in the head and neck region at the Dentistry service of the Hospital de Câncer de Pernambuco. A total of 74 tooth extractions were performed in patients who underwent RT in the head and neck region. Patients used PENTO (pentoxifylline 400mg + tocopherol 400mg) 3 times a day starting 15 days before the surgical procedure until the mucosal covering of the operated alveolus. Antibiotic therapy (amoxicillin 500mg or clindamycin 300mg for allergic patients) was performed, starting 48 hours before the procedure and lasting up to ten days after the procedure. All tooth extractions were performed by the same surgeon and suture removal was performed after 7 days. Assessments were performed regarding the presence of pain, of infection, bone exposure, use of analgesics, mucosal covering and adverse effects of medications every 7 days for 28 days. 61% of the patients had no painful symptoms on D7 and 74% did not use analgesics in the same period. Presence of infection was observed in 2% of participants and total mucosal coverage was observed on D14 in 86% of cases. There was no record of alveolitis or ORN. Nausea and dizziness, 14 and 12% respectively, were the most common adverse effects. Based on the results obtained, we can suggest that the association of PENTO may play an important role in the prevention of ORN, in addition to reducing the need for analgesics.

Keywords: Osteoradionecrosis; Pentoxifylline; Tocopherol; Dental extraction.

Resumen

Analizar el uso del protocolo PENTO (pentoxifilina y tocoferol) de forma preventiva para la ORN en pacientes sometidos a exodoncia post-RT en la región de cabeza y cuello en el servicio de Odontología del Hospital de Câncer de Pernambuco. Se realizaron un total de 74 extracciones dentales en pacientes que se sometieron a RT en la región de cabeza y cuello. Los pacientes utilizaron PENTO (pentoxifilina 400 mg + tocoferol 400 mg) 3 veces al día desde 15 días antes del procedimiento quirúrgico hasta el recubrimiento mucoso del alvéolo operado. Se realizó antibioticoterapia (amoxicilina 500mg o clindamicina 300mg para pacientes alérgicos), iniciada 48 horas antes del procedimiento y hasta diez días después del procedimiento. Todas las extracciones dentales fueron realizadas por el mismo cirujano y el retiro de las suturas se realizó a los 7 días. Se realizaron valoraciones de presencia de dolor, infección, exposición ósea, uso de analgésicos, mucosas y efectos adversos de medicamentos cada 7 días durante 28 días. El 61% de los pacientes no presentó síntomas dolorosos en el D7 y el 74% no usó analgésicos en el mismo período. Se observó presencia de infección en el 2 % de los participantes y cobertura total de la mucosa en D14 en el 86 % de los casos. No hubo registro de alveolitis ni ORN. Náuseas y mareos, 14 y 12% respectivamente, fueron los efectos adversos más frecuentes. En los resultados obtenidos, sugiere que la asociación de PENTO puede jugar un papel importante en la prevención de la ORN.

Palabras clave: Osteorradionecrosis; pentoxifilina; tocoferol; Extracción dental.

1. Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, o Brasil registra cerca de 41 mil novos casos de neoplasia maligna de cabeça e pescoço a cada ano. O número de casos novos de tumores malignos da cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.200 casos em homens e de 4.010 em mulheres, para laringe será de 6.470 em homens e de 1.180 em mulheres e para esôfago será de 8.690 casos em homens e de 2.700 em mulheres, sendo estas as mais prevalentes dentre as neoplasias malignas de cabeça e pescoço (Instituto Nacional de Câncer [INCA, 2019]).

Os métodos de tratamento para as neoplasias malignas de cabeça e pescoço consistem em radioterapia (RT), cirurgia e quimioterapia (QT), utilizados isoladamente ou em associação, a depender da necessidade de cada caso em particular (Patel & McGurk, 2017; Santos et al., 2011). De forma geral, há três abordagens principais ao tratamento inicial de doença localmente avançada: (1) quimiorradioterapia concomitante baseada em platina, com cirurgia reservada para doença residual; (2) cirurgia com esvaziamento cervical e reconstrução, seguida de RT ou quimiorradioterapia adjuvante, dependendo da presença de fatores de risco adversos; ou (3) QT de indução seguida de quimiorradioterapia definitiva e/ou cirurgia (Shin & Khuri, 2013).

A RT é uma modalidade de tratamento altamente eficaz, no entanto possui efeitos secundários nos tecidos normais

adjacentes a área tumoral, dentre eles a mucosite oral, sialodenite, candidíase oral, disgeusia, disfagia, cárie de radiação, fibrose muscular, fibrose cutânea, xerostomia e osteorradionecrose dos maxilares (ORN) (Moura & Lima, 2015). A ORN é pouco frequente, porém é uma complicação devastadora da RT de cabeça e pescoço (Sultan et al., 2017) que consiste na presença de osso necrótico exposto, em um sítio anteriormente irradiado, que não cicatriza durante um período de pelo menos três meses, afastadas as possibilidades de doença residual, recidiva e uso de medicação antirreabsortiva (Nabil & Samman, 2011). Pode se desenvolver espontaneamente ou secundariamente a trauma, entretanto a maioria dos casos surge após exodontias (Wong et al., 1997; Chrcanovic, 2010; Nabil & Samman, 2011). Outro importante fator de risco para ORN é a doença periodontal não tratada antes, durante e após a RT (Irie et al., 2018). A literatura também cita ORN secundária a trauma induzido por prótese dentária (Nabil & Samman, 2011).

O tratamento da ORN depende de sua extensão e se baseia em medidas conservadoras ou ressecção cirúrgica, esta última como alternativa ao insucesso do tratamento conservador (Bonan et al., 2006; Ramli et al., 2006). Entre as medidas conservadoras está o uso da antibioticoterapia, oxigenioterapia hiperbárica (HBO) e medicamentos derivados das metilxantinas (pentoxifilina) e antioxidantes (tocoferol). Os dois últimos quando utilizados em conjunto compõem protocolo medicamentoso conhecido por PENTO (Lyons & Ghazali, 2008; Pitak-Amnop et al., 2008). A combinação medicamentosa do PENTO oferece a perspectiva de limitar os efeitos da fibrose induzida por radiação, oferecendo-se como uma alternativa conservadora ao tratamento da ORN (Lyons & Brennan, 2017; Patel & McGurk, 2017). Dos Anjos et al. (2020) utilizaram o protocolo PENTO no tratamento de 25 pacientes diagnosticados com ORN. Cicatrização com recobrimento mucoso do alvéolo foi observada em 76% dos pacientes sem haver necessidade de intervenção cirúrgica em 47,3% dos mesmos, sugerindo um provável efeito benéfico do PENTO no tratamento da ORN.

Estudos vêm sendo apresentados na tentativa de instituir um protocolo preventivo para ORN após exodontias, porém muitos não têm validade devido ao tamanho pequeno da amostra ou por necessitarem de um período de acompanhamento clínico mais longo a fim de estabelecer resultados mais confiáveis (Rivero et al., 2017). Patel et al. (2016), destacaram que o uso de PENTO com fins preventivos após a extração dentária reduziu o risco absoluto de ORN em 1,2%, dado de grande relevância tendo em vista o percentual de 5% de chance de desenvolvimento de ORN após exodontia em paciente irradiado em região de cabeça e pescoço.

Da Silva et al. (2020) avaliou o benefício da fotobiomodulação (FBM) na prevenção da ORN em 40 exodontias realizadas. Em seus resultados observou se completa cicatrização alveolar em 94,7% de seus pacientes após 14 dias de cirurgia, além de menor intensidade de dor pós operatória quando comparado ao grupo controle. Baseando-se na pequena quantidade de trabalhos disponíveis bem como na possibilidade de contribuir com o desenvolvimento de um tratamento conservador a fim de evitar o desenvolvimento da ORN, este trabalho teve como objetivo analisar o uso do PENTO como protocolo preventivo para ORN em pacientes submetidos a exodontia pós RT na região de cabeça e pescoço no serviço de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com metodologia adaptada através do trabalho apresentado por Aggarwal et al. (2017), com duração de 18 meses envolvendo pacientes submetidos à RT na região de cabeça e pescoço e que realizaram exodontias no serviço de Odontologia do HCP. O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do mesmo Hospital (CAEE: 30606020.9.0000.5205) e todos os pacientes foram individualmente informados sobre a natureza e proposta do tratamento, bem como quanto aos riscos e benefícios da pesquisa assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a autorização da participação na pesquisa.

A amostra foi composta por 29 pacientes tratados de neoplasia maligna de cabeça e pescoço no HCP e que foram

encaminhados ao Departamento de Odontologia, após o término do tratamento de RT para realização de exodontias. Nestes foram realizadas 74 exodontias divididas em 49 procedimentos. Os participantes eram submetidos a no máximo duas exodontias simples num mesmo quadrante a cada dia. Após o período de 28 dias o paciente poderia ser submetido a novas exodontias caso houvesse indicação e o procedimento anterior apresentasse total recobrimento mucoso. As suturas foram removidas após 7 dias de pós-operatório.

Foram indicados para exodontia dentes que apresentaram: cárie de radiação com envolvimento pulpar sem possibilidade de tratamento endodôntico, odontalgia por comprometimento pulpar ou de outra natureza sem a chance de ser realizado tratamento conservador, desgastes coronários e/ou fraturas que não apresentassem a possibilidade de tratamento endodôntico com posterior reabilitação por meio de coroas ou outros procedimentos reabilitadores, restos radiculares, dentes apresentando doença periodontal com mobilidade a partir do grau 2 e bolsas a partir de 5 milímetros além de outros motivos com extrusão dentária, trauma em mucosa adjacente e indicação protética. Protocolo PENTO foi administrado associado ao uso de antibioticoterapia como é visto a seguir:

- a) Pentoxifilina (400mg) a cada 8 horas, iniciando 15 dias antes do procedimento cirúrgico e continuando até total recobrimento mucoso do alvéolo dentário;
- b) Tocoferol (400mg) a cada 8 horas, iniciando 15 dias antes do procedimento cirúrgico e continuando até total recobrimento mucoso do alvéolo dentário;
- c) Amoxicilina (500mg) a cada 8 horas por um período de 10 dias, tendo início 2 dias antes do procedimento cirúrgico;
- d) Clindamicina (300mg), para os alérgicos a amoxicilina, a cada 6 horas por um período de 10 dias, tendo início 2 dias antes do procedimento cirúrgico;
- e) Clorexidina 0,12% para bochecho 3 vezes ao dia, 48 horas após o procedimento cirúrgico. Nas primeiras 24 horas a clorexidina foi utilizada embebendo gazes estéreis e não sob a forma de bochecho para não estimular sangramento ou prejudicar a consolidação do coágulo.

Todos os dados foram registrados em ficha própria. Na avaliação pré-operatória dos pacientes foram considerados o perfil sociodemográfico, histórico médico e avaliação dos dentes que seriam submetidos a exodontia. A análise pós-operatória foi realizada pelo pesquisador em quatro momentos: D7 (7 dias de pós-operatório); D14 (14 dias de pós-operatório); D21 (21 dias de pós-operatório); D28 (28 dias de pós-operatório). Foi avaliado dor, necessidade de administração e manutenção de analgésico, presença de infecção pós operatória, exposição óssea pós-cirúrgica (durante os 28 dias de pós operatório), tempo de recobrimento mucoso total do alvéolo pós-cirúrgico, efeitos adversos associados à medicação prescrita além do desenvolvimento de ORN.

Para avaliação da dor pós-operatória foi aplicada uma Escala Visual Numérica (EVN) graduada da esquerda para a direita em valores unitários de 0 (ausência de dor e sem queixa funcional) até 10 (dor insuportável e severo comprometimento funcional oral). A escala foi classificada em 4 graus de acordo com o resultado: sem queixa (valor igual a 0), leve (valor de 1 a 2), moderado (de 3 a 7) e severo (de 8 a 10), avaliado de D7 a D28. O critério utilizado para definição de infecção do sítio cirúrgico foi determinado pela avaliação clínica pós operatória, sendo considerado como infecção os pacientes que apresentaram um ou mais desses sinais e sintomas: edema localizado, drenagem purulenta, deiscência espontânea da sutura com dor localizada e febre >38, sendo avaliado de D7 a D28.

A exposição óssea foi avaliada em 4 momentos de D7 a D28 através do exame clínico, caso presente, mensurada em milímetros. Para determinar o tempo de cicatrização da mucosa alveolar (avaliado de D7 a D28) foi criado como critério uma graduação do processo de reparação da mucosa alveolar pós cirúrgica, levando em consideração como grau 0: alvéolos com ausência de cicatrização e grau 1- Completa epiteliação da mucosa alveolar (recobrimento mucoso). Os casos de ORN seriam diagnosticados seguindo os critérios de diagnóstico para doença (Wong et al., 1997; Nabil & Samman, 2011) através da

proservação de todos os pacientes no serviço de Odontologia do HCP.

Para análise estatística, foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows e o Excel 2010. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão.

3. Resultados e Discussão

Os dados disponíveis na Tabela 1 mostram que este trabalho contou com a participação de 29 pacientes, maioria do sexo masculino (69%), com idades variando entre 36 e 75 e o intervalo de 50 e 64 anos como faixa etária predominante (69%).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes avaliados. Nesta tabela pode-se observar a distribuição de faixa etária e sexo dos pacientes, em número e porcentagem, além de média, desvio padrão e valor máximo e mínimo para a idade.

Características sociodemográficas	Número (%)
Idade (em anos)^a	57,1 ± 8,9 (36 ; 75)
Faixa etária	
Menores de 50 anos	4 (14%)
De 50 a 64 anos	20 (69%)
65 anos ou mais	5 (17%)
Sexo	
Feminino	9 (31%)
Masculino	20 (69%)

^a Média ± desvio padrão (Máximo; Mínimo). Fonte: Autores (2022).

Na Tabela 2, pode-se observar que o diagnóstico mais encontrado foi o carcinoma de células escamosas (83%), seguido de linfopitelioma de cavum (6,8%), carcinoma basocelular, carcinoma indiferenciado e carcinoma adenóide cístico apresentando uma incidência de 3,4%. A localização mais prevalente foi cavidade oral (48%) seguida de laringe (24%), orofaringe (14%), rinofaringe (7%), pele (3,5%) e tumor primário oculto (3,5%). Todos os participantes da pesquisa foram submetidos ao tratamento com RT, 69% destes realizaram o tratamento radioterápico concomitante com a QT e 41% realizaram cirurgia prévia a RT e/ou QT. O tempo de término de RT variou de 2 meses até 18 anos e a maioria foi submetida a RT do tipo 3D (59%). A dose de tratamento encontrada variou de 41 Gy (3,4%) até 70 Gy (44,8%).

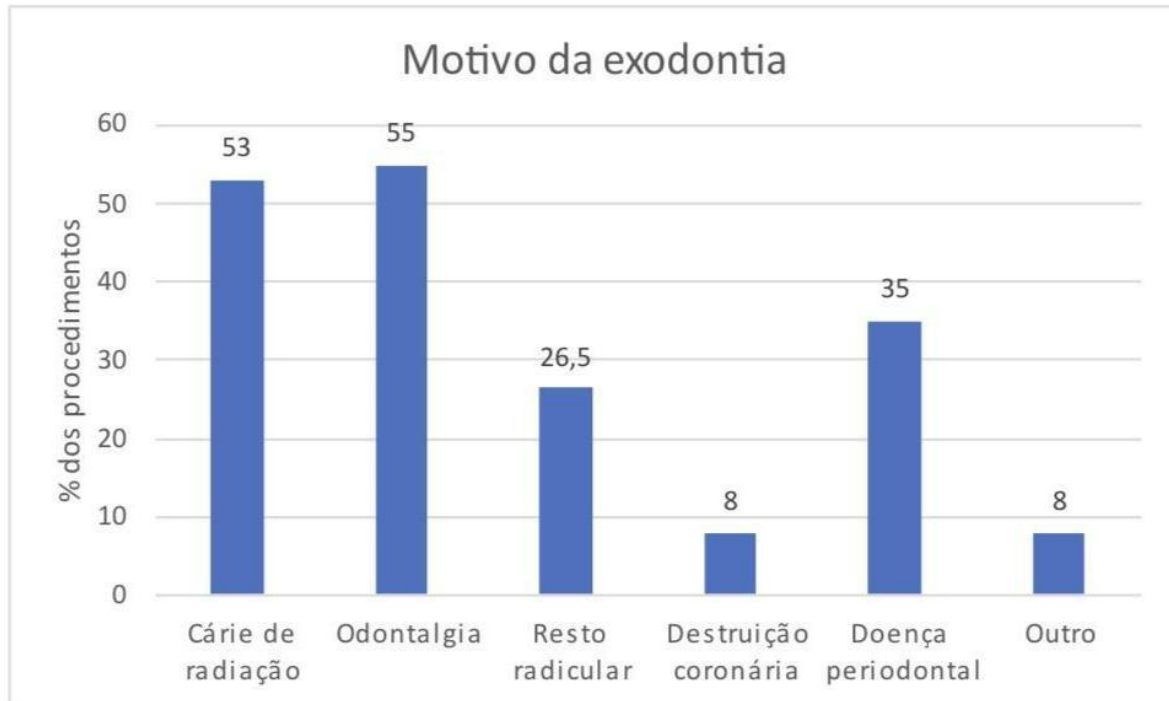
Tabela 2 - Diagnóstico principal, localização e tipo de tratamento realizado nos pacientes avaliados. Nesta tabela observa-se informações relativas ao diagnóstico histopatológico, localização tumoral e tratamentos oncológicos realizados pelos pacientes participantes do estudo. Os valores estão em número e porcentagem, com média, desvio padrão, valor máximo e mínimo para alguns dados.

Clinical features	Number
Diagnóstico	
Carcinoma de células escamosas	24 (83%)
Linfoepitelioma	2 (6.8%)
Carcinoma basocelular	1 (3.4%)
Carcinoma indiferenciado	1 (3.4%)
Carcinoma adenóide cístico	1 (3.4%)
Localização	
Cavidade oral	14 (48%)
Laringe	7 (24%)
Orofaringe	4 (14%)
Rinofaringe	2 (7%)
Pele	1 (3.5%)
Primário oculto	1 (3.5%)
Quimioterapia	
Sim	20 (69%)
Não	9 (31%)
Cirurgia	
Sim	12 (41%)
Não	17 (59%)
Tipos de Radioterapia	
2D	12 (41%)
3D	17 (59%)
Dose Total (Gy)^a	62,6 ± 8,8 (41; 70)
Tempo de término da radioterapia (meses)	
< 12 meses	8 (25,58%)
13 – 24 meses	6 (20,68%)
25 – 36 meses	1 (3,44%)
37 – 48 meses	1 (3,44%)
49 – 60 meses	0 (0%)
> 60 meses	13 (44,82%)

^a Média ± desvio padrão (Máximo; Mínimo). Fonte: Autores (2022).

Foram realizados 49 procedimentos com um total de 74 exodontias. Em 51% dos pacientes foram removidos 2 dentes por procedimento sendo a maioria deles na mandíbula (65,3%). Em nenhum dos procedimentos foi necessário realizar osteotomia e todos os participantes fizeram uso de amoxicilina como antibiótico. A causa de exodontias com suas respectivas porcentagens podem ser vistas no Gráfico 1.

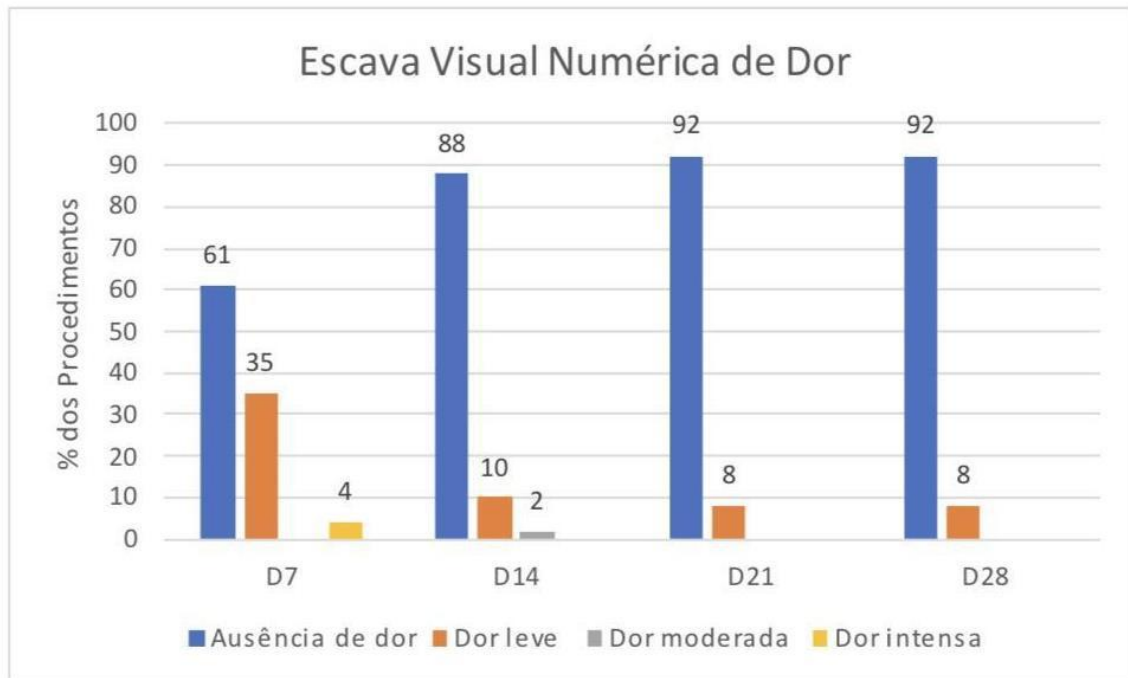
Gráfico 1 - Causas de exodontias realizadas nos pacientes avaliados com suas respectivas porcentagens. Apresenta os dados relacionados aos motivos pelas quais foram indicadas as exodontia nos pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, com valores em porcentagem para a quantidade de indicações.



Fonte: Autores (2022).

Com relação a dor pós operatória (Gráfico 2), no D7 a maioria dos pacientes (61%) apresentou ausência de dor, seguida de dor leve (35%) e 4% apresentou dor intensa. No D14, 88% dos pacientes apresentou ausência de dor, 10% dor leve e 2% dor moderada. Tanto no D21 quanto no D28, com relação à sintomatologia dolorosa, 92% apresentaram ausência de dor e 8% dor leve. A maioria, 74%, não fez uso de analgésico pós-operatório (Gráfico 3), entre D0 e D7, e os que necessitaram do uso deste (26%) suspenderam até o D14. Infecção pós operatória foi observada em 2% dos pacientes no D7 apresentando total resolução do quadro no D21.

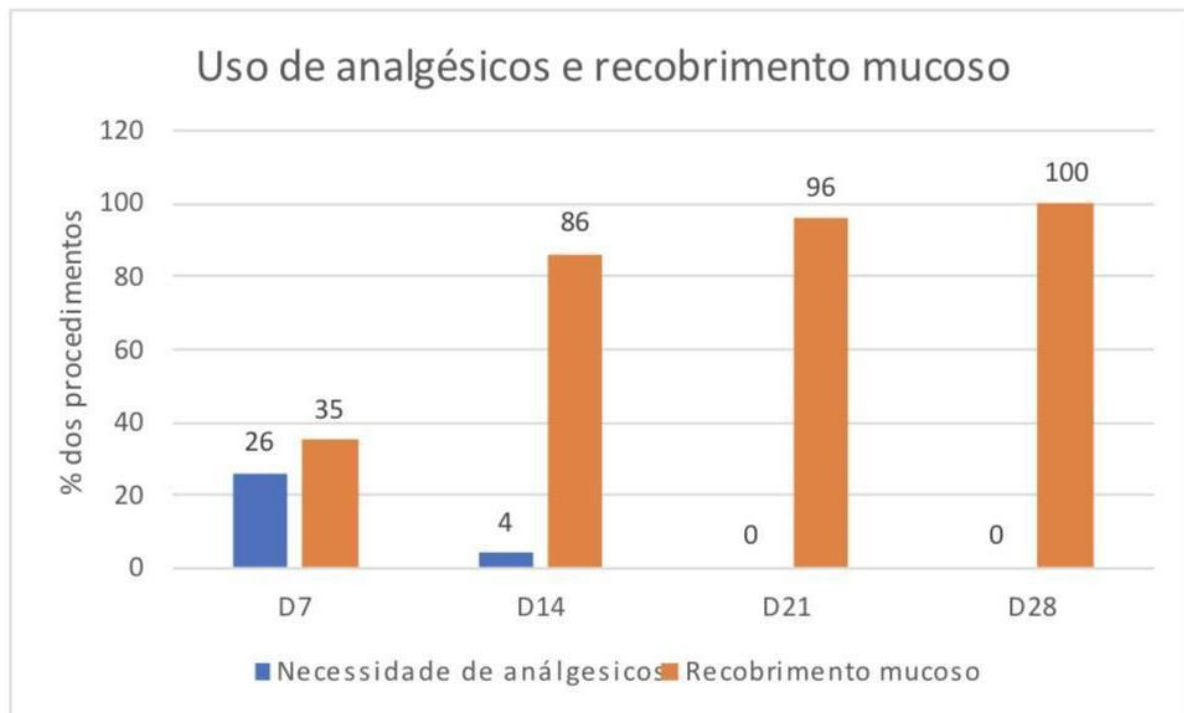
Gráfico 2 - Frequência de intensidade de dor observadas por período de avaliação. Neste gráfico podem ser observados os dados relacionados a dor avaliada durante o período pós operatório, de acordo com a escala visual numérica de dor. Os valores estão em porcentagem quanto aos 4 parâmetros (ausência de dor, dor leve, moderada ou intensa) nos quatro momentos avaliados (D7, D14, D21 e D28).



Fonte: Autores (2022).

Com relação a cicatrização do sítio cirúrgico (Gráfico 3), 35% apresentou recobrimento mucoso total no D7, 86% no D14, 96% no D21 e todos apresentaram total recobrimento até o D28. Nenhum dos pacientes apresentou exposição óssea durante os 28 dias de pós-operatório assim como não houve casos de ORN de acordo com os critérios de diagnóstico da doença descritos por Wong et al. (1997).

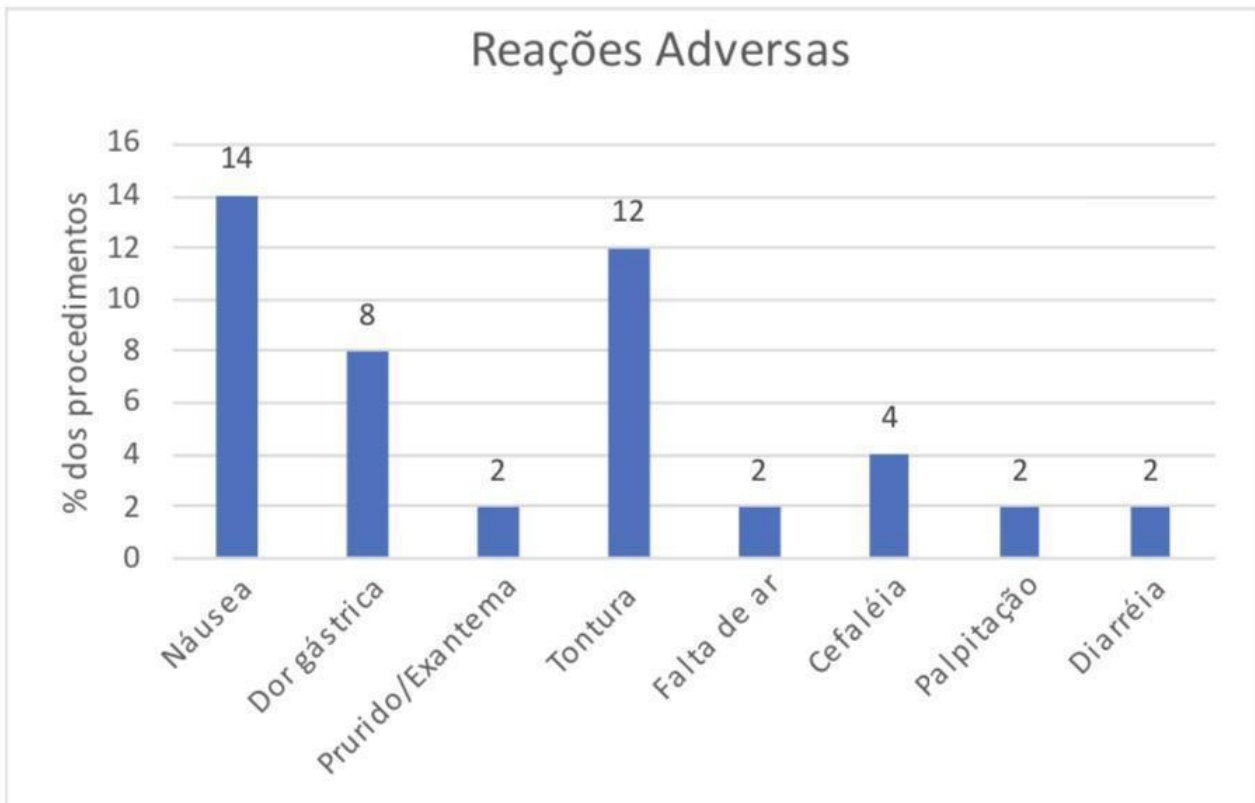
Gráfico 3 - Dados referentes ao uso de analgésico e tempo para recobrimento mucoso nos pacientes avaliados. Neste gráfico podem ser observados os dados relacionados à avaliação realizada no pós operatório quanto ao uso de analgésicos e o recobrimento mucoso alveolar, nos quatro momentos avaliados (D7, D14, D21 e D28), sendo os valores apresentados quanto a porcentagem de ocorrência.



Fonte: Autores (2022).

Em relação aos efeitos adversos apresentados, 18,4% dos pacientes participantes apresentaram efeitos adversos no D7), 16,3% no D14, 2% no D21, sendo reduzido a zero no D28. Os efeitos mais prevalentes foram: náusea (14%), dor gástrica (8%) e tontura (12%), como pode-se observar no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Reações adversas apresentadas pelos pacientes após uso de medicação durante o estudo. Neste gráfico podem ser observados os dados relacionados às reações adversas relatadas pelos pacientes que fizeram uso da combinação medicamentosa de pentoxifilina e tocoferol. Os valores estão apresentando a porcentagem de reações presentes.



Fonte: Autores (2022).

Na literatura, encontra-se evidências de que as neoplasias malignas de cabeça e pescoço são mais prevalentes em homens, com idade entre a quinta e sexta década de vida e que o tipo histológico mais encontrado é o carcinoma de células escamosas (Sousa et al., 2016; Da Silva et al., 2020; Neville, 2016). Os dados de nosso estudo se mostraram de acordo com as estatísticas da doença, levando em consideração que 69% da amostra foi composta do sexo masculino, a maioria (69%) com idades entre 50 e 64 anos e que o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma de células escamosas (82%).

O tratamento destas neoplasias malignas frequentemente exige RT, principalmente em lesões mais avançadas, podendo ser necessária QT concomitante e/ou ambos serem precedidos pela cirurgia (Avelar et al., 2019; Casati et al., 2012). Em nossa amostra, todos os pacientes realizaram tratamento radioterápico prévio e destes, 69% realizaram QT e 41% cirurgia, corroborando com os tratamentos mais comuns relatados na literatura. Vale salientar que neste trabalho um mesmo paciente pode ter realizado mais de um tipo de tratamento de forma concomitante.

Cárie de radiação, odontalgia e o fato do dente se apresentar como resto radicular foram os motivos mais frequentes para a realização da exodontia, semelhante ao que foi encontrado por Patel et al. (2016) e Aggarwal et al. (2017) que também apresentaram a cárie de radiação, assim como infecção periapical e doença periodontal como motivos mais encontrados para exodontia. Esses achados sugerem que uma criteriosa adequação de meio prévia ao tratamento radioterápico, orientações de higiene bucal e a conscientização dos pacientes sobre a importância do acompanhamento com o dentista seriam os fatores mais relevantes para evitar que a condição de saúde bucal chegue em estágios mais precários necessitando de exodontia.

Corroborando com os dados apresentados, no trabalho de Da Silva et al. (2020), todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião dentista, cumprindo com todos os princípios cirúrgicos, os participantes também foram

submetidos a no máximo duas exodontias por quadrante, podendo ser submetidos a novos procedimentos, caso indicados. Os resultados se assemelham também quanto ao uso da antibioticoterapia pré e pós procedimento, diferindo apenas no dia de início do uso da medicação que foi iniciada dois dias antes, ao invés de um dia.

As posologias do PENTO, diferenciaram um pouco com relação ao encontrado na literatura para prevenção da ORN. Patel et al. (2016) e Aggarwal et al. (2017) utilizaram a medicação 30 dias antes do procedimento, a pentoxifilina (400mg) era utilizada duas vezes ao dia e o total de tocoferol era de 1000 UI/dia até total recobrimento mucoso, nestes trabalhos a antibioticoterapia não foi distribuída de forma igual a todos os pacientes, alguns fizeram de forma prévia e outros no pós operatório. Em nosso estudo, todos os pacientes fizeram antibiótico de forma profilática no pré e no pós operatório, a pentoxifilina (400mg) era utilizada 15 dias antes do procedimento, três vezes ao dia até total recobrimento mucoso, o total de tocoferol se aproxima de 800 UI/dia.

Em uma pesquisa com relação a prescrição de antibióticos em pacientes pós Radioterapia, Kanata, Rogers e Martin (2002) demonstraram que os profissionais apresentam um certo consenso com relação a indicação desta medicação em pacientes submetidos a exodontias pós RT, porém, ainda faltam evidências com relação à tipo, dose e tempo da profilaxia antibiótica. Nabil e Sammon (2011) mostraram que na maioria dos artigos encontrados em sua revisão sistemática foram utilizados antibióticos pré ou pós o procedimento e que os mais foram utilizados foi a amoxicilina e a clindamicina, corroborando com os antibióticos utilizados nesta pesquisa, porém, concordam que os antibióticos não são usados para prevenir ORN, mas para prevenir infecções em tecidos danificados.

Os dados com relação à dor corroboram com o que foi encontrado com relação ao uso de analgésico, levando em consideração que a maioria dos pacientes (61%) apresentou ausência de dor no D7 e no D14 esse número subiu para 88%. A maioria, 74%, não fez uso de analgésico pós-operatório e aqueles que necessitaram do uso deste suspenderam até o D14. O trabalho realizado por Da Silva et al. (2020) mostrou resultados bastante semelhantes ao encontrado em nosso estudo quando comparou dor no pós operatório em pacientes que fizeram FBM e os que não fizeram, levando em consideração que, os pacientes que realizaram FBM apresentaram um percentual menor de dor (21,1%) quando comparado aos que não realizaram FBM (66,7%) e o uso de analgésico também foi mais observado nos pacientes que não realizaram FBM. O fato da menor dor nos pacientes que fizeram FBM pode se justificar por alguns estudos que ao longo dos anos vêm mostrando bons resultados deste método no alívio da dor, redução do edema, e no processo de reparo de tecidos em pacientes não irradiados e aqueles em risco de ORN (Vescovi, et al., 2012).

O fato de os pacientes nesta pesquisa apresentarem um percentual baixo de dor e uso de analgésico no pós operatório pode estar relacionado às propriedades antiinflamatórias da pentoxifilina, que foram confirmadas em uma série de estudos clínicos realizado em diversas síndromes de falência de órgãos (Hendry et al., 2020). A pentoxifilina possui efeito anti TNF-alfa, sendo responsável por aumentar a vasodilatação e inibir reações inflamatórias, ela pode aumentar a quantidade de trifosfato de adenosina nas hemácias, melhorando assim a deformação da membrana eritrocitária, inibindo hemácias, agregação plaquetária e contração microvascular (Li & Wang, 2020).

O percentual de infecção no pós cirúrgico ter sido tão baixo (2%) no D7, apresentando total resolução do quadro até do D28, pode estar relacionado tanto aos princípios cirúrgicos respeitando a assepsia do procedimento quanto ao uso de profilaxia antibiótica com a amoxicilina e o uso da clorexidina 0,12% para higienização da área no pós operatório, sugerindo que o uso de antibioticoterapia associada à medidas de higiene pode diminuir o risco de infecção no pós operatório, porém, devido ao fato deste trabalho não apresentar um grupo sem fazer o uso destes métodos para comparar os resultados, não podemos afirmar isto com certeza.

Com relação a cicatrização do sítio cirúrgico, todos os pacientes apresentaram total recobrimento mucoso até do D28 e a maioria (86%) apresentou recobrimento no D14. Da Silva et al. (2020) mostrou que com o uso da FBM e antibioticoterapia,

94,7% dos pacientes apresentaram recobrimento mucoso total até 14 dias pós operatório apresentando resultados bem semelhantes aos encontrados nesta pesquisa, o que pode estar associado a semelhança da técnica cirúrgica, porém, vale ressaltar que nesta pesquisa não foi utilizada nenhuma ferramenta que estimule a cicatrização como a FBM e, ainda assim, apresentou excelentes resultados.

Em nossa pesquisa, ao apresentar recobrimento mucoso, o protocolo PENTO era suspenso, foi observado que a maioria dos pacientes utilizou o protocolo até 2 semanas após o procedimento, todos suspenderam até a 4ª semana de pós operatório e nenhum deles apresentou exposição óssea no período avaliado. Patel et al. (2016) e Aggarwal et al. (2017) também utilizaram o protocolo PENTO como forma de prevenção da ORN pós exodontia e, assim como na nossa pesquisa, a medicação era suspensa após recobrimento mucoso, estes trabalhos obtiveram uma média de uso do protocolo de 14 semanas no pós operatório, apresentando, também, 1 caso de ORN.

É válido ressaltar que quando administrada em altas doses, a pentoxifilina pode causar reações, como rubor facial com sensação de calor e distúrbios gastrintestinais (sensação de pressão gástrica, plenitude, náusea, vômito ou diarreia). Eventualmente, pode ocorrer arritmia cardíaca, vertigem, dores de cabeça, agitação e distúrbios do sono. Ocasionalmente surge prurido, eritema e urticária (Hamama et al., 2012). Outro medicamento que pode apresentar efeitos adversos é o antibiótico utilizado, a amoxicilina apresenta entre os efeitos adversos mais comuns diarreia, náusea e rash cutâneo, e como efeitos incomuns vômito, urticária e prurido.

No caso dos pacientes desta pesquisa, 18,4% dos participantes apresentaram efeitos adversos na primeira semana pós-operatória (D7), 16,3% no D14, 2% no D21, sendo reduzido a zero no D28. Os efeitos mais prevalentes foram: náusea (14%), dor gástrica (8%) e tontura (12%).

Essa diminuição dos efeitos ao longo das semanas pode estar associada tanto a prescrição de protetores gástricos (quando apresentado sintomas gástricos) como também a redução da dose diária em casos de efeitos mais fortes, além do fato de que o antibiótico era utilizado até 8 dias após o procedimento e a pentoxifilina era utilizada até total recobrimento mucoso e 86% dos pacientes já o apresentaram no D14. Embora apresente alguns efeitos adversos, todos os pacientes toleraram o uso da medicação proposta até quando indicado, podendo o protocolo PENTO ser eficaz na prevenção da ORN.

4. Considerações Finais

Baseando-se nos resultados obtidos, podemos sugerir que a associação de pentoxifilina e tocoferol pode desempenhar papel importante na prevenção da ORN além de diminuir a necessidade do uso de analgésicos garantindo um pós operatório mais confortável.

Porém se faz necessária a realização de mais estudos abordando o tema, sobretudo ensaios clínicos randomizados e controlados, na expectativa de obter evidências mais significativas.

Referências

- Aggarwal, K., Goutam, M., Singh, M., Kharat, N., Singh, V., Vyas, S., & Singh, H. P. (2017). Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Nigerian journal of surgery official publication of the Nigerian Surgical Research Society*, 23(2), 130–133. https://doi.org/10.4103/njs.NJS_40_16
- Avelar, J. M. de P., Nicolussi, A. C., Toneti, B. F., Sonobe, H. M., & Sawada, N. O. (2019). Fadiga em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico: estudo prospectivo. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 27(e3181), e3168. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2813.3168>
- Bonan P.R, Lopes M.A, Pires F.R, Almeida O.P. (2006). Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis. *Braz Dent J*. 17(4)336-342. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402006000400013>
- Casati, M.F.M et al. (2012). Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 41(4) 186- 191. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-658429>

- Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., & Harris, M. (2010). Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part I: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral and maxillofacial surgery*, 14(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>
- Da Silva, F. A., Rousseng, S. C., Gonçalves de Souza Tavares, M., Pezzi Franco de Souza, C., Barreto Mozzini, C., Benetti, M., & Dias, M. (2020). Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Revista Brasileira De Cancerologia*, 66(1), e-08455. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.455>.
- Dos Anjos, R. S., De Pádua Walfrido, G. N., de Hollanda Valente, R. O., Gueiros, L. A., Carvalho, A., Patel, P., Porter, S., Leão, J. C., & Silva, I. (2021). Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(6), 3311–3317. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05847-6>
- Hamama, S., Delanian, S., Monceau, V., & Vozenin, M. C. (2012). Therapeutic management of intestinal fibrosis induced by radiation therapy: from molecular profiling to new intervention strategies et vice et versa. *Fibrogenesis & tissue repair*, 5(Suppl 1), S13. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S13>
- Hendry, B. M., Stafford, N., Arnold, A. D., Sangwaiya, A., Manglam, V., Rosen, S. D., & Arnold, J. (2020). Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Pharmacology research & perspectives*, 8(4), e00631. <https://doi.org/10.1002/prp2.631>
- Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA) - Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- Irie, M. S., Mendes, E. M., Borges, J. S., Osuna, L. G., Rabelo, G. D., & Soares, P. B. (2018). Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 23(5), e524–e530. <https://doi.org/10.4317/medoral.22474>
- Kanatas, A. N., Rogers, S. N., & Martin, M. V. (2002). A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *British dental journal*, 192(3), 157–160. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4801322>
- Li, J., & Wang, W. (2020). Positive effect of pentoxifylline on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 121(3), 264–267. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.12.003>
- Lyons, A. J., & Brennan, P. A. (2017). Pentoxifylline - a review of its use in osteoradionecrosis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 55(3), 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.12.006>
- Lyons, A., & Ghazali, N. (2008). Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 46(8), 653–660. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.04.006>
- Moura J. F. B., & Lima R. P. (2013). Tumores de cabeça e pescoço. In: Salvajoli, J. V; Souhami, L.; Faria, S. L. (Org.). *Radioterapia em oncologia*. Editora Atheneu, São Paulo, 505-515.
- Nabil, S., & Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(3), 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.10.005>
- Neville, B et al. (2016); *Patologia Oral e Maxilofacial*. Editora Elsevier. (4a ed.).
- Patel, V., Gadiwalla, Y., Sassoan, I., Sproat, C., Kwok, J., & McGurk, M. (2016). Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 54(5), 547–550. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.02.02>
- Patel, V., & McGurk, M. (2017). Use of pentoxifylline and tocopherol in radiation-induced fibrosis and fibroatrophy. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 55(3), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.11.323>
- Pitak-Arnnop, P., Sader, R., Dhanuthai, K., Masaratana, P., Bertolus, C., Chaine, A., Bertrand, J. C., & Hemprich, A. (2008). Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(10), 1123–1134. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.03.014>
- Ramli, R., Ngeow, W. C., Rahman, R. A., & Chai, W. L. (2006). Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part IV. Management of osteoradionecrosis. *Singapore dental journal*, 28(1), 11–15. Retrieved from: <https://web-archive.southampton.ac.uk/cogprints.org/8154/>
- Rivero, J. A., Shamji, O., & Kolokythas, A. (2017). Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 124(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.004>
- Santos R, et al. (2011). Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à Radioterapia e quimioterapia. *Rev Esc Enferm USP*, 45(6) 1338- 1344. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009>
- Shin, D. M., & Khuri, F. R. (2013). Advances in the management of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*, 35(3), 443–453. <https://doi.org/10.1002/hed.21910>
- Sousa AR, Koury GV, Badaranne EB, Cavalcante HA, Araújo CN. (2016). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em hospital de referência. *Rev Soc Bras Clin Med*, 14 (3), 129-132. Retrieved from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-2123>
- Sultan, A., Hanna, G. J., Margalit, D. N., Chau, N., Goguen, L. A., Marty, F. M., Rabinowits, G., Schoenfeld, J. D., Sonis, S. T., Thomas, T., Tishler, R. B., Treister, N. S., Villa, A., Woo, S. B., Haddad, R., & Mawardi, H. (2017). The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *The oncologist*, 22(3), 343–350. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0298>

Vescovi, P., Manfredi, M., Merigo, E., Guidotti, R., Meleti, M., Pedrazzi, G., Fornaini, C., Bonanini, M., Ferri, T., & Nammour, S. (2012). Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomedicine and laser surgery*, 30(1), 5–13. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2955>

Wong, J. K., Wood, R. E., & McLean, M. (1997). Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 84(1), 16–21. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90287-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90287-0)