

Cristiana Sofia Pires Teixeira

Reabilitação oral com implantes em pacientes que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde (FCS)

Porto

2012

Cristiana Sofia Pires Teixeira

Reabilitação oral com implantes em pacientes que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço

Universidade Fernando Pessoa– Faculdade de Ciências da Saúde (FCS)

Porto

2012

Cristiana Sofia Pires Teixeira

Reabilitação oral com implantes em pacientes que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestrado em Medicina Dentária”

RESUMO

A radioterapia e a quimioterapia são duas das modalidades terapêuticas usadas no tratamento de tumores da cabeça e do pescoço. O objectivo do médico dentista, cooperando com o radioterapeuta, é atenuar as sequelas nefastas da radiação, como a osteorradionecrose, e promover ao máximo a saúde oral, melhorando assim a qualidade de vida do paciente, o que passa principalmente pela reabilitação oral do paciente. A reabilitação oral com implantes será a opção mais apropriada para realizar nestes casos, em que a qualidade óssea está diminuída, sendo que é necessário ter em conta: o tempo que decorreu após o término da radioterapia, dose de radiação, tipo de radiação, expectativas do paciente, possível desenvolvimento de osteorradionecrose, local que foi irradiado, entre outros. É necessário que o médico dentista dê conhecimento de técnicas profiláticas e reforçe a motivação para a higiene oral, para atenuar a sintomatologia que advem da radiação, e na programação da reabilitação protética o conhecimento de fármacos e de tratamentos, como o de oxigenoterapia hiperbárica, que poderão potenciar a previsibilidade dos implantes e minimizar os efeitos da radiação.

ABSTRACT

Radiation therapy and chemotherapy are the two therapeutic modalities used in the treatment of the head and neck cancer. The aim of the dentist, cooperating with the radiotherapist, is to mitigate the adverse sequelae of radiation, such as osteoradionecrosis, and promote oral health to its maximum, thereby improving the quality of life of patients, which has to keep on consideration the oral rehabilitation of the patient. The use implants will be the most appropriate option to achieve in such cases, where the bone quality is decreased, and it is necessary to take account of: the time elapsed after the radiation, the radiation dose, types of radiation, expectations the patient, possibly developing of osteoradionecrosis, field irradiated, among others. The clinician must give prophylactic knowledge of techniques and enhance motivation for oral hygiene, to alleviate the symptoms of radiation and must plan in advance prosthetic rehabilitation and treatments, such as hyperbaric oxygen therapy, to enhance the success of the implants and to minimize the sequelae of radiation.

DEDICATÓRIAS

Ao meu pai, que olha por mim e é o motivo pelo qual eu luto todos os dias para o orgulhar...

À minha mãe, corajosa, que lutou todos os dias para me dar o curso que agora concluo..

Ao meu irmão, que sei que tem orgulho em mim e para quem eu olho como um exemplo a seguir...

Aos meus avós e à minha tia, que se preocupam comigo e só querem que eu seja bem sucedida..

Ao Nuno, indescritível apoio, cujas palavras não chegam para agradecer a ajuda e o “tudo” que foi para mim neste anos, que me orgulha e que me faz crescer diariamente...

À Cristina, que me recebe como se eu fosse da família, e que me dá carinho , força e apoio incondicional...

" O que revela a nossa força não é sermos imbatíveis , incansáveis ou invulneráveis . É a coragem de avançar ainda que com medo. A vontade de viver ainda que tenhamos morrido um pouco ou muito, aqui ou ali, pelo caminho. É a intenção de não desistirmos de nós mesmos, por maior que às vezes seja a tentação.

São os gestos de gentileza e ternura que somente os fortes conseguem ter"

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus professores, que além de terem enriquecido a paixão que eu tinha pela Medicina Dentária, mostraram-me o prazer do ensino e partilha de conhecimentos...

Agradeço à minha orientadora, Dra. Ana Rita Nóbrega, que me deu o apoio que precisava e se mostrou sempre disponível e atenciosa..

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	ii
ÍNDICE DE ESQUEMAS	iii
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
INTRODUÇÃO	1
DESENVOLVIMENTO	6
I. Consequências da radioterapia	6
II. Consequências da quimioterapia	9
III. Osteorradionecrose	12
IV. Reabilitação oral com implantes	22
IV.1 Tipo de radiação	29
IV.2 Dose de radiação	30
IV.3 Quimioterapia adjuvante	31
IV.4 Intervalo entre o término do tratamento e a colocação de implantes	32
IV.5 Tempo para colocação em carga dos implantes	34
IV.6 Factores dos implantes	34
IV.7 Oxigenoterapia hiperbárica	36
IV.8 Uso profiláctico de antibióticos	46
CONCLUSÃO	48
BIBLIOGRAFIA	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Complicações orais da radioterapia (Sciubba; Goldenberg, 2006)	6
Tabela 2- Sistemas de classificação da ORN (Jacobson <i>et al.</i> , 2010)	16
Tabela 3-- Factores de risco associados ao desenvolvimento da ORN (Jacobson <i>et al.</i> , 2010)	17
Tabela 4- Protocolo após radioterapia (Vudiniabola <i>et al.</i> , 1999)	23
Tabela 5- Tabela comparativa de estudos sobre sucesso em pacientes que foram submetidos a radiação e a pacientes que não o foram	25
Tabela 6- Protocolo para a colocação de implantes dentários em pacientes irradiados com dose superior a 50Gy. (Larsen, 1997)	28
Tabela 7- Critérios desfavoráveis relativos considerando a dose de radiação (Thariat <i>et al.</i> , 2010)	31
Tabela 8- Estudos comparativos do intervalo ideal entre término da radioterapia e colocação de implantes	33
Tabela 9- Usos aprovados de oxigenoterapia hiperbárica, segundo UHMS (Mortensen, 2008)	40

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1- Patofisiologia da osteorradionecrose de acordo com Marx (Lyons, Ghazali, 2008)	13
Esquema 2- Teoria da fibroatrofia induzida por radiação (Lyons; Ghazali, 2008)	15

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Imagem raio-x da mandíbula. Imagem A: ORN; Imagem B: Evolução da ORN, após 6 meses do uso de pentoxifilina com vitamina E e clodronato (Delanian; Depondt; Lefaix, 2005)	20
Ilustração 2- Medidas terapêuticas a realizar depois da radioterapia (Sennhenn-Kirchner <i>et al.</i> , 2009)	23
Ilustração 3 :Cálculo do efeito de radiação cumulativa (Gränstrom <i>et al.</i> , 2006)	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA -atmosferas absolutas

Atm- atmosferas

ECHM- The European Committee for Hyperbaric Medicine

Gy- grays

HBO-oxigenoterapia hiperbárica

HSV-herpes oral simplex

IMRT- radioterapia de intensidade modular

IU- unidade internacional

Mg – miligramas

mm-mílimetros

mmHg-milímetro de mercúrio

mPa-milipascal

ORN- osteorradionecrose

p- significância

PTX-pentoxifilina

RANK- receptor do activador do factor nuclear Kappa-beta

RANKL -ligando do RANK

TGF β - Factor de crescimento transformador β 1

TNF- α - Factor de tumor necrosante

UHMS- Underwater and Hyperbaric Medical Society

VEGF- vascular endothelial growth factor

VZV- herpes varicela-zoster

INTRODUÇÃO

Os tumores da cabeça e do pescoço representam o quinto cancro mais frequente, a nível mundial, sendo estimado que anualmente ocorrem 500 000 novos casos. (Garg, Guez, 2011)

Além do acompanhamento por parte do oncologista, é indispensável um acompanhamento cuidado e rigoroso por parte do médico dentista antes, durante e depois do tratamento oncológico. O objectivo do médico dentista será minimizar ou prevenir as sequelas provocadas pela opção de tratamento do cancro, visando controlar situações dolorosas e a manutenção de uma boa qualidade de vida. Para isso, o médico dentista deverá efectuar uma anamnese rigorosa e detalhada, ter conhecimento das consequências do tratamento oncológico na cavidade oral e a consequente forma de prevenção ou atenuação de sintomatologia dolorosa.

Na maior parte das situações que envolvem tumores malignos da cavidade oral, em combinação com a radioterapia e quimioterapia, é necessário realizar receção do tumor, sendo, posteriormente, realizado enxertos para substituição de tecidos moles e duros. Essa alteração de anatomia e função, incapacita o uso de prótese convencionais sendo apropriado, nestes casos, o uso de implantes. (Plata *et al.*, 2012)

Este trabalho visa abordar todos os cuidados que envolvem a reabilitação com implantes dentários de um paciente que foi submetido a radioterapia e/ou quimioterapia a tumores da cabeça e do pescoço e uma descrição dos factores que podem afectar a previsibilidade desse tipo de reabilitação. Pretende-se, após avaliar os extensos danos causados pela radioterapia e quimioterapia, perceber quais os principais cuidados e factores que o médico dentista, no seu consultório, deve ter em atenção quando se depara com este tipo de paciente, com o objectivo de reabilitar preservando uma boa qualidade de vida.

Os objectivos desta revisão bibliográfica são: identificar o papel do médico dentista em casos de radioterapia/quimioterapia, avaliar taxas de insucesso/sucesso dos implantes dentários em pacientes que foram submetidos a radiação, identificar os cuidados a ter com o uso de implantes na reabilitação, avaliar a relevância do tempo que passou entre o término do tratamento oncológico e a colocação de implantes, avaliar a importância da

dose de radiação no risco de insucesso implantar e o reconhecimento de possíveis medidas preventivas que se devem tomar antes da colocação de implantes.

O tema abordado foi escolhido, após uma pesquisa sobre os factores que influenciam a previsibilidade dos implantes, e por ser um tema não desenvolvido na componente lectiva de implantologia. É de extrema importância esta matéria ser de conhecimento do médico dentista generalista, para haver uma boa reabilitação da qualidade de vida destes pacientes ou o encaminhamento, dos mesmos, para instituições especializadas.

Em Portugal, durante o ano de 2011, o cancro oral apresentou uma incidência muito elevada: 11,4 por cada 100000 habitantes, no sexo masculino e de 2,8 em cada 100000 habitantes, no sexo feminino, sendo que, as zonas de maior incidência são: o lábio (20-30%), pavimento da boca (28-35%) língua, laringe, tiróide, faringe e as glândulas salivares (3%). (Santos, Teixeira, 2011)

Segundo Garg, Guez (2011) os tumores da cabeça e do pescoço apresentam como factores de risco: o tabaco, ingestão de álcool, idade (geralmente em idades superiores a 50 anos), virus do papiloma humano (HPV) e o virus de Epstein-Barr (EBV).

A radioterapia, quimioterapia e excisão cirúrgica são as três modalidades terapêuticas que combinadas ou usadas isoladamente constituem o tratamento de tumores malignos da cabeça e do pescoço. (Buddula *et al.*, 2010).

A radioterapia baseia-se na destruição das células, neoplásicas e normais, alterando os seus núcleos através de feixes de radiações ionizantes com finalidade terapêutica. (Peterson *et al.*, 2003)

Recorre-se à radioterapia quando os tumores da cabeça e do pescoço se encontram em estádios iniciais ou quando estão em estádios avançados, considerando-se irressecáveis, ou quando o objectivo é preservar o órgão. (Santos, Teixeira, 2011)

Quanto mais acelerado o metabolismo celular, mais efectivo será o resultado da radiação, o que se traduz numa destruição relativamente selectiva das células neoplásicas visto estas possuírem um metabolismo mais rápido do que as normais. No entanto, células como as hemapoieticas, epiteliais e endoteliais, apresentam uma elevada taxa de metabolismo, sendo afectadas tanto como as células cancerígenas.

Apesar de actualmente serem usadas doses fraccionadas de radiação localizadas, é inevitável que as células não cancerígenas sejam também afectadas. (Peterson *et al.*, 2003)

Antes do início do tratamento oncológico deverão ser realizadas, no âmbito da Medicina Dentária, aplicações tópicas de flúor, uma avaliação do estado geral da dentição, motivação e instruções de higiene oral. Devemos ainda incentivar a cessação de hábitos tabágicos e de consumo de álcool. (Rothstein, 2005).

Quando se realiza radioterapia são normalmente efectuadas, previamente ao tratamento, extracções múltiplas para evitar extrações posteriores e diminuir o risco de osteorradionecrose (ORN). (Barrowman, Wilson, Wiesenfeld, 2011). Essas extracções deverão ser realizadas duas a três semanas antes da radioterapia. baseando-se no tempo necessário para reepitilização dos tecidos. (Lucas, Rombach, Glodwein, 2001)

A radioterapia era originalmente vista como uma contra-indicação para a colocação de implantes dentários. (Fischer-Brandis, 1990; Kluth *et al.*, 1998)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006), o crescente número de casos de cancro oral e o facto de a radioterapia ser cada vez mais localizada, fez com que seja cada vez mais aceite e habitual a colocação de implantes neste tipo de pacientes.

A quimioterapia baseia-se na administração sistémica de fármacos dirigidos contra certos grupos moleculares e está indicada quando há dúvidas sobre a ressecabilidade de um tumor avançado ou quando existe metástases ou recidiva do tumor. (Santos, Teixeira, 2011)

Tal como a radioterapia, o objectivo das drogas usadas em quimioterapia é a destruição ou causar um atraso na divisão nas células com proliferação acelerada. Esta actuação faz com que tanto as células tumorais, como as células com metabolismo acelerado como por exemplo, as células do epitélio gastrointestinal (incluindo as da cavidade oral) sejam afectadas. (Peterson *et al.*, 2003)

Os agentes anti-neoplásicos mais usados no tratamento da neoplasia oral são: irinotecano, gemcitabina, vinorelbina e o docetaxel. (Santos, Teixeira, 2011)

Durante a quimioterapia, os diferentes agentes anti-neoplásicos causam efeitos adversos agudos na medula óssea, rins e mucosa oral. Os efeitos adversos podem ser : estomatite, mucosite, um estado semelhante à osteoporose devido à alteração de células vasculares que levam à pouca irrigação óssea e a uma diminuição na remodelação óssea. (Kóvacs, 2011)

Com a acção das drogas anti-tumorais, ocorre uma atrofia da mucosa, mais evidente na mucosa não aderida, que resulta num aspecto ulcerado e eritematoso. Estas alterações ocorrem uma semana após o início da terapia e cicatrizam espontaneamente após duas a três semanas do término da mesma. (Peterson *et al.*, 2003)

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho científico foi elaborado, no âmbito da disciplina de Projecto de Pós-Graduação, de forma a ser apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica realizada em livros científicos e em pesquisa nos motores de busca Pubmed, Science Direct e B-On, na Faculdade de Medicina Dentária do Porto e na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, de artigos, com limite temporal do ano 1983, com as seguintes palavras-chave e combinações entre elas: "radiotherapy", "chemotherapy", "osteoradionecrosis", "hyperbaric oxygen", "effects of radiotherapy", "cancer treatment", "dental implants".

Foram pesquisados artigos científicos e literatura em Português, Inglês e em Espanhol, dos quais, alguns se encontravam na bibliografia dos artigos pesquisados inicialmente..

Da pesquisa bibliográfica resultou um conjunto de artigos, com os limites temporais bem definidos e dos quais foram utilizados 87 referências bibliográficas, incluindo revisões bibliográficas e estudos clínicos que estivessem directamente relacionados com o tema abordado neste trabalho. Foram também utilizados artigos que se encontravam descritos na bibliografia de alguns dos artigos originais que foram utilizados neste trabalho científico.

Abordagem em Medicina Dentária ao Paciente submetido a radioterapia de tumores da cabeça e do pescoço

O critério de exclusão foi determinado pelo tema abordado em cada artigo e pela sua contribuição para esta revisão bibliográfica.

DESENVOLVIMENTO

I- CONSEQUÊNCIAS DA RADIOTERAPIA

Segundo Yerit *et al.* (2006), a interacção entre a radiação e os tecidos causa danos a nível do osso, periósteo, tecido conectivo da mucosa e endotélio das veias.

Os efeitos considerados e a sua gravidade variam com: idade do paciente, condições e intensidade de radiação, extensão e duração da radiação, volume de dose de radiação, densidade ionizante, local irradiado, sensibilidade do paciente e distância entre a fonte de radiação ao local irradiado. (Strysky; Borysewicz-Lewicka, 2000)

Podemos classificar os efeitos da radioterapia em: efeitos agudos quando surgem na primeira fase da radioterapia e permanecem após o término durante 2 a 3 semanas e os efeitos crónicos que aparecem após semanas ou até anos do término do tratamento. (Tabela 1) (Sciubba; Goldenberg, 2006)

Complicações agudas	Complicações crónicas
Mucosite	Atrofia e fibrose da mucosa
Infecções: fungos e bactérias	Disfunção das glândulas salivares: xerostomia, cáries dentárias
Disfunção das glândulas salivares: sialodenites, xerostomia	Necrose do tecido mole
Disfunção no paladar	Osteorradionecrose
	Fibrose muscular, cutânea e trismus
	Infecções: fungos e bactérias

Tabela 1- Complicações orais da radioterapia (Sciubba; Goldenberg, 2006)

A mucosa oral apresenta as primeiras manifestações agudas da radiação, sendo visível na primeira ou na segunda semana, eritema na área irradiada que pode evoluir para uma mucosite (em mais de 50% dos casos), com ou sem ulceração. Como consequência, há dor intensa e disfagia que acabam por diminuir após o término do ciclo de radioterapia e sendo assim, o tratamento necessário adoptado é apenas paliativo. (Peterson *et al.*, 2003)

Os sinais clínicos da mucosite oral podem incluir: eritema, ulceração, necrose e sangramento sendo necessário realizar diagnóstico diferencial com infecções fúngicas ou bacteriológicas (também muito comuns nestes casos) e com a patologia do enxerto contra o hospedeiro. (Sciubba; Goldenberg, 2006).

Existem várias estratégias de prevenção da mucosite, que não são consensuais entre os autores, e incluem: fármacos protectores de mucosa, instrumentos de higiene oral, lubrificantes, emulientes, bochechos de clorhexidina, uso de anti-inflamatórios (benzidamina), substâncias antimicrobianas, fármacos modificadores de resposta biológica, compostos citoprotectores (sucralfato) e combinação de fármacos para alívio da dor (analgésicos). (Sciubba; Goldenberg, 2006)

O paladar, devido à destruição das células epiteliais existentes nas papilas gustativas, perde-se inicialmente mas acaba por retomar, denominando-se disgeusia, dependendo da quantidade e da qualidade da saliva existente após o término do tratamento. (Rothstein, 2005)

A radiação induz também a fibrose progressiva da submucosa, tornando-a menos elástica e menos resiliente, a hipóxia dos tecidos e o trismo (Buddula *et al.*, 2010).

O trismo ocorre em cerca de 5-38% dos pacientes submetidos à radioterapia e baseia-se na inflamação da musculatura massetéica devido a um dano primário nos músculos pterigóideus, mandíbula ou nos masseteres. Clinicamente verifica-se uma dificuldade progressiva na abertura da boca, geralmente durante o primeiro ano após o término do tratamento. O músculo sofre uma atrofia e contractura devido à radiação e ao longo do tempo a distância interincisal, em abertura máxima, irá diminuindo podendo até, causar dificuldades na alimentação. Para além do dano e da fibrose causada nos músculos da mastigação, também ocorrem problemas degenerativos ao nível da articulação temporomandibular. O tratamento desta patologia baseia-se em fisioterapia e alguns autores defendem a administração de pentoxifilina associada a tocoferol. (Sciubba; Goldenberg, 2006)

As glândulas salivares devido ao seu metabolismo lento são mais radiorresistentes que a mucosa oral no entanto, devido à destruição da microvascularização, sofrem atrofia, fibrose e degeneração. (Peterson *et al.*, 2003).

A radiação causa sialoadenite radiógena devido à inflamação dos ácinos salivares que pode levar à necrose das glândulas salivares ou causar um decréscimo crónico na produção salivar (Santos; Teixeira, 2011). Clinicamente verifica-se xerostomia que varia segundo o grupo de glândulas salivares que foram afectadas. (Rothstein, 2005)

A xerostomia é uma das sequelas mais evidentes e frequentes nos pacientes que realizaram radioterapia, clinicamente evidente quando há uma alteração na composição da saliva, tornando-se mais viscosa e em menor quantidade. Se as glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) se encontrarem no campo de radiação, a função salivar decresce cerca de 50-60% na primeira semana, diminuindo nas semanas consequentes após ser submetido 23grays de radiação fraccionada. (Sciubba; Goldenberg, 2006)

A xerostomia pode provocar cáries denominadas “cáries de radiação”, periodontite agressiva, halitose, disfonia e disfagia. Nestes casos é aconselhado o uso de substitutos de saliva, beber água durante o dia, o uso de fármacos simpaticomiméticos (cloridrato de pilocarpina e cloridrato de cevimelina) para a estimulação de saliva, uso de colutórios adequados e pastilhas elásticas sem açúcar. (Peterson *et al.*, 2003)

As “cáries de radiação” não se devem directamente à radiação ionizante mas sim às alterações nos movimentos iónicos no esmalte, ao decréscimo da quantidade de saliva, ao aumento da actividade das enzimas proteolíticas, ao decréscimo de neutrócitos e ao aumento da flora bacteriológica. (Strysky; Borysewicz-Lewicka, 2000)

Devido à radiação, ou à xerostomia, ocorre alteração da flora oral havendo uma proliferação maior de bactérias anaeróbias e fungos e, maior predisposição a infecções que, se não tratadas, poderão causar infecções sistémicas graves. (Peterson *et al.*, 2003)

Devido à alteração da flora oral, há um aumento de bactérias Gram negativo como a enterobactéria e pseudomonas, que irão contribuir para o desenvolvimento da mucosite. (Sciubba; Goldenberg, 2006)

A radioterapia concomitante com a quimioterapia, para além de causar alteração da flora oral, conduz a um estado de imunossupressão. Consequentemente, o fungo *Candida Albicans* prolifera, podendo começar apenas por causar xerostomia e, no seu

estado mais grave, ser extremamente doloroso causando até incapacidade do paciente ingerir alimentos. Se estiver num estado inicial, deverá ser prescrito um colutório com propriedades antifúngicas, como a nistatina. No entanto, se já se encontrar num estado muito avançado e, for impossível administrar medicação via oral, deverá ser aconselhado o fluconazole (200mg no primeiro dia, 100mg nos 2-6 dias consequentes). A colonização por *Candida Albicans* pode-se tornar fatal se for sistémica, sendo que, nesses casos, deverá administrar-se por via intravenosa um antifúngico de largo espectro. (Garg ; Guez, 2011)

Alterações hematológicas, como a leucopenia e plaquetopenia, também são efeitos colaterais a que o médico dentista deve prestar atenção quando executar alguma cirurgia pós-radiação pois, leva a uma predisposição para uma ruptura da mucosa e atraso na cicatrização.(Yerit *et al.*, 2006)

Segundo Ihde *et al.* (2009) outro dos efeitos da radioterapia é a redução da proliferação da medula óssea, colagénio e células endoteliais e do perióstio, sendo que o dano nos osteoclastos ocorre antes das alterações vasculares levando ao subsequente decréscimo na remodelação óssea, causando dano tecidual.

A radiação também pode levar à obliteração dos canais haversianos havendo assim uma diminuição na formação de osteócitos. (Colella *et al.*, 2007)

II- CONSEQUÊNCIAS DA QUIMIOTERAPIA

Actualmente, a administração oral de fármacos quimioterapêuticos, durante um longo período de tempo, é cada vez mais usual sendo que é necessário monitorizar os seus efeitos secundários e preveni-los. (Barton, 2011)

A combinação de fármacos quimioterapêuticos mais frequentemente administrados é: 5-fluororacil, cisplatina, metotrexato, bleomicina e vincristina.(Gränstrom *et al.*, 2006)

A maior parte dos agentes quimioterapêuticos têm, como base de actuação, diversos mecanismos de inibição do: metabolismo celular, da divisão celular acelerada, da angiogénese e inibe cadeias de reparação tecidual. Estes fármacos inibem o DNA, RNA e a síntese de proteínas que conduzem a uma diminuição da fibroplasia e da neovascularização nas zonas danificada. (Guo; DiPietro, 2010)

Segundo Guo; DiPietro (2010) os agentes quimioterapêuticos atrasam a migração das células para o local danificado, diminuem a formação de uma matriz precoce a nível do dano tecidual, decrescem a produção de colagénio, provocam danos a nível da proliferação de fibroblastos e inibem a contracção das feridas. Além do mais, enfraquecem o sistema imunitário do paciente, impedindo a fase inflamatória das feridas e conseqüentemente aumentando a possibilidade de infecção.

As células mais afectadas pertencem à medula óssea, ao tracto gastro-intestinal, rins, pele e folículos do cabelo. (Barton, 2011)

A imunodepressão aumenta a frequência e a severidade do herpes oral simplex (HSV) e do herpes varicela-zoster (VZV), sendo prescrito o aciclovir, antifúngico recomendado nestas situações. (Scully; Epstein, 1996)

Alguns autores defendem que os agentes quimioterapêuticos também levam à redução do fluxo salivar, da amilase salivar e dos níveis de IgA. (Scully; Epstein, 1996)

Alguns dos efeitos a nível sistémico causados pela quimioterapia são: fadiga geral, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, anorexia, hipotiroidismo, hiperglicemia, toxicidade cardíaca e toxicidade a nível dermatológico. (Barton, 2011)

A nível hematológico, estes agentes induzem neutropenia, anemia e trombocitopenia, o que faz com que haja, na zona da ferida, maior vulnerabilidade e e possível hemorragia descontrolada. (Guo; DiPietro, 2010)

Como efeito secundário tardio, as alterações vasculares, causadas pelos agentes quimioterapêuticos, conduzem à má-nutrição óssea, o que leva a um estado semelhante à osteoporose. (Kóvac, 2001)

A mucosite oral é uma das complicações que advem também da quimioterapia, associada à imunossupressão do paciente. (Santos; Teixeira, 2011) Agentes quimioterapêuticos, como o Fluorouracil e a procarbazona, agravam a severidade dos sintomas da mucosite. (Lucas, Rombach, Glodwein, 2001)

A melfalina, agente quimioterapêutico, também é responsável pelo desenvolvimento da mucosite. Um método para a redução desta sequela será realizar o arrefecimento da

cavidade oral, com cubos de gelo ou bochechos com água gelada, 5 minutos antes da quimioterapia e 25 minutos depois. (Scully; Epstein, 1996)

O Fluorouracil é o fármaco mais associado à mucosite, durante a quimioterapia, pois é um análogo que interfere com a síntese de DNA, provocando a destruição de células que se desenvolvem rapidamente como por exemplo, células tumorais e também células da mucosa. Estas lesões ulcerativas podem ocorrer ao longo do tracto gastrointestinal e, geralmente são tão dolorosas que podem fazer com que o paciente não consiga ingerir alimentos. (Garg, Guez, 2011)

Apesar destas lesões desaparecerem com a interrupção da quimioterapia, é necessário realizar tratamento para aliviar a sintomatologia. Deve ser recomendada uma higiene oral extremamente cuidada antes de iniciar a quimioterapia mas, para alívio de sintomas, pode-se prescrever colutórios com clorhexidina ou um colutório comumente denominado “BMX” que combina um antiácido (Maalox), anestésicos tópicos (xilocaína) e o Benadryl (anti-histamínico). (Garg, Guez, 2011)

O sucralfato, sal de alumínio é proposto como o tratamento da mucosite oral pelos autores Scully; Epstein (1996), referindo que este cria uma barreira de protecção a nível da úlcera, apresentando actividade antibactericida e aumentando a capacidade de recuperação do tecido.

Outra das complicações são as alterações cutâneas que podem ser provocadas, por exemplo, pelo fármaco quimioterapêutico Cetuximab. (Santos; Teixeira, 2011)

Outros fármacos, usados em tratamento quimioterapêutico, têm vindo a demonstrar causar alterações a nível oral como por exemplo: bisfosfonatos por via intra-venosa, anti-angiogénicos, anticorpos que bloqueiam o receptor do activador do factor nuclear Kappa-beta (RANK) e o seu ligando RANKL (denosumab) e drogas inibidoras da via de sinalização PI3K-Akt-mTOR. (Santos; Teixeira, 2011)

Pacientes a quem estejam a ser administrados bisfosfonatos por via intra-venosa, antiangiogénicos ou o denosumab, devem ser seguidos atentamente e ser monitorizados pois estes fármacos mostraram induzir a osteorradição. (Santos; Teixeira, 2011)

A nova geração de fármacos quimioterapêuticos anti-angiogénicos, como o bevacizumab, baseiam-se num anticorpo que neutraliza o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), que quando combinados com os outros agentes quimioterapêuticos, limitam a irrigação sanguínea nos tumores, conseqüentemente reduzindo a sua capacidade de crescer. No entanto, como este tipo de fármacos decrescem a capacidade de reparação das feridas, deverá ser interrompida a sua administração antes da realização de procedimentos cirúrgicos. (Guo; DiPietro, 2010)

A cisplatina, agente quimioterapêutico, mostrou levar a uma diminuição na remodelação óssea. (Kóvacs, 2001)

III- OSTEORRADIONECROSE

Segundo Gränstrom *et al.* (2006) a possibilidade de ocorrência de osteorradionecrose (ORN) é a principal causa para a reabilitação oral com implantes não ser muito seguida neste tipo de pacientes.

Trata-se de uma das conseqüências mais devastadoras e tardias que advêm da radiação, clinicamente uma ulceração ou necrose da mucosa, com exposição óssea (pelo menos três meses), na ausência de doença metastática ou recidiva tumoral. (Santos; Teixeira, 2011).

A radiologia pode não ser muito útil no diagnóstico da ORN visto que as imagens radiográficas podem ser de: aparência normal, áreas localizadas ou de extensa osteólise, sequestros ou fracturas. O melhor meio de diagnóstico é pelos sinais clínicos e pela tomografia computadorizada que ajuda a determinar os limites do osso viável e não viável. (Vudiniabola *et al.*, 1999)

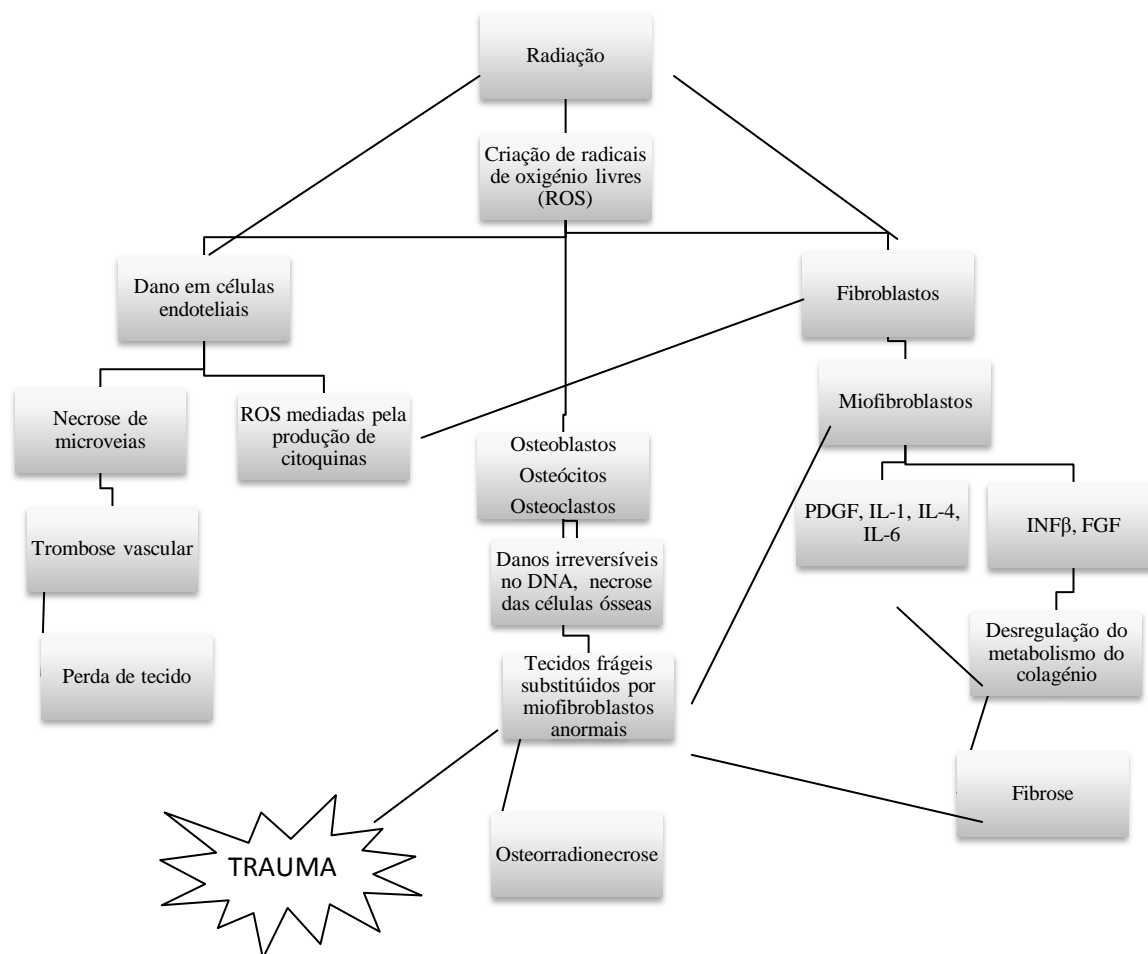
A tríade de ORN “3H” corresponde à hipóxia, hipovascularidade e hipocelularidade. (Lyons; Ghazali, 2008)

Os feixes de radiação causam uma alteração na microcirculação denominada endarterite e o osso torna-se “virtualmente” não vital, diminuindo a sua taxa de metabolismo e por conseqüência a sua taxa de reparação e de remodelação. (Peterson *et al.*, 2003) Essa diminuição no metabolismo, faz com que os osteoclastos (responsáveis pela reabsorção

Esquema 1- Patofisiologia da osteorradionecrose de acordo com Marx (Lyons, Ghazali, 2008)

O conceito base actual da ORN é o efeito fibroatrófico que a radiação acomete, isto é, através dos radicais livres de oxigénio há uma desregulação dos fibroblastos causando fibrose. (Delanian; Depondt; Lefaix, 2005)

Em Delanian; Lefaix (2004) propõe-se essa nova teoria sobre a patofisiologia da ORN. Esta teoria compreende três fases distintas: a fase pré-fibrótica, fase constitutiva organizada e fase fibroatrófica tardia. Durante a fase pré-fibrótica há uma predominância das alterações nas células endoteliais em conjunto com uma resposta inflamatória aguda. Na fase constitutiva organizada há uma predominância de uma actividade anormal fibroblástica em que ocorre desorganização da matriz extracelular. Na última fase, fase fibroatrófica tardia há a tentativa de remodelação dos tecidos com a formação de tecidos de recuperação frágeis que levam a possível reacção inflamatória tardia. (Lyons; Ghazali, 2008) (Esquema 2)



Esquema 2- Teoria da fibroatrofia induzida por radiação (Lyons; Ghazali, 2008)

A radioterapia causa directamente danos nas células endoteliais que iram libertar citocinas, que através de uma reacção inflamatória aguda, irão libertar oxigénio reactivo (polimorfos e fagócitos). Indirectamente, a radiação causa a criação de radicais livres de oxigénio reactivo. Devido à destruição das células endoteliais e à trombose vascular, ocorre necrose dos microvasos, isquemia local e a consequente perda tecidular. Devido à perda da barreira tecidular, há libertação de citocinas que induzem os fibroblastos a transformarem-se em miofibroblastos. Os radicais de oxigénio reactivo, libertam citocinas (TNF- α (factor de tumor necrosante), factor de crescimento plaquetário, interleucina 1, 4 e 6 e factor de crescimento transformador β 1(TGF β)) que levam à activação desregulada de fibroblastos e os miofibroblastos persistem. Os miofibroblastos apresentam elevadas taxas de proliferação, secreção de produtos anormais da matriz extracelular e reduzida habilidade de degradar esses componentes. O que causa o maior dano no osso é o desequilíbrio entra a síntese e a

degradação nos tecidos irradiados, levando a que os danos causados nos osteoblastos não consigam ser recuperados, persistindo uma proliferação exacerbada de miofibroblastos. A análise microrradiográfica sugere que o osso é destruído por quatro mecanismos: reabsorção progressiva dos osteoclastos mediada por macrófagos não havendo osteogénese para contrapor, lise periosteocítica (sinal patognomónico de ORN), desmineralização devido à saliva e produtos bacterianos e envelhecimento acelerado do osso. Com o tempo, os miofibroblastos sofrem apoptose e o osso mantém-se fibrosado, frágil e pouco vascularizado. (Lyons; Ghazali, 2008)

Os sinais clínicos da ORN são: exposição do osso necrosado, dor, supuração, dificuldade na fala, distúrbios na mastigação, risco de fracturas patológicas (David *et al.*, 2001) e halitose devido à impactação de comida na zona de sequestro ósseo. (Lyons; Ghazali, 2008)

Além do trismus, da dor neuropática e da drenagem crónica que caracterizam o desenvolvimento da ORN, estes pacientes também sofrem de xerostomia, disgeusia, disfagia e diminuição da mobilidade da língua devido à acção directa da radiação. Estes sintomas debilitam o paciente quer a nível físico quer emocional. (Jacobson *et al.*, 2010)

Notani *et al.* (2003) classifica a ORN, segundo a sua aparência radiográfica, em três tipos, da mais leve para a mais severa: I (quando a ORN dá-se apenas no osso alveolar), II (quando a ORN está localizada no osso alveolar e/ou acima do canal alveolar inferior) e III (quando a ORN envolve a mandíbula abaixo do canal alveolar inferior e apresenta fistula ou fractura patológica).

Outras classificações da ORN, propostas por diferentes autores, com base noutras evidências, estão na tabela 2 abaixo referenciadas:

Autor	Data	Estágios	Crítério do estágio
Marx	1983	I-III	Resposta à HBO
Kagan e Schwartz	2002	I-III	Características clínicas e radiológicas
Glanzmann e Gratz	1995	1-5	Tamanho do osso exposto e tratamento necessário
Store e Boysen	2000	0-3	Combinação de parâmetros clínicos e

			radiológicos
NCI	-	0-4	Dano ósseo
Epstein <i>et al.</i>	1987	3	Progressão da ORN

Tabela 2- Sistemas de classificação da ORN (Jacobson *et al.*, 2010)

Esta patologia ocorre dois a três anos após o término da radioterapia ou poderá ocorrer espontaneamente e, visto haver maior densidade e vascularização do osso na mandíbula, esta é mais afectada pela radiação do que a maxila. (Peterson *et al.*, 2003)

A ORN deve-se principalmente à realização de extracções após a radioterapia (Lucas; Rombach; Glodwein, 2001) e à utilização de doses elevadas de radiação aquando a radioterapia, nomeadamente acima do 65gray. (Santos; Teixeira, 2011)

Antigamente, como uma das principais causas da ORN, eram as exodontias após a radioterapia, realizava-se preventivamente a extracção de todos os dentes. (Pasquier *et al.*, 2004)

Outros dos factores que afectam o desenvolvimento da osteorradionecrose são: o tamanho e localização do tumor, tipo de ressecção mandibular, presença de infecção, défices imunitários, má nutrição, maus hábitos de higiene oral, hábitos tabágicos e o consumo de álcool. (Lyons; Ghazali, 2008) (Tabela 3)

Localização do tumor primário
Proximidade do tumor ao osso
Extensão da mandíbula incluída no campo de radiação
Estado da dentição (doença odontogénica ou periodontal)
Má higiene oral
Dose de radiação superior a 60Gy
Uso de braquiterapia
Estado nutricional
Quimioterapia adjuvante
Adaptação da prótese inadequada
Trauma agudo devido a procedimentos cirúrgicos na mandíbula
Tumores em estágios avançados

Tabela 3- Factores de risco associados ao desenvolvimento da ORN (Jacobson *et al.*, 2010))

Além dos factores de risco no desenvolvimento da ORN acima esquematizados, em Lyons; Ghazali, (2008) refere-se também que a ORN é mais incidente no corpo da mandíbula .

Como base de prevenção da ORN temos: uma boa higiene oral que deve ser reforçada e incentivada por parte do médico dentista previamente à radioterapia, cuidados profilácticos dentários e extracções prévia à radiação enquanto a capacidade de regeneração óssea se mantém normal. (Shaw; Butterworth, 2011)

A incidência de ORN em pacientes que realizaram quimioterapia/radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço continua a não ser consensual entre os diversos autores no entanto, tem tendência para diminuir à medida que há avanços nas técnicas das mesmas. (Clayman, 1997)

No estudo de Wagner; Esser; Ostkamp (1998), em que 35 pacientes foram submetidos a uma radiação de 60Gy, a taxa de osteorradionecrose foi de apenas 1,6%.

Em 1985, no estudo realizado em Marx; Johnson; Kline (1985), em que se estudou a prevenção da ORN durante 6 meses, refere-se que este efeito ocorre em cerca de 30% dos casos. Esta incidência tão elevada deve-se ao facto de nessa altura ser usada a megavoltagem e ao cobalto que se acumulava na estrutura óssea do paciente.

Em Moy *et al.* (2003) refere-se que a incidência de ORN em pacientes que foram irradiados está entre 3% a 22% que varia segundo as doses de radiação. Um factor que pode exarcebar este efeito é a localização do tumor primário. Se esta lesão for grande e se localizar no soalho da boca a incidência pode aumentar até aos 25%.

Num estudo realizado em Nabil, Samman (2010) realizou-se uma avaliação sistemática dos estudos realizados até à data, verificando que dos 828 pacientes estudados, 57 (7%) desenvolveram ORN após uma exodontia, quando previamente submetidos a uma radiação superior a 60gy.

Gränstrom (2006) refere que este efeito desenvolve-se em pacientes que foram submetidos a elevadas dose de radiação antes e após a cirurgia da colocação de implantes.

Em Ahmed *et al.* (2009) refere-se que a crescente tentativa de preservação do órgão, o uso de quimioterapia concomitante e a radioterapia de intensidade modular (IMRT) irá cada vez mais influenciar a incidência de ORN no futuro, levando a um decréscimo da mesma.

O tratamento da ORN combina habitualmente a oxigenoterapia hiperbárica, antibioterapia e cirurgia. (Dhanda *et al.*, 2009)

A pentoxifilina é considerada um fármaco que, actuando com agentes anti-fibróticos, como o tocoferol (vitamina E), é usada no tratamento da ORN. A pentoxifilina liberta anti-TNF- α , o que faz aumentar a flexibilidade eritrocitária, dilatar os vasos sanguíneos, produzir matriz extracelular e inibir reacções inflamatórias e a proliferação dos fibroblastos. O tocoferol tem como objectivo a eliminação de oxigénio reactivo e inibe parcialmente a TGF- β 1 e a expressão dos genes de colagénio, reduzindo assim a fibrose. (Lyons; Ghazali, 2008)

Alguns estudos desenvolveram-se sobre o uso de pentoxifilina combinada, ou não, com vitamina E reforçada com clodronato como medida terapêutica no tratamento da ORN. Em 1997, num estudo realizado a 26 pacientes, verificou-se que a pentoxifilina é apenas eficaz na redução da fibrose e da necrose do tecido mole, não tendo nenhum efeito sob o osso exposto. (Futran, Trotti, Gwede, 1997). No entanto, em 1999, num estudo realizado a 43 pacientes, que receberam 400 mg pentoxifilina (PTX) e 500 IU de vitamina E (α -tocoferol) via oral provou-se que esta combinação é eficaz no tratamento da osteorradiocrecrose, tendo o autor concluído que esta medida deveria ser usada como tratamento da ORN. (Delanian, Balla-Mekias, Lefaix, 1999)

Em 2005, num ensaio de 18 pacientes, verificou-se que a PTX combinada com a vitamina E reforçada com clodronato provoca a recuperação óssea e mucosa num período médio de 6 meses. (Delanian, Depondt, Lefaix, 2005)

A pentoxifilina combinada com tocoferol pode ter como possíveis efeitos secundários: astenia severa, náusea, vertigens, dispepsia (Scully; Epstein, 1996), cefaleias, epigastralgias, alergia e ataques repentinos de calor. (Nabil; Samman, 2010)

Nas imagens abaixo podemos verificar a regressão da ORN na imagem B após 6 meses de tratamento com uma combinação entre pentoxifilina, vitamina E e clodronato. (Delanian; Depondt; Lefaix, 2005)

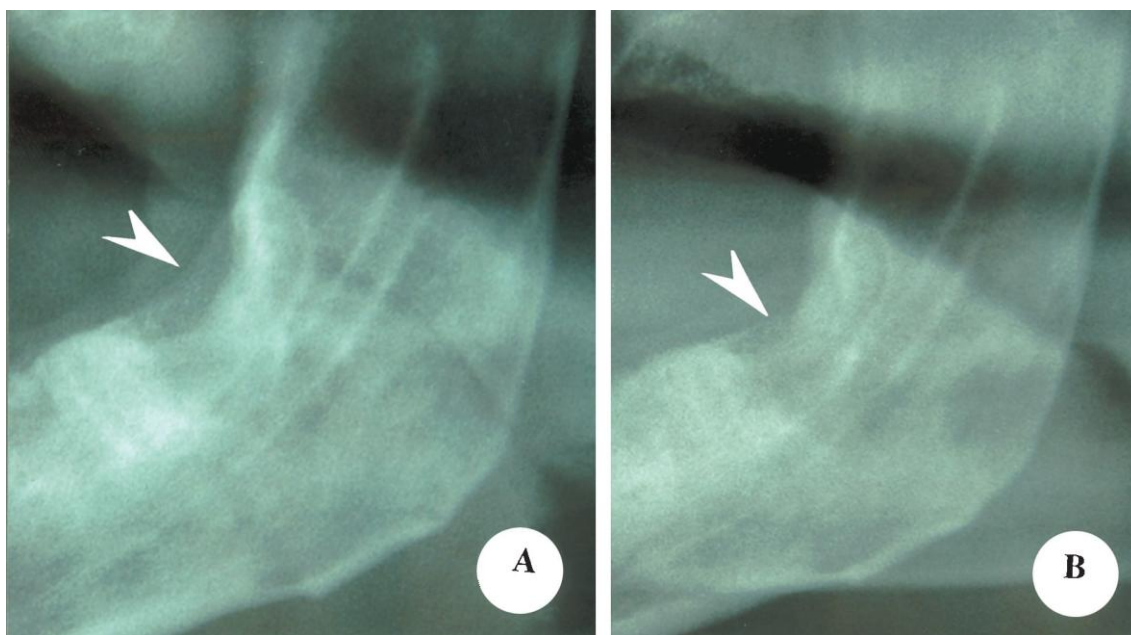


Ilustração 1- Imagem raio-x da mandíbula. Imagem A: ORN; Imagem B: Evolução da ORN, após 6 meses do uso de pentoxifilina com vitamina E e clodronato (Delanian.; Depondt; Lefaix, 2005)

Numa fase inicial, o tratamento combina antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteróides, clodronato, vitamina E e pentoxifilina, o que pode ser suficiente para reverter esta situação. (Thariat *et al.*, 2010)

A antibioterapia baseia-se na administração de Augmentin®, 2 dias antes e 10 dias após a cirurgia no caso de ser no maxilar e na mandíbula toma 2 dias antes e 15 dias após da cirurgia. Os anti-inflamatórios não esteróides também deverão ser prescritos sob cobertura antibiótica no caso de ocorrer inflamação. Deverá ser recomendado bochechos com colutórios anti-sépticos nos casos em que há exposição óssea intra-oral. A vitamina E via oral (tocoferol – Toco 500®, 500mg/dia) tem uma acção antioxidante sobre a fibrose; a pentoxifilina (Torental®, 400mg 2 vezes por dia às refeições) previne a fibrose induzida pela radiação, aumenta a vasodilatação e funciona

como anti-agregante plaquetário; e bisfosfonatos de primeira geração, clodronato, que limita a reabsorção óssea (Clastoban®, 800mg 2 vezes ao dia). Outra das medicações aconselhadas são os analgésicos devido à sintomatologia dolorosa, podendo até ser prescrito compostos de morfina. (Thariat *et al.*, 2010)

Em Lyons; Ghazali, (2008) sugere-se novos protocolos no tratamento da ORN que deverão ser sempre acompanhados por antibioterapia. Todos os pacientes que irão realizar uma exodontia deverão, durante 8 semanas, tomar 400mg de pentoxifilina duas vezes ao dia combinada com tocoferol 1000IU, iniciando uma semana antes da cirurgia. Se a ORN se desenvolver, deverá haver continuação desta medicação por mais 6 meses, prescrevendo-se clodronato 1600mg por dia, se passado três meses não houver uma resposta positiva à medicação.

Em Thariat *et al.*(2010) refere-se que apesar de não haver nenhuma evidência do risco directo associado aos vasoconstritores e à ORN, deverá ser evitado a associação de vasoconstritores à anestesia local nos casos em que o paciente foi submetido a doses de radiação superiores a 40Gy.

Além das medidas referidas acima, a ORN pode ser recuperada através de métodos cirúrgicos. Cirurgias como a sequestrectomia, alveolectomia de cicatrização primária, fechamento da fístula oro-cutânea e hemi-mandibulectomia estão indicadas em casos de ORN. (Scully; Epstein, 1996)

Em David *et al.* (2001) verificou-se que a combinação entre oxigenoterapia hiperbárica (HBO), ressecção e sequestrectomia, a taxa de recuperação da ORN era cerca de 91,7%.

Segundo Gal; Yueh; Futran (2003) a cirurgia isolada é efectiva no tratamento da ORN enquanto que Marx defende que a cirurgia deve ser realizada em combinação com a oxigenoterapia hiperbárica.

Em D' Souza *et al.* (2007) refere-se que a taxa de recuperação da ORN usando a oxigenoterapia hiperbárica ronda os 15-45% e, quando esta é combinada com a cirurgia a taxa é de 20-90%.

Outro método que tem sido considerado no tratamento da ORN é o uso de ultrassons a 3mHz (frequência) com incidência na mandíbula durante 10 minutos diariamente, durante 50 dias. (Scully; Epstein, 1996)

O uso de ultrassons mostra-se adequado no tratamento da ORN pois mostrou induzir a angiogénese no osso e a proliferação de osteoblastos e fibroblastos. Como vantagens em relação aos outros tratamentos, como o HBO, apresenta: custo reduzido, fácil de tolerar e apresenta menos efeitos secundários. (Nabil; Samman, 2010)

IV- REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES

Os factores que influenciam a severidade e incidência dos danos causados nos tecidos, referidas nos capitulos anteriores podem estar relacionadas com a própria terapia em si ou com o paciente. Considerando a terapia, vamos ter: a dose total de radiação, a dose por fracção, o tempo entre reacções, o tempo total de tratamento, o volume que sofreu a radiação e a combinação com outras modalidades terapêuticas (como a cirurgia, quimioterapia e oxigenoterapia hiperbárica). Em relação ao paciente variam segundo: idade, género, hábitos tabágicos, consumo de álcool, anemia, arteroescleroses, doenças a nível do colagénio, infecções vasculares, doenças funcionais pré-existente e síndromes genéticas. (Pasquier *et al.*, 2004)

Aproximadamente 5% dos pacientes que foram submetidos a radioterapia de tumores da cabeça e do pescoço desenvolvem consequências dolorosas, dos quais 1% requerem grandes cirurgias e cuidados hospitalares prolongados. (Sahni *et al.*, 2004)

Em Werkmeister *et al.* (1999) verificou-se que, em 12 meses após a colocação de implantes, existiriam complicações, como infecções, a nível dos tecidos moles. Em pacientes irradiados essa taxa era de 28,6% enquanto que em pacientes que não foram submetidos a radiação é de 8,3%. As complicações nos tecidos moles podem causar um decréscimo na osteointegração dos implantes e incapacidade do osso regenerar, sendo sugerido pelo autor o uso de HBO que poderia reduzir estas sequelas, não estando esta terapia disponível na altura deste estudo.

O protocolo de actuação, no âmbito da Medicina Dentária, após a radioterapia foi proposto em Vudiniabola *et al.* (1999):

Aspectos Dentários	Anamnese e exame clínico para confirmar história de radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço e de sequelas na cavidade oral
Encaminhamento urgente	Diálogo com radiologista para conhecer a dose de radiação e campo irradiado
	Exames ao paciente para confirmar tratamentos necessários
Risco de ORN caso:	Necessidade de exodontias
	Dose superior a 50Gy
Consulta de HBO	20 sessões de tratamento + cirurgia + 10 sessões de tratamento
Revisão dentária e tratamento	Manutenção de qualidade de vida

Tabela 4- Protocolo após radioterapia (Vudiniabola *et al.*, 1999)

No gráfico abaixo, podemos verificar os tratamentos a nível dentário mais frequentemente realizados em 1993 e 2005, respectivamente na barra uniformemente pintada e na das riscas. De 1993 para 2005, os médicos dentistas optam por realizar um número substancialmente mais reduzido de exodontias devido ao risco de ORN, sendo que a reabilitação protética é igualmente procurada e a medida mais tomada no âmbito da medicina dentária ao longo dos anos. (Sennhenn-Kirchner *et al.*, 2009)

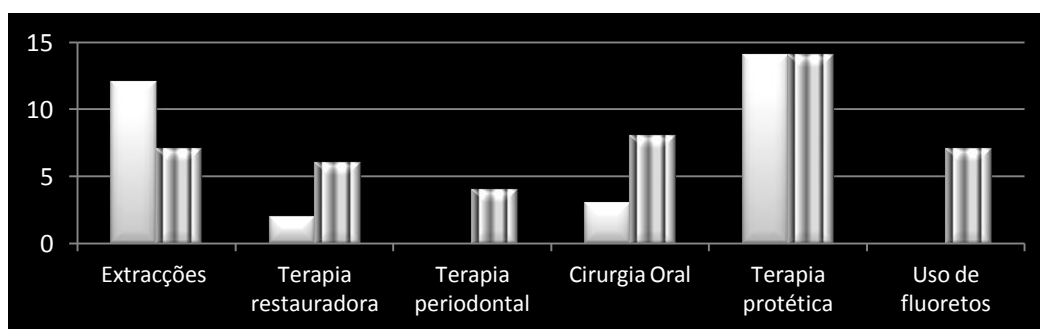


Ilustração 2-Medidas terapêuticas a realizar depois da radioterapia (Sennhenn-Kirchner *et al.*, 2009)

A colocação de implantes é um acto cirúrgico, e como em qualquer acto cirúrgico, é necessário haver um exame pré-operatório detalhado, uma anamnese rigorosa, um diagnóstico preciso e um plano de tratamento individualizado para que a reabilitação seja bem sucedida. (Davarpanah *et al.*, 2007)

A ressecção de tumores, como base do tratamento cirúrgico, conduz a uma incapacidade significativa, podendo até levar a deformidades faciais devido à perda de tecidos moles

e duros, dificultando a capacidade de deglutição, de fala e de mastigação. (Barrowman; Wilson; Wiesenfeld, 2011)

Devido às alterações das condições orais (como por exemplo, hipossalivação) causadas pela radiação ou da anatomia causada pela excisão cirúrgica, é difícil conseguir estabilidade e retenção com uma prótese removível comum optando-se, assim, pela colocação de implantes que permitem uma optimização da qualidade de vida e um maior conforto para o paciente. (Shoen *et al.*, 2007)

A reabilitação oral destes pacientes necessita de ser multidisciplinar e com os implantes dentários, irá melhorar a sua qualidade de vida: facilitando a mastigação, aumentando a competência oral e facial. Os implantes irão promover a estabilidade e retenção da prótese e diminuir a pressão sobre os tecidos moles. (Barrowman; Wilson; Wiesenfeld, 2011)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006) a reabilitação oral de pacientes que foram submetidos a quimioterapia/radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço deve ser realizada em clínicas e instituições especializadas no tratamento deste tipo de pacientes.

Actualmente, o crescente uso de implantes dentários na reabilitação dos pacientes deve-se ao desenvolvimento de técnicas que optimizam o contacto implante-osso e ao focus dado à osteointegração, que se entende como a conexão directa entre o osso vivo e o implante com carga funcional a nível histológico. (Peterson *et al.*, 2003)

Visto a radioterapia de tumores da cabeça e do pescoço raramente incidirem sob a sínfise mandibular, os implantes colocados nesta zona podem ser colocados com um elevado grau de previsibilidade. Tendo em conta a previsibilidade dos implantes, outro local aconselhado para a sua colocação, neste tipo de casos, é a zona posterior da mandíbula devido à incidência e à severidade de ORN ser mais reduzida nestes locais. (Nishimura *et al.*, 1998)

Durante as últimas 3 décadas a relevância dada à osteointegração, acompanhou a necessidade crescente de uma boa reabilitação do paciente, sendo que, para o seu sucesso é considerado necessário: boa biocompatibilidade do material, uma estrutura

implantar otimizada, capacidade do cirurgião, qualidade óssea e condições de carga implantar favoráveis. (Gränstrom *et al.*, 2005)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006) é de considerar como contratempos na reabilitação oral deste tipo de pacientes: a possibilidade de recorrência do cancro e de metastização à distância, o tipo de tumor e a cirurgia realizada (necessidade de enxertos ou próteses extra-orais), hábitos tabágicos e álcool e a idade dos pacientes.

Tendo em conta Peterson *et al.* (2003), os critérios gerais para se considerar que houve sucesso a nível do implante são: imobilidade de cada implante individualmente quando testados clinicamente, inexistência de imagens radiolúcidas na região periimplantar em radiografias sem distorção, uma média de perda óssea vertical menor de 0,02mm anualmente após o primeiro ano, ausência de dor persistente, desconforto ou infecção causada pelo implante e o desenho do implante deve permitir a colocação de prótese ou de coroa com estética favorável para paciente e para o dentista.

A osteointegração é afectada pela radiação pois interfere na fase osteofílica e osteocondutiva, aumentando a taxa de insucesso dos implantes (Moy *et al.*, 2003).

Segundo Ihde *et al.* (2009), numa revisão sistemática, o risco de insucesso dos implantes dentários em pacientes que foram submetidos a radiação é duas a três vezes maior do que em pacientes não irradiados, sendo que acima dos 50Gy há uma maior taxa de insucesso implantar.

No estudo de Plata *et al.* (2012) verificou-se que, ao fim de 5 anos, a taxa de sucesso implantar no grupo que desenvolveu ORN é de 48,3% enquanto que no grupo que não desenvolveu essa complicação a taxa é de 92,3%, valores estatisticamente significantes.

Estudo	Follow-up (meses)	Nº implantes	Sucesso pacientes irradiados	Sucesso pacientes não irradiados
Werkmeister, <i>et al.</i> (1999)	36	109	73,3%	85,3%
Gränstrom, G., Tljellstrom, A., Branemark, P., (1999)	-	-	46,3%	86,5%

Abordagem em Medicina Dentária ao Paciente submetido a radioterapia de tumores da cabeça e do pescoço

Kóvac (2001)	120		99.1%	-
Gränstrom (2003)	-	-	46%	86,5%
Moy <i>et al.</i> (2003)	-	-	3 vezes menor do que em pacientes não irradiados	-
Cao, I., Weischer, T. (2003)	24	131	49%	78%
Shaw et alii (2005)	29	364	82%	87%
Yerit <i>et al.</i> (2006)	96	316	72%	95%
Shepers <i>et al.</i> (2006)	-	-	96,7%	100%
Schoen <i>et al.</i> (2008)	24	200	97%	-
Cuesta-Gil, M. <i>et al.</i> (2009)	108	706	92,9%	-
Ihde <i>et al.</i> (2009)	-	-	2-3 vezes menor do que em pacientes não irradiados	-
Korfage, A. <i>et al.</i> (2010)	60	195	89,4%	-
Plata <i>et al.</i> (2012)	45	255	92,6%	96,5%

Tabela 5- Tabela comparativa de estudos sobre sucesso em pacientes que foram submetidos a radiação e a pacientes que não o foram

Em Eckert; Keller (1996) verifica-se que num estudo realizado em 20 pacientes, a taxa de sucesso de implantes colocados na maxila é de 64% e na mandíbula é de 99%, em pacientes irradiados.

Verifica-se também em Buddula *et al.* (2011) que há uma maior taxa de sucesso na mandíbula rondando os 99% enquanto que na maxila essa taxa era de 72,6%, o que se torna estatisticamente significativa com $p=0,008$.

A diferença entre a resposta à radiação, por parte da maxila e da mandíbula, prende-se no facto de terem diferente anatomia, vascularidade e dosimetria radiológica. (Nishimura *et al.*, 1998)

Devido à diferente radioresistência entre o osso da mandíbula e da maxila, as perdas dos implantes na mandíbula ocorrem após 10 anos (mais de 50%) sendo este osso mais radioresistente, enquanto que na maxila ocorrem após 5 anos. (Gränstrom, 2003)

Segundo Korfage *et al.* (2010) a osteointegração em pacientes que foram submetidos a radiação dá-se normalmente e esta ocorre em 89,4% dos casos.

Em Plata *et al.* (2012) realizou-se um estudo com 30 pacientes que foram submetidos a radiação prévia, e verificou-se que houve sucesso nos implantes em paciente irradiados de 92,6% enquanto que em pacientes que não foram submetidos a radiação a taxa era de 96,5%, o que mostrou ter uma significância estatística de $p=0,063$.

Em Schoen *et al.* (2008) foi realizado um estudo prospectivo, em que a colocação dos implantes dentários foi realizado simultaneamente com a cirurgia de ablação do tumor, tendo sido apresentado uma taxa de sucesso de 97%.

Yerit *et al.* (2006), num estudo de 8 anos, verificou uma diferença significativa entre a taxa de sucesso implantar, em pacientes na ausência e presença de radioterapia prévia. Os pacientes não irradiados apresentaram uma taxa de sucesso de 95% enquanto que no grupo de pacientes que foram submetidos a radiação a taxa é de 72%. Também foi avaliado neste estudo, a taxa de sucesso implantar em enxertos osséos, sendo de 54%.

Segundo Shaw *et al.* (2005), num estudo retrospectivo em pacientes que se submeteram a radioterapia o fracasso dos implantes foi de 18% enquanto que em pacientes não irradiado esta taxa foi de 13%. Estes resultados revelam inexistência de associação entre o facto de ter sido efectuado radioterapia prévia à colocação de implantes com o fracasso dos mesmos.

Em 1999, num estudo verificou-se uma diferença significativa entre os dois grupos, sendo que nos pacientes que não foram submetidos a radiação a taxa de fracasso era de 13,5% enquanto em pacientes irradiados a taxa subia para 53,7%. (Gränstrom, Tljellstrom, Branemark, 1999)

Segundo Moy *et al.* (2003) a taxa de fracasso implantar em zonas irradiadas é aproximadamente 3 vezes superior à taxa de fracasso implantar em zonas que não foram submetidas a radiação

A função a longo prazo dos implantes osteointegrados está dependente da capacidade modeladora do osso quando estes estão sujeitos a certas condições como as de estabilizar, suportar e reter próteses. (Colella *et al.*, 2007)

Em Plata *et al.* (2012) é compreendido o facto de os pacientes desenvolverem osteorradionecrose, o que revelou uma grande significância estatística ($p = 0,002$), visto o sucesso dos implantes ser de 48,3% em pacientes que sofreram essa complicação, e de 92,3% em pacientes que não a desenvolveram.

O fracasso dos implantes em pacientes que não foram submetidos a radiação ocorre geralmente numa fase inicial, devido à ausência de osteointegração primária enquanto que em casos que o paciente foi submetido a radiação esta perda ocorre mais tardiamente devido, principalmente, a infecção periimplantar ou perda óssea periimplantar assintomática. (Plata *et al.*, 2012)

Os factores que se deve ter em atenção, considerando a necessidade de osteointegração dos implantes são: radioterapia antes/depois da cirurgia ao tumor (sendo mais vantajoso realizar primeiro a cirurgia e posteriormente a radioterapia), a radioterapia antes/depois da colocação de implantes, dose de radiação, tipo de radiação, intervalo entre cirurgia e colocação dos implantes, uso de quimioterapia adjuvante e o tipo de implantes. (Gränstrom *et al.*, 2006)

Em Larsen (1997) é proposto um protocolo para a colocação de implantes dentários em pacientes irradiados com dose superior a 50Gy.

1. Permutar colocação de implantes para 6 meses após término de radioterapia
2. Consentimento Informado
3. Cessação de hábitos Tabágicos
4. HBO pré-operativo
5. Aumentar tempo de osteointegração para 3 meses
6. Programar prótese implanto-suportada
7. Regime de Hábitos de Higiene Oral rigoroso

Tabela 6- Protocolo para a colocação de implantes dentários em pacientes irradiados com dose superior a 50Gy. (Larsen, 1997)

A colocação de implantes deverá ser no mínimo passado 6 meses do término da radioterapia, apesar de não haver consenso, alguns autores defendem que não se deverá esperar demasiado tempo devido aos efeitos tardios da radiação, enquanto que outros autores referem que com o tempo vai haver uma diminuição progressiva na oxigenação dos tecidos. O consentimento informado deverá ser realizado devido ao custo associado ao tratamento e à potencial morbilidade. Idealmente, aconselha-se o paciente a cessar os hábitos tabágicos pois estes estão associados à diminuição da microvascularização e ao sucesso da osteointegração. Neste protocolo, também é aconselhado o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica que irá ser explicado nos capítulos subsequentes. O cirurgião deve ter em conta que a técnica cirúrgica deverá ser o mais atraumática possível devido principalmente à ORN. Devemos ter em consideração o tempo de osteointegração que deverá ser prolongado devido à diminuição de capacidade osteointegrativa do osso irradiado. É necessário também programar a prótese, individualizando de acordo com a situação, tendo em conta as condições biomecânicas em que ela irá se encontrar. Antes do início do tratamento oncológico, durante e depois, deverão ser reforçadas técnicas de higiene oral rigorosas devido às alterações que a radiação acomete na cavidade oral. (Larsen, 1997)

Não há consenso entre a literatura sobre a partir de que dose de radiação a osteointegração começa a ser afectada e como esta a afecta, se se pode realizar radioterapia após a colocação de implantes, se é necessário o uso de oxigenoterapia hiperbárica e em que altura é que devem ser colocados os implantes (por exemplo durante a excisão cirúrgica do tumor). (Gränstrom *et al.*, 2005)

IV.1- TIPO DE RADIAÇÃO

O tipo de radioterapia mais frequente é o que usa cobalto como fonte de radiação. Outros tipos de radiação são usados no entanto, ainda não realizaram estudos que avaliassem os seus efeitos. (Gränstrom *et al.*, 2006)

Com o uso crescente de protocolos de radioterapia de elevada energia e super fraccionada, efeitos sobre a osteointegração vão ser cada vez mais identificados. (Gränstrom *et al.*, 2006)

O uso da braquiterapia faz com que haja maior incidência da ORN. (Jacobson *et al.*, 2010)

IV.2- DOSE DE RADIAÇÃO

A osteointegração apresenta resultados aceitáveis entre doses de radiação que variam entre os 50-55Gy. (Keller *et al.*,1997; Esposito *et al.*, 1998)

Temos que ter em conta que 90% dos carcinomas de células escamosas da cavidade oral necessitam de ser irradiados com uma ampla dose de radiação (60gray), o que diminui substancialmente o sucesso da osteointegração e aumenta o risco de osteorradionecrose. Quando a dose é inferior a 50 Gray (Gy), como no caso dos linfomas, os efeitos da radiação diminuem drasticamente. (Santos; Teixeira, 2011)

Em Peterson *et al.* (2003) considera-se que se a radiação for inferior ou igual a 45 Gy os implantes podem ser colocados normalmente.

No entanto, deve-se considerar que nem todas as zonas são sujeitas à mesma radiação, podendo por exemplo, nos carcinomas tonsilares, a mandíbula ser mais irradiada em posterior do que em anterior . Em caso de pacientes que foram irradiados noutras partes do corpo, excepto na região craniofacial, não é necessário tomar quaisquer precauções pois o sucesso dos implantes é o esperado em pacientes não irradiados. (Gränstrom *et al.* , 2006)

Devido às novas formas focalizadas de radioterapia há a produção de um plano não homogéneo reverso tridimensional, o que leva a que os implantes colocados numa região possam estar a ser colocados em zonas de diferente gradiente de dose de radiação. (Gränstrom *et al.* ,2006)

Segundo Kirk (*cit in* Gränstrom *et al.*, 2006) a dose de radiação não deveria ser usada como medida em Gy pois não considera as fracções de radiação a que o paciente foi submetido. Assim, deveria ser tido em conta o efeito de radiação cumulativo.

Tempo total de tratamento

Número de tratamentos^{-0,11} x Dose por tratamento x Número de tratamentos^{0,65}

Ilustração 3 : Cálculo do efeito de radiação cumulativa Gränstrom *et al.* (2006)

Com base em diversos estudos, Gränstrom *et al.* (2006) refere que se o efeito cumulativo for entre 18 e 20 (correspondente a 48-65Gy) a taxa de fracasso implantar é muito reduzida e à medida que a dose vai aumentando, essa taxa também se torna mais elevada sendo que, com efeitos cumulativos superiores a 40 (isto é, acima de 120Gy) essa taxa de insucesso é de 100%.

Em Thariat *et al.* (2010) faz-se uma correspondência entre as doses de radiação e o risco de fracasso implantar, com base em três critérios: a dose de radiação a que se foi submetido, o tempo decorrido após a radioterapia e a localização óssea.

Dose de radiação	Risco de fracasso implantar
Menor 40 Gy	Nulo
40-50 Gy	Baixo, inferior a 5%
50-60 Gy	Moderado
Superior a 60 Gy	Elevado com risco de ORN

Tabela 7- Critérios desfavoráveis relativos considerando a dose de radiação (Thariat *et al.* , 2010)

IV. 3-QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Diversos tipos de tratamentos oncológicos usam a quimioterapia, sendo a modalidade mais frequente o uso da radioterapia com a quimioterapia adjuvante. (Gränstrom *et al.*, 2006)

A razão pela qual a quimioterapia é usada associada à radioterapia, é que esta faz com que o tumor decresça a nível do seu estágio (tumor menos agressivo), aumenta a possibilidade de ressecar o tumor cirurgicamente, aumentando assim o prognóstico de tratamento a longo prazo. (Bui *et al.*, 2004)

Devido às alterações vasculares provocadas pelos agentes quimioterapêuticos, o osso entra num estado semelhante ao de osteoporose, o que leva a uma baixa taxa de sucesso dos implantes. (Kóvacs, 2001)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006) apesar da quimioterapia ser usada como terapia adjuvante de muitos tratamentos oncológicos, a sua acção sob a osteointegração está pouco documentada. Em estudos mais recentes, que incluem maior número de

implantes e um *follow-up* mais prolongado verificou-se que a quimioterapia tem um efeito negativo sobre a osteointegração tal e qual a radioterapia.

Em Wolfaard *et al.* (1996) verificou-se que se a quimioterapia for administrada na altura da colocação dos implantes haveria uma diminuição na osteointegração no entanto, se a quimioterapia terminar antes da cirurgia de colocação de implantes, esta não afectaria tanto negativamente a osteointegração.

A quimioterapia demonstrou ter um efeito negativo, semelhante ao da radioterapia, na osteointegração dos implantes em Gränstrom (2006).

Segundo Kóvacs (2001), em que se realizou um estudo sobre os agentes quimioterapêuticos, cisplatina e 5-fluorouracil, demonstrou-se que estes não influenciam negativamente o sucesso dos implantes.

Num estudo clínico, colocou-se 4 implantes na mandíbula de uma paciente e verificou-se que a quimioterapia não tinha qualquer efeito negativo na colocação de implantes. (McDonald; Pogrel ; Sharma, 1998)

IV. 4- INTERVALO DE TEMPO ENTRE O TÉRMINO DO TRATAMENTO E A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES

Como o risco de recorrência de metástases à distância existe no paciente oncológico, deve haver um certo tempo de espera até à colocação de implantes (Gränstrom *et al.*, 2006).

Deverá ser realizada a cirurgia de forma menos traumática possível, devendo o tempo para colocação de carga nos implantes ser estendido para seis meses, pois o tempo necessário para ocorrer osteointegração, devido à baixa actividade metabólica do osso, neste tipo de pacientes é superior a pacientes que não foram submetidos a radiação. (Peterson *et al.*, 2003)

Como a radioterapia causa o decréscimo na quantidade de osteoblastos no osso afectado, a sua capacidade de regeneração e de osteointegração é afectada. Sendo assim,

refere-se que a capacidade do osso melhora passado 12 meses do término da radioterapia. (Jacobsson *et al.*, 1985)

Em Yerit *et al.* (2006), verificou-se que, apesar de não estatisticamente significativo, 71% da perda dos implantes deu-se quando estes foram colocados num tempo inferior a 12 meses.

Segundo Buddula *et al.* (2011), com significância estatística, verificou-se que as alturas em que ocorria maior fracasso implantar era, com intervalos entre a radiação e a colocação dos implantes, inferiores a 2 anos e entre os 3 e 7 anos, sendo a altura ideal entre os 2 e os 3 anos. Estes resultados são passíveis de se deverem ao facto da osteointegração precoce falhar e aos efeitos da radiação que surgem apenas com o passar do tempo (como a ORN).

Gänstrom *et al.* (2005) refere que apesar de ser necessário aguardar antes da colocação de implantes, é necessário ter em conta que quanto mais tempo passar a partir do término da radioterapia maior a probabilidade de fracasso destes, tendo verificado que havia um aumento do fracasso dos implantes quando a radioterapia já tinha terminado há mais de 15 anos.

Segundo Visch *et al.* (2002) o tempo ideal de espera entre a colocação dos implantes e o término da radioterapia deveria ser entre 6 e 24 meses visto que, com o passar do tempo há um efeito celular transitório positivo que melhora a capacidade de recuperação óssea e aumenta o dano vascular.

Estudo	Follow-up (meses)	Nº implantes	Intervalo de tempo ideal entre término da radioterapia e colocação de implantes (meses)
Cuesta-Gil <i>et al.</i> (2009)	60	706	>12
Shoen <i>et al.</i> (2007)	18	-	>12
Shepers <i>et al.</i> (2006)	9	139	9

Gänstrom <i>et al.</i> (2005)	-	-	< 180
Cao, Weischer (2003)	24	-	6
Visch <i>et al.</i> (2002)	168	-	6-24

Tabela 8- Estudos comparativos do intervalo ideal entre término da radioterapia e colocação de implantes

Segundo Colella *et al.* (2007) alguns autores aconselham a colocação dos implantes na altura na excisão do tumor pois favorece a osteointegração antes da radioterapia, evita a necessidade de outra cirurgia ou uso de oxigenoterapia hiperbárica e potencia a capacidade de mastigação do paciente.

Este tópico continua a ser controverso ao longo da literatura.

IV.5- TEMPO PARA COLOCAÇÃO EM CARGA DOS IMPLANTES

Há uma maior taxa de insucesso implantar quando o intervalo entre a colocação dos implantes e a sua carga é inferior a 4 meses. (Wagner; Esser; Ostkamp, 1998)

Na revisão de Larsen (1997) é identificado um tempo diferente de espera para carregar os implantes entre a maxila e a mandíbula, sendo respectivamente de 9 meses e de 6 meses.

Em Gränstrom (2003) refere-se que o intervalo ideal para colocar a prótese sobre os implantes será de 4 a 8 meses após a sua colocação.

É referido em Cuesta-Gil *et al.* (2009) que o tempo para colocação de carga deverá ser entre 8-12 meses isto é, o dobro do tempo necessário em casos em que o osso não é irradiado.

Segundo Santos; Teixeira (2011), deverá haver um período de aproximadamente 6 meses entre a colocação dos implantes e antes da colocação da prótese.

IV.6 - FACTORES DOS IMPLANTES

Teoricamente, quer em osso irradiado quer em osso não sujeito a radiação, quanto maior o número e o tamanho dos implantes, maior será a área de contacto entre o implante e o osso e conseqüentemente melhor será a osteointegração e a estabilidade do implante. (Wood, Vermilyea, 2004)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006), há uma maior fracasso em implantes curtos (3 a 7mm) sendo recomendado usar os maiores possível para otimizar a retenção bicortical. Também é referido por este autor, que a superfície implantar deve ser rugosa, factor que irá melhorar a osteointegração. A carga do implante deverá ser realizada ao longo do eixo do implante pois há uma melhor distribuição das forças excepto em cavidades de tumores.

Os implantes, além de vários factores, variam na sua superfície o que faz com que haja diferentes graus de osteointegração e remodelação óssea. A superfície do implante é dada por um valor denominado de S, que mede a irregularidade do implante em 3 dimensões. Actualmente, usa-se implantes que apresentem maior número de irregularidades (moderadamente rugosos) sendo o S superior a 1 micra. Além do mais, verificou-se em diversos estudos que os implantes, que apresentam faces irregulares rugosas (isotrópicos), têm uma maior estabilidade no osso. (Buddula *et al.*, 2011)

Em tipos de osso, característicos de uma situação após radiação, isto é, fragilizados e que apresentem volume reduzido, o indicado será usar implantes com a superfície rugosa cujo objectivo é aumentar a superfície de contacto entre o osso e o implante. (Buddula *et al.*, 2011)

Em Buddula *et al.* (2011) foram colocados 271 implantes rugosos e maquinados em 48 pacientes, cujo objectivo era comparar a taxa de sucesso, em osso que foi previamente irradiado. Ao fim de 5 anos, verificou-se que, na maxila, a taxa de sucesso de implantes maquinados era de 72,6% enquanto que os de superfície rugosa apresentavam uma taxa de 87,5%. Na mandíbula, verificou-se que a taxa de sucesso implantar dos implantes rugosos era de 100%, enquanto que a dos maquinados era de apenas 91,7%. No entanto, não se verificou nenhum resultado que possa ser estatisticamente significativo. Apesar de não estatisticamente significantes, concluiu-se

então que, na maxila, os implantes maquinados falham 2,9 mais vezes do que os implantes rugosos colocados no mesmo local.

No estudo referido acima pode-se também tirar conclusões acerca da eficácia relativa ao comprimento do corpo do implante. Concluiu-se que o facto de os implantes apresentarem um comprimento superior a 13mm aumentaria a sua taxa de sucesso sendo de 100%, enquanto que o sucesso dos implantes com menos de 13 mm rondava os 64,5%. (Buddula *et al.*, 2011)

Além do mais, com uma significância de 0,022, podemos comparar o sucesso implantar segundo o seu diâmetro nos implantes maquinados. Verifica-se que os implantes de maior diâmetro (4-5mm) têm uma maior taxa de sucesso do que os implantes que apresentam menor diâmetro (3,75mm). (Buddula *et al.*, 2011)

Em Cuesta-Gil *et al.* (2009) refere-se que é aconselhado usar implantes recobertos por hidroxiapatite (*HA Coated Threaded Implant*) pois apresentam uma capacidade osteocondutiva que promove um melhor contacto entre o osso e o implante tornando-se ideal em ossos com as características referidas anteriormente.

Num estudo realizado em animais, para comparar a força biomecânica de implantes de titânio sob acção da radioterapia verificou-se que: sob implantes que foram submetidos a radiação a força era de 33.49Mpa enquanto que os que não foram sujeitos a radiação tinham o valor de 28,05Mpa, o que corresponde a uma diminuição de cerca de 30%. Estes resultados demonstram que como a radiação diminui a qualidade de formação óssea que envolve o implante, também o mecanismo de adesão entre o osso e o implante estará reduzido. (Oliveira *et al.*, 2012)

No entanto, não há nenhuma evidência que sugira que um tipo de implante é mais eficaz em osso irradiado do que em osso não irradiado. (Garg; Guez, 2011; Ihde *et al.*, 2009)

IV.7 - OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

A oxigenoterapia hiperbárica (HBO) foi sugerida como terapia oncológica em casos de radioterapia por Gray *et al.* (1953) numa experiência em animais. Em 1955, Churchill

Davidson realizou o primeiro tratamento numa câmara hiperbárica, em pacientes que tinham sido submetidos a radioterapia e demonstrou resultados promotores. (Pasquier *et al.*, 2004)

Tem como principal função reverter os efeitos negativos da radiação podendo funcionar como um factor estimulador da osteointegração (Gränstrom *et al.*, 2006), melhorando a angiogénese, o metabolismo ósseo causado pelo aumento de tensão de oxigénio no osso isquémico que foi irradiado (Javed *et al.*, 2010).

A HBO pode ser usada como modalidade terapêutica em duas situações diferentes: como radiosensibilizador isto é, sendo aplicada na mesma altura ou antes da radioterapia visando sensibilizar as células tumorais hipóxicas aumentando assim a possibilidade de cura sobre o tumor ou, como um agente terapêutico após os efeitos tardios da radioterapia começarem a desenvolverem-se visando reduzir ou eliminar a severidade da sintomatologia. (Mayer *et al.*, 2005)

A sua acção radiosensibilizadora, baseia-se no facto de ser uma terapia que leva à hiperóxia visto que, as células tumorais são constituídas por compartimentos privados de oxigénio (hipóxia) que contém nutrientes, sendo que a esterilização dessas células necessitaria de uma dose de radiação três vezes superior à dose que as células normais necessitam. Assim, com a hiperóxia causada pela HBO nas células tumorais, estas irão responder melhor e mais rapidamente à radiação. (Mayer *et al.*, 2005)

O oxigénio, em condições hiperbáricas, actua com diversos factores de crescimento, que estimulam o crescimento ósseo, podendo até funcionar como um próprio factor de crescimento. (Gränstrom *et al.*, 2006)

Esta terapia tem como propriedades: a hiperoxigenação (neovascularização em áreas hipóxicas e estimulação do sistema imunológico), vasoconstrição (diminuição do edema mantendo o transporte necessário de oxigénio, sendo útil no tratamento de queimaduras e traumas agudos), bacteriostato (algumas espécies de *escherichia*), bactericida (organismos anaeróbios e inibe crescimento de bactérias aeróbias em pressões superiores a 1,3 atmosferas), aumento da fagocitose (melhorando estados de imunossupressão), a diminuição da carboxihemoglobina (de 4-5 horas para 20 minutos

ou menos, sendo útil nas intoxicações por monóxido de carbono) e efeitos mecânicos (efeitos que resultam directamente do aumento da pressão). (Sahni *et al.*, 2004)

A sua acção como agente terapêutico baseia-se no aumento da pressão, que faz com que haja uma maior difusão do oxigénio. Durante a oxigenoterapia hiperbárica (2,8 atmosferas), 6 mililitros de oxigénio dissolvem-se em 100 mililitros de plasma, uma quantidade que corresponde à quantidade média de oxigénio que o corpo extrai. Como nesta situação, a hemoglobina também se encontrará saturada no sangue venoso, irá haver um aumento substancial de tensão, causada pelo oxigénio, que irá levar a uma maior difusão do oxigénio nos tecidos. (Mortensen, 2008)

A cadeia de acontecimentos descrita no parágrafo anterior é essencial pois, maior parte das células e funções tecidulares depende do oxigénio e da sua difusão nos tecidos. O principal efeito será a sua acção sob os leucócitos, células responsáveis pela replicação celular, capacidade de defesa bacteriana e regulação de mecanismos hemostáticos, pois estes ficam incapacitados de aderirem ao endotélio aumentando então, a sua mobilidade. Assim, há um menor dano tecidular, há um aumento da microcirculação, uma redução do edema e estimulação de angiogénese (criação de novos vasos sanguíneos) durante a HBO. (Mortensen, 2008)

Em Marx, Johnson, Kline (1985), verificou-se que a angiogénese, após 20 sessões de HBO, aumentava para cerca de 80-85% da vascularidade existente num tecido não irradiado.

A hipóxia crónica provocada pela radiação nos tecidos foi demonstrada em diversos estudos. Em Thorn *et al.* (1997) realizou-se um estudo no qual mediu-se a tensão do oxigénio, na mucosa oral, em pacientes submetidos a radioterapia comparando com pacientes que não realizaram radioterapia. O resultado foi que a tensão de oxigénio na mucosa gengival saudável era de 40,5mmHg enquanto que na mucosa dos pacientes submetidos a radioterapia a tensão de oxigénio era de 20,4mmHg.

Um estudo semelhante foi realizado por Marx, Johnson, Kline (1985), em que se avaliou a tensão de oxigénio transcutâneo, obtendo resultados semelhantes, sendo de 100mmHg e 30mmHg respectivamente, em pacientes que não realizaram radioterapia e em pacientes que realizaram radioterapia.

Devido ao mecanismo isquémico característico da ORN, teoricamente há inúmeras razões que mostram os benefícios da HBO neste tipo de casos. Em Thorn *et al.* (1997), verificou-se que, após a realização de 30 sessões de HBO (90 minutos por dia a 2.4 atmosferas) a tensão de oxigénio na mucosa gengival dos pacientes irradiados aumentava para cerca de 50-86% da tensão de oxigénio existente da gengiva saudável.

O tratamento baseia-se na respiração de oxigénio a 100% sob pressão durante 90 minutos durante 30 sessões antes da cirurgia e em 10 sessões após a cirurgia. (Wood, Vermilyea, 2004) O facto de serem 30/10 sessões deve-se a dois factos: a ORN ser um dano progressivo crónico no tecido e o facto de o tecido ainda não ser necrótico, isto é, ainda tem capacidade de recuperação e resposta ao tratamento e a uma cirurgia menos invasiva. (Maier *et al.*, 2000)

O tratamento pode variar entre 60-90 minutos (no mínimo 60 minutos) e o número de atmosferas usado varia geralmente entre as 2.4-2.8 (no mínimo 2 atmosferas). (Mortensen, 2008)

Segundo o Protocolo de Marx (1983), em cada sessão é inalado oxigénio puro a 2.4 atmosferas (ATA) com a duração de 90 minutos, sendo protocolado 30 sessões pré cirurgia e 10 pós cirurgia. (D' Souza *et al.*, 2007)

O protocolo de Marx divide-se em 3 estágios: no I realizam-se 30 sessões de HBO (100% oxigénio a 2.4 atmosferas, 90 minutos por dia, 5 dias por semana) e seguidamente é avaliado a ferida, se esta tiver melhorado realiza-se mais 30 sessões de HBO, caso contrário passa-se para o estágio II. O estágio II consiste na sequestrectomia de cicatrização primária combinando com HBO para a ferida melhorar. No entanto, se a ferida não obtiver nenhuma melhoria avança-se para o estágio III em que se realiza a ressecção e passados 10 dias o paciente é submetido a 20 sessões de HBO como preparação para a cirurgia de enxerto. Em pacientes que apresentem inicialmente fractura patológica, fístula oro-cutânea ou evidência radiológica de reabsorção no bordo inferior da mandíbula está protocolado a realização de 30 sessões de HBO e em seguida avançar para o estágio III. (Marx, 1983)

Em Pasquier *et al.* (2004) refere-se que a resolução no estágio I do protocolo acima descrito é de 15%, no estágio II é de 14% e no estágio III é de 70%

Antes do tratamento de HBO, os pacientes deverão realizar uma espirometria e um raio-X ao tórax, para excluir possíveis patologias a nível pulmonar que possam contra indicar o tratamento e também necessitam de realizar um exame para verificar a capacidade do ouvido médio equalizar a pressão. (Mayer *et al.*, 2005)

Existem dois tipos de câmaras hiperbáricas: as individuais e as de multi pacientes. As câmaras individuais são pressurizadas com oxigénio, impedindo que o paciente inale oxigénio a uma pressão normal. As câmaras de multi pacientes permitem que os pacientes tenham acompanhamento constante de um técnico especializado e a inalação do oxigénio sob pressão dá-se através de uma máscara ou de um capacete para o efeito. (Mortensen, 2008)

A “American Society of Hyperbaric medicine (Underwater and Hyperbaric Medical Society, UHMS)”, com base nos estudos realizados até à data, realizou uma tabela descritiva das 13 indicações que esta terapia tem, fazendo a osteorradionecrose (dano tardio da radiação) parte dessa listagem. (Mortensen, 2008)

1	Embolismo por ar ou gás
2	Intoxicação por monóxido de carbono isolado ou associado a envenenamento com cianeto
3	Miosite crostidial e mionecrose (gangrena gasosa)
4	Lesão de impacto, síndrome compartimental e outras isquémias traumáticas agudas
5	Doenças por descompressão
6	Melhorar a cura em algumas feridas com problemas específicos
7	Perda de sangue excepcional (anemia)
8	Abcesso intracraniano
9	Infecções necrosantes dos tecidos moles
10	Osteomielite (refractada)
11	Danos tardios de radiação (tecido mole e necrose óssea)
12	Enxertos de pele e retalhos comprometidos
13	Queimaduras

Tabela 9- Usos aprovados de oxigenoterapia hiperbárica, segundo UHMS (Mortensen,, 2008)

Em Dezembro de 2004, The European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) avaliou as indicações da HBO classificando-as em: altamente recomendadas, recomendadas, opcional e outras indicações e, caracterizando segundo o seu nível de evidência, isto é, segundo a base nos estudos que foram realizados acerca de cada tópico. Considerou-se que é altamente recomendado o uso da HBO em casos de osteorradionecrose da mandíbula. (Mortensen, 2008)

Em 2001, ocorreu em Lisboa, um encontro na ESTRO (Sociedade Europeia de Radiologia e Oncologia Terapêutica) da ECHM em que foi discutido a inclusão do HBO na oncologia de radiação e com base em dados confirmou-se o efeito do HBO na neoangiogénese e na osteogénese. (Mayer *et al.*, 2005)

Alguns autores defendem que de facto o uso de HBO aumenta a taxa de sucesso dos implantes visto promover a capacidade de osteointegração. (Gränstrom *et al.*, 2006; Ueda, Kaneda, Takahashi, 1993; Gränstrom. *et al.*, 1993)

Em Peterson *et al.* (2003) defende-se que se a radiação usada for superior a 45Gy deverá se realizar tratamentos com HBO.

No estudo de Merkesteyn *et al.* (1994) verificou-se que em 29 pacientes o HBO reverteu a ORN de 15% dos pacientes e estabilizou-a em 42% dos casos, no entanto a amostra deste estudo era reduzida.

Em Marx; Johnson, Kline (1985) realizou-se um estudo controlado, randomizado, em 74 pacientes, para comparar a taxa de ORN em pacientes que realizaram HBO e em pacientes que apenas realizaram antibioterapia. Nos 37 pacientes que realizaram as 30 sessões protocoladas de HBO a incidência de ORN foi de 5,4%, enquanto que nos 37 pacientes que apenas realizaram antibioterapia (penicilina) a incidência foi de 29,9%, o que apoia o efeito da HBO sob a ORN.

Foi estudado em Gränstrom *et al.* (2005), que há uma diminuição no insucesso da osteointegração de implantes usando a oxigenoterapia hiperbárica em todas as regiões da face excepto na região temporo- parietal. Segundo este autor, o uso de oxigenoterapia hiperbárica deve ser considerado quando o médico dentista antecipa

possíveis problemas de osteointegração. Num estudo realizado, do mesmo autor, verificou-se que em pacientes irradiados com terapia de oxigénio hiperbárico, a taxa de fracasso implantar é de 8,1% enquanto que sem a administração de HBO a taxa de insucesso é de 54%. (Gränstrom, Tljellstrom, Branemark, 1999)

No caso controlo de Gränstrom *et al.* (1993) verificou-se que as 30 sessões protocoladas de HBO diminuem a taxa de fracasso implantar no osso irradiado em 8,1% (havendo um sucesso nos implantes de 100%) enquanto que sem HBO essa incidência era de 53,7%.

Larsen (1997) defende que deverá ser realizada oxigenoterapia hiperbárica em todos os casos em que o local de colocação de implantes foi submetido a radiação superior a 50 Gy e que demonstre sinais clínicos de danos provenientes da radiação.

Em Nabil *et al.* (2010) verificou-se que a taxa de incidência de osteoradionecrose decresce em 3% se for usado HBO.

Em David *et al.* (2001) verificou-se que com o uso isolado da HBO, a recuperação da ORN rondava os 94,7%.

Segundo Bui *et al.* (2004) a HBO deveria ser adoptada como uma modalidade de tratamento dos efeitos tardios causados pela radiação, como a ORN, apenas em casos em que não se considere a possibilidade de recorrência de cancro.

O uso desta terapia continua a ser muito controverso havendo diversos estudos que demonstram resultados aceitáveis de osteointegração em paciente que não realizaram oxigenoterapia hiperbárica prévia. (D' Souza *et al.*, 2007; Shoen *et al.*, 2007; Shaw *et al.*, 2005; Annane *et al.*, 2004; Maier *et al.*, 2000; Brogniez *et al.*, 1998; Niimi *et al.*, 1998; Esser, Wagner, 1997)

Realizou-se um estudo retrospectivo, em 2007, em que foram avaliados 23 pacientes cujo objectivo era comparar a eficácia dos tratamentos conservativos e do uso de oxigenoterapia hiperbárica. Dividiu-se os pacientes segundo o grau de osteoradionecrose (classificação de Notani *et al.*, 2003). Com classificação grau I, eram 13 pacientes: 3 foram tratados com tratamentos conservadores e houve 100% de

recuperação enquanto que os outros 10 realizaram oxigenoterapia hiperbárica e só 20% é que foi curado. Com classificação grau II, eram 6 pacientes e os que receberam tratamentos conservadores deixaram de apresentar osteorradição necrose enquanto que os que receberam oxigenoterapia hiperbárica continuaram a desenvolver osteorradição necrose. Os pacientes com grau III de osteorradição necrose (4 pacientes), 50% realizou oxigenoterapia hiperbárica e não houve cura enquanto que os outros 50% que realizaram tratamentos conservadores deixaram de desenvolver osteorradição necrose. Verificou-se que no grupo que foi submetido a HBO a cura era de 12,5% enquanto que no grupo de controlo a incidência de recuperação foi de 86%, resultados que questionam a necessidade do uso de HBO. (D' Souza *et al.*, 2007)

Em Shaw *et al.* (2005), verificou-se que em 364 implantes osteointegrados em 77 pacientes, houve uma perda de implantes de 19% no grupo que realizou oxigenoterapia hiperbárica enquanto que, no grupo que não realizou esse tratamento, a perda implantar foi de apenas 18%, o que demonstra uma significância inexistente entre a realização do tratamento e o fracasso implantar. Além do mais, a ORN foi de 6% em ambos os grupos.

Num estudo realizado em Maier *et al.* (2000) realizou em casos de ORN severa cirurgia sem auxílio de HBO e obteve taxas de sucesso de 65%, sendo contra o uso de HBO na prevenção da ORN.

Em Annane *et al.* (2004) realizou-se um dos primeiros estudos prospectivos, randomizados, em 68 pacientes, em que: com o HBO, a taxa de recuperação de ORN ocorreu em 19,3%, chegando aos 85% quando associada com a cirurgia. Verificou-se que o HBO, em comparação com um placebo, não mostrou uma eficácia superior, tendo sido esse o motivo do término antecipado do estudo. Além do mais, não houve nenhum benefício demonstrado pelo HBO no atraso da progressão da ORN ou no alívio da sintomatologia dolorosa. No entanto, os resultados deste estudo não deverão ser reproduzidos e aceites para estados mais graves de ORN, visto este não serem incluídos no presente estudo.

Segundo o estudo realizado em Schoen *et al.* (2007), em 26 pacientes, no follow-up de três anos, a taxa de insucesso implantar em pacientes que realizaram HBO prévio era de

15% enquanto que os pacientes que não tinham sido submetidos ao HBO era de 6%. No entanto, a amostra neste estudo é muito limitada para contrapor os efeitos benéficos sugeridos pela literatura sobre o HBO.

A HBO é considerada contra-indicada em casos de: pneumotórax não tratado e o uso de alguns agentes quimioterapêuticos, como a Bleomicina, doxorubicina, dissulfiram, pois pode induzir fibrose pulmonar. (Mortensen, 2008)

Como contra-indicações relativas pode-se considerar os casos de: epilepsia pouco controlada, falha cardíaca evidente, claustrofobia, infecções agudas das vias aéreas superiores (como por exemplo, o enfisema), pneumotórax espontâneo que tenha ocorrido no passado (Mortensen, 2008), febre severa, sinusite crónica, doença crónica do pulmão com retenção de dióxido de carbono, história de cirurgia ao tórax, lesões pulmonares assintomática visíveis no raio-X, história de cirurgia a otosclerose, história de inflamação óptica severa, infecções virais, esperocitose congénita e gravidez. (Mayer *et al.*, 2005)

Este tipo de tratamento é ineficaz em casos de paralisia cerebral e de esclerose múltipla. (Mortensen, 2008)

Segundo Gränstrom *et al.* (2006), temos que considerar como efeitos secundários desta terapia, apesar de pouco frequentes e de pouca gravidade: dificuldade em equalizar a pressão no ouvido médio (barotrauma) e em 30% dos casos ocorre miopia transitória em tratamentos prolongados.

Num estudo realizado em 1986, em que se estudou os efeitos da terapia de HBO verificou-se que, em 90 pacientes: em 3% ocorreram convulsões, 1% sofreu enfarte, 1% enfarte do miocárdio e 2% sofreram de disfunções a nível do trompa de eustáquio. (Giebfried; Lawson; Biller, 1986)

Em Vudiniabola *et al.* (1999), realizou-se uma revisão de 33 estudos em que, além dos efeitos referidos no estudo acima, verificou-se que: em cerca de 2% ocorriam ataques de claustrofobia e que os problemas visuais eram reversíveis e ocorriam em cerca de 34% dos casos que eram tratados com 2.4 atm (atmosferas). Também se referiu que, apesar de apenas teoricamente, haveria o risco de descompressão, se esta não ocorresse de

forma controlada, e o risco de explosão devido ao ambiente enriquecido de oxigénio dentro da câmara hiperbárica e à própria pressão que deriva desta.

Um dos argumentos para não se usar a oxigenoterapia hiperbárica é o custo desse procedimento. A sua integração no sistema de Saúde varia de país para país, sendo que na Suécia, em pacientes que foram submetidos a radiação, este custo é compartilhado inteiramente. (Gränstrom *et al.*, 2006).

No entanto, em Sahni *et al.*, (2004) refere-se que fica mais barato a HBO do que a cirurgia às complicações tardias que advêm da radioterapia, pois em 50% dos casos há complicações pós-operatórias.

Outra das desvantagens desta terapia é o dispêndio do tempo pois são necessárias 30 sessões. Antes da cirurgia são necessárias o dispêndio de 30 horas (20 sessões de 90 minutos) e após a cirurgia serão mais 15 horas de tratamento (10 sessões de 90 minutos). (Shaw; Butterworth, 2011) Este dispêndio de tempo não parece justificar, a necessidade de atrasar o tratamento, em média 1 mês, quando o paciente apresenta sintomatologia dolorosa ou infecção. (Nabil, Samman, 2010)

Outra das limitações da HBO é a disponibilidade de câmaras hiperbáricas nos países. (Nabil, Samman, 2010)

Em Portugal, existem 4 centros de HBO, listados em www.oxynet.org: no Funchal (no Centro de Medicina Hiperbárica), em Ponta Delgada (na Unidade de Medicina Hiperbárica e Subaquática do Hospital Divino Espírito Santo), em Lisboa (Centro de Medicina Hiperbárica) e em Matosinhos (Unidade de Medicina Hiperbarica do Hospital Pedro Hispano).

Este tipo de tratamento segue restrições apertadas, visto estar inerente o risco de explosão causado pela pressão a que o oxigénio se encontra, sendo algumas das considerações: a proibição de uso de equipamento eléctrico, uso de gordura (por exemplo, maquilhagem), jornais, a roupa usada só deverá ser de algodão entre outros. (Mortensen, 2008)

Até à data, não há informação conclusiva sobre se o uso de HBO é benéfico na redução de ORN e no sucesso implantar. (Ihde *et al.*, 2009; Garg ; Guez, 2011)

IV. 8- USO PROFILÁCTICO DE ANTIBIÓTICOS

Alguns autores defendem que o uso profiláctico de antibióticos diminui o risco de desenvolvimento de osteorradionecrose. (Shoen *et al.*, 2007; Nabil, Samman, 2010)

Os antibióticos mais utilizados são a clindamicina e a penicilina. (Nabil, Samman, 2010)

Em Peterson. *et al.* (2003) defende-se que o uso de antibióticos sistémicos é só aconselhado em situações de infecção secundária aguda pois, a osteorradionecrose não se trata de uma infecção e, devido à alteração na vascularização, estes têm a sua acção retardada.

Segundo Nabil, Samman (2010) o risco de osteorradionecrose, quando se realiza profilaxia antibiótica, antes de uma exodontia, diminui 1%.

Num estudo de Marx, Johnson, Kline (1985) em que se realizou uma comparação entre a incidência de ORN num grupo que realizou HBO e noutro grupo em que apenas se realizou profilaxia antibiótica (penicilina). No grupo que foi submetido a HBO, a incidência de osteorradionecrose foi de 5,4% enquanto que no outro grupo a incidência foi de 29,9%. Verificou-se que a oxigenoterapia hiperbárica é mais efectiva na prevenção da ORN.

Em Wood, Vermilyea (2004) refere-se que é desconhecido o motivo pelo qual em alguns estudos a profilaxia antibiótica causa melhores resultados na osteointegração no entanto, é reconhecido que quanto mais asséptica se encontrar a área cirúrgica, melhor será a osteointegração a um nível celular.

Segundo Nabil, Samman (2010) a profilaxia antibiótica serve apenas como um protocolo standard pré-operatório antes de qualquer cirurgia que envolva dano no tecido, neste tipo de pacientes pois o seu uso não é defendido pela sua patofisiologia,

Abordagem em Medicina Dentária ao Paciente submetido a radioterapia de tumores da cabeça e do pescoço

assim sendo, considera-se que o uso de antibióticos tem apenas como objectivo evitar a contaminação no tecido danificado.

CONCLUSÃO

De modo a obter os melhores resultados possíveis, uma anamnese detalhada e minuciosa e um conhecimento clínico da condição do paciente são essenciais para o sucesso do tratamento dentário.

O tratamento dos tumores da cabeça e do pescoço deve ser realizado de forma multidisciplinar sendo o papel do médico dentista intervir e de comunicação constante com o radioterapeuta visando a melhor qualidade de vida possível para o paciente oncológico e com o objectivo de prevenir e reduzir os efeitos indesejáveis causados pela radiação.

O paciente oncológico deverá ter um acompanhamento por parte do seu médico dentista antes, durante e depois da radioterapia/quimioterapia. É necessário a adopção de medidas profilácticas tendo em conta os efeitos adversos das terapias na cavidade oral e deverá ser reforçada hábitos de higiene oral minuciosos.

A programação da reabilitação oral do paciente deverá ser explicada e consentida, explicando as diversas alternativas tendo em conta, que apesar de actualmente as taxas de fracasso implantar serem muito reduzidas, este risco é sempre mais elevado em tecidos que foram submetidos a radiação.

Devido ao bem esclarecido mecanismo fisiológico da osteorradionecrose (ORN) e aos diversos efeitos da radioterapia na cavidade oral, verifica-se, pela literatura revista, que no geral será aconselhado esperar 6 meses, após o término do último ciclo de radioterapia, para colocar os implantes.

A partir de que dose de radiação o sucesso dos implantes começa a reduzir não é consensual, havendo até autores que defendem que este não é um parâmetro que interfira com a previsibilidade dos implantes.

A oxigenoterapia hiperbárica (HBO) é uma medida dispendiosa, muito demorada e que tem consequências, apesar de leves, existentes. O paciente deverá ser informado dessa possibilidade no entanto, uma das melhores formas de controlar a ORN é a partir da sua prevenção

Há varios factores que podem afectar a osteointegração de implantes dentários tal como a idade, e estado da saúde, diabetes, ser fumador, uso de medicação esteróide o que pode influenciar os resultados nos diversos estudos que são realizados e que impossibilitam realizar comparações entre eles.

Apesar de diversos estudos realizados, é necessário a realização de estudos longitudinais e prospectivos para chegar a um consenso sobre o os factores que interferem e como estes actuam na reabilitação oral com implantes em pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia a tumores da cabeça e do pescoço.

Para obter um protocolo de medidas preventivas da osteorradionecrose e da eficácia de tratamentos propostos como a oxigenoterapia hiperbárica é necessário estudos randomizados, prospectivos com um maior número de amostras, o que se torna difícil tendo em conta o tipo de amostra com que temos de trabalhar.

BIBLIOGRAFIA

Ahmed, M. *et alii* (2009) Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potencial benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma, *Med Dosim*, 34: pp.217-224

Annane, D. *et alii* (2004) Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw:a randomizes, placebo-controlled, double blind trial from the ORN96 Study group, *Journal Clinical Oncology*, 22: pp.4893-4900

Barton, D. (2011) Oral agents in Cancer Treatment: The context for Adherence, *Seminars in Oncology Nursing*, vol.27 no.2: pp.104-115

Barrowman, R. ; Wilson, P.; Wiesenfeld, D. (2011) Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment, *Australian Dental Journal*, 56 : pp. 160-165

Bennet, M. *et alii* (2005) Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury, *Cochrane Database Sistematic Review*, (3) : CD005005

Brogniez, V. *et alii* (1998) Dental prosthetic reconstruction of osseointegrated implants placed in irradiated bone, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 13, 506: pp.616-622

Buddula, A. *et alii*. (2011) Survival of Turned and Roughened Dental Implants in irradiated head and neck cancer patients : a retrospective analysis, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 106: pp.290-296

Bui, Q. *et alli*. (2004) The efficacy of Hyperbarix oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects, *International Journal of Radiation Biology and Physiology*,60: pp.871-878

Clayman, L. (1997) Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery:Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy, *Journal of Oral Maxillofacial surgery*, 55: pp.275-281

Cao, I., Weischer, T. (2003) Comparison of maxillary implant-supported prosthesis in irradiated and non-irradiated patients, *Journal Huazhong University Science Technology Med Science* 23 (2):209-212

Colella, G. *et alii* (2007) Oral Implants in Radiated Patients : a systematic review, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22: pp.616-622

Cuesta-Gil, M. *et alii* (2009) Oral rehabilitation with osseointegrated implants in oncologic patients, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 67 (11): pp. 2485-2496

Davarpanah, M. *et alii*.(2007) *Implantes em Odontologia*, Porto Alegre, Artmed

David, L. *et alii* (2001) Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes, *Journal Canadian Dental Association*, 67: pp.384

Delanian, S.; Balla-Mekias, S.; Lefaix, J. (1999) Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifyline and tocopherol, *Journal of Clinical Oncology*, 17: pp.3283-3290

Delanian, S.; Depondt, J.; Lefaix, J., (2005) Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifyline and tocopherol: a phase II trial. *Head and Neck*, 27 : pp.114-123

Delanian, S.; Lefaix, J. (2004) The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway, *Radiotherapy Oncology*, 73: pp.119-131

Dhanda, J. *et alii* (2009) Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen therapy in the United Kingdom, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47: pp.210-213

D' Souza, J., Goru, J.; Goru, S.; Brown, E.; Vaughan, S.; Rogers,S. (2007) The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 36: pp.783-787

Eckert, S.; Keller, E. (1996) Endosseous implants in an irradiated tissue bed, *the Journal of Prosthetic Dentistry*:pp.45-49

Esposito, M *et alii* (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. II: Etiopathogenesis, *European Journal of Oral Science*, 106: pp.721

Esser, E., Wagner, W. (1997) Dental Implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12: 552

Gal, T.; Yueh, B.; Futran, N. (2003) Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis, *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery*, 129:pp.72-76

Garg, A. ; Guez, G. (2011) Head and Neck Cancer, Dental Implants, and Dental Oncology, *Dental Implantology Update: The International Forum for Continuing Education*, 22

Giebfried, J.; Lawson, W.; Biller. H. (1986) Complications of hyperbaric oxygen in treatment of head and neck disease. *Otolaryngol Head and Neck Surgery* 94: pp.508-512

Gränstrom, G. (2003) Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy, *Periodontology*, 33: pp.145-162

Gränstrom, G. (2006) Osseointegration in irradiated tissues. Experience from our first 100 treated patients, *Journal of Oral Maxillofacial surgery (in press)*

Gränstrom, G. *et alii*. (2005) Osseointegration in Irradiated Cancer Patients: An Analysis with Respect to Implant Failures, *Dental Implants*, pp.579-585.

Gränstrom, G. *et alii*. (2006) Placement of Dental Implants in Irradiated Bone: The Case for Using Hyperbaric Oxygen, *Journal of Oral Maxillofacial surgery*, 64: pp.812-818.

Gränstrom, G., Tljellstrom, A., Branemark, P., (1999) Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy, *Journal of Oral Maxillofacial surgery* 57: 493

Gränstrom, G. *et alii* (1993) Bone anchored reconstruction of the irradiated head and neck patient, *Otolaryngol Head Neck Surgery* 108: 334

Guo, S.; DiPietro, L. (2010) Factors affecting Wound Healing, *Journal of Dental Res*, 89:pp.219-229

Ihde, S. *et alii* (2009) Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of literature, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107: pp.56-64

Javed *et alii*, (2010) Implant survival rate after oral cancer therapy : a review, *Oral Oncology*, 46 pp.854-859

Keller, E *et alii* (1997) Mandibular endosseous implants and autogenous bone grafting in irradiated tissue: A 10-year retrospective study, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 12: pp.800

Kluth, E. *et alii* (1998) A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws, *Journal of Prosthetic Dentistry* 59:194

Kóvacs, A. (2001) Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30: pp.144-147

Larsen, P. (1997) Placement of dental implants in the irradiated mandible: A protocol involving adjunctive hyperbaric oxygen, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55: 967

Lucas, J. , Rombach, D. , Glodwein, J. (2001) Effects of Radiotherapy on the oral cavity [Em linha] Disponível em <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?id=17&s=30&c=5> [Consultado a 09/06/2012]

Lyons, A.; Ghazali, N. (2008) Osteoradionecrosis of the jaws:current understanding of its pathophysiology and treatment, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46: pp.653-660

Maier, A. *et alii* (2000) Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 38: pp.173-176

Marx, R. (1983) A new concept in the treatment of osteoradionecrosis *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41: pp.351-357

Marx, R.; Johnson, R.; Kline, S. (1985) Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin, *Journal American Dental Association* 111: pp.49-54

Mayer, R. *et alii*. (2005) Hyperbaric Oxygen an Radiotherapy, *Strahlenther Onkol*, 2: pp.113-123

Merkesteyn,J. *et alii* (1994) Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible: experience in 29 patients, *Oral Surgery, Oral Medicina Oral Pathology*,80: pp.12-16

McDonald, A.; Pogrel,M. ; Sharma, A. (1998) Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report, *Journal of Oral Implantology*:pp.11-13

Mortensen, C. (2008) Hyperbaric oxygen therapy, *Current Anesthesia & critical care*, 19: pp.333-337

Moy, P. *et alii*. (2003) Dental Implant Failure Rates and Associated Risk Factors, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, pp. 569-577

Nabil,S., Samman, N. (2010) Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients:a systematic review, *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*,40: pp.229-243

Niimi, A. *et alii.* (1998) Experience with osseointegrated implants placed in irradiated tissues en Japan and United States, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 13, 407

Nishimura, R. *et alli* (1998) Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants:current perspectives, *The Journal of Prosthetic Dentistry*: pp.641-647

Notani, K. *et alii.* (2003) Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head and Neck*, 25: pp.181-186

Oliveira, J. *et alii* (2012) Analysis of the effects of irradiation in osseointegrated dental implants, *Clinical Oral Implants Research*, 23: pp.511-514

Pasquier, D.; Hoelscher, T.; Schmutz, J.; Dische, S. Mathieu, D.; Baumann, M.; Lartigau, E. (2004) Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review, *Radiotherapy and Oncology*, 72: pp.1-13

Plata, M. *et alii* (2012) Osseointegrated Implant Rehabilitation of Irradiated Oral Cancer Patients, *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, pp.1052-1063

Peterson,L. *et alii.* (2003) *Cirurgia Oral Maxilofacial Contemporânea*. São Paulo, Mosby

Rothstein, J. (2005). Radiation Therapy and oral care. *Dentistry Today* [Em linha]. Disponível em <http://www.dentistrytoday.com/ce-articles/289>. [Consultado em 16/04/2012]

Sahni, T.; Jain, M.; Hukku, S.; Jadhav,G.(2004) Role of Hyperbaric oxygen therapy in oncology and radiation induced tissue damage, *Apollo Medicine*, 1: pp.186-189

Santos, L.; Teixeira, L. (2011) *Oncologia Oral* . Lisboa, Lidel.

Sciubba, J.; Goldenberg, D. (2006) Oral complications of radiotherapy, *Lancet Oncology*, 7: pp.175-183

Scully, C.; Epstein, J. (1996) Oral Health Care for the cancer patient, *Oral Oncology, European Journal of Cancer*, 32: pp.281-292

Sennhenn-Kirchner *et al.*,(2009) Dental Therapy before and after radiotherapy – an evaluation on patients with head and neck malignancies, *Clinical Oral Invest* 13: pp.157-164

Shaw, R.; Butterworth, C. (2011) Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 49: pp. 9-13

Shaw, R. *et alii* (2005) Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy, *Head and Neck* 27: pp.459-470

Shepers, R. *et alii* (2006) Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer, *International Journal Oral Maxillofacial Implants* 35 (9): pp.803-808

Shoen, P.; Raghoobar, G.; Bouma, J.; Reintsema, H.; Vissink, A.; Sterk, W.; Roodenburg, J. (2007) Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: Effects of hyperbaric oxygen therapy, *Oral Oncology* pp.379-388

Schoen, P. *et al.* (2008) Prosthodontics rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life, *International Journal Oral Maxillofacial Implants* 37: pp.8-16

Strysky, A.; Borysewicz-Lewicka, M. (2000) Prevention and treatment of undesirable symptoms caused by irradiation in the oral cavity”, *Report Pract. Oncology Radiotherapy*, 5 (4): pp.133-137

Thariat, J.; Mones, E.; Darcourt, V.; Poissonnet, P.; Marcy, P.; Guevara, N.; Bozec, A.; Ortholan, C.; Santini, J.; Bensadoun, R.; Dassonville, O. (2010) Dent et irradiation: prevention et traitement des complications dentaires de la radiothérapie y compris l'ostéoradionécrose, *Cancer/Radiothérapie*, 14 pp.137-144

Thorn, J.; Kallehave, F.; Westergaard, P; Handen, E.; Gottrup, F. (1997) The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissue: transmucosal oxygen tension measurements, *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 55:pp.1103-1107

Ueda, M., Kaneda, T., Takahashi, H. (1993) Effects of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone, *International Journal Oral Maxillofacial Implants 1*:pp.41

Vudiniabola, S. *et alii* (1999) Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws, *Australian Dental Journal 44*:pp. 243-247

Wagner, W.; Esser, E.; Ostkamp, K. (1998) Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy, *Acta Oncology*, 37: pp.693

Werkmeister, R. *et alii* (1999) Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients, *journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 27:pp.38-41

Wolfaard, J. *et alii* (1996) A retrospective study of the effects of chemotherapy on osseointegration, *Journal of Fac Somat Prosthetics*, 2 :pp. 99

Wood, M. , Vermilyea, S. (2004) A review of selected dental literature on evidence-based treatment planning for dental implants: report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics, *The Journal of Prosthetic Dentistry* pp.447-462

Yerit, K. *et alii* (2006) Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients, *Clinic. Oral Impl. Res.* 17, pp.337-344.