

RENATA MARIA MAMPRIN STOPIGLIA

**Osteorradionecrose dos maxilares em pacientes portadores de câncer de cabeça e
pescoço - Overview de revisões sistemáticas**

São Paulo

2021

RENATA MARIA MAMPRIN STOPIGLIA

**Osteorradionecrose dos maxilares em pacientes portadores de câncer de cabeça e
pescoço - Overview de revisões sistemáticas**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia) para obter o título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Stella Nunes
Araújo Moreira

São Paulo

2021

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Stopiglia, Renata Maria Mamprin.

Osteorradionecrose dos maxilares em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço - Overview de revisões sistemáticas / Renata Maria Mamprin Stopiglia; orientador Maria Stella Nunes Araújo Moreira -- São Paulo, 2021.

86 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia. Área de concentração: Diagnóstico Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Radioterapia. 3. Osteorradionecrose. 4. Revisão sistemática. 5. Overview. I. Moreira, Maria Stella. II. Título.

Stopiglia RMM. Osteorradionecrose dos maxilares em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço - Overview de revisões sistemáticas. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 07 / 07 /2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Graziella Chagas Jaguar

Instituição: A.C. Camargo Cancer Center Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Susana Morimoto

Instituição: Universidade Ibirapuera Julgamento: Aprovada

Dedico este estudo à minha família, em especial,
aos meus pais Antonio e Neusa.

AGRADECIMENTOS

À comissão coordenadora do departamento de Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia, sempre preocupados e atenciosos com a qualidade de ensino e dedicação à pós-graduação. Meus sinceros agradecimentos por todo apoio.

Aos responsáveis pela secretaria acadêmica, em especial Maria Aparecida Pinto (departamento de radiologia) pela dedicação, respeito e companheirismo. Sou muito grata.

A todos os professores que participaram desta jornada com conteúdos enriquecedores para a minha formação. Muito obrigada.

A Profa Dra Márcia Martins Marques por ter aberto as portas da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Muito obrigada pelo carinho, confiança e pelas oportunidades que me foram concedidas.

A minha orientadora Profa Dra Maria Stella Nunes por ter acreditado em meu trabalho e como grande mestre ter me conduzido para que esse objetivo fosse alcançado com muitas reflexões enriquecedoras. É com emoção que lhe agradeço.

A Dra e amiga Sueli Patrícia Harumi Miyagi de Cara pelo incentivo e apoio durante toda a minha trajetória desta etapa importante em minha vida. Meu eterno carinho e gratidão.

A Dra Susana Morimoto, muito obrigada pela participação, apoio, ensinamentos e disponibilidade eliminando obstáculos deste projeto, tornando-o realidade. Muito obrigada.

Ao Dr Fábio de Abreu Alves, coordenador do departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo, Cancer Center pelo enriquecimento, contribuições ao longo desta jornada.

A Gabriella Schröter (querida Gabi) obrigada pelo apoio, dedicação e carinho das incansáveis horas juntas dedicando o melhor para que nosso trabalho concretizasse.

A Giovanna Lopes Carvalho (Gi) agradeço com muito carinho sua dedicação e participação nesta jornada.

A todos os colegas, sem distinção. Sou eternamente grata.

Aos meus familiares por compreenderem minha ausência em momentos importantes e me apoiarem neste caminho. Obrigada de coração.

A Deus pela proteção e suporte nas horas mais difíceis, e finalmente, a todos que de alguma forma me auxiliaram para chegar até aqui. Muito obrigada.

**A vitalidade é demonstrada não apenas pela persistência, mas pela
capacidade de começar de novo”.**

(F. Scott Fitzgerald)

RESUMO

Stopiglia RMM. Osteorradiocrose dos maxilares em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço - Overview de revisões sistemáticas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

Os pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço realizam tratamento, de radioterapia podendo ou não estar associados à quimioterapia e/ou cirurgias. A qualidade de vida dos mesmos é afetada em função dos efeitos colaterais causados pelos tratamentos. Mucosite, hipossalivação, perda do paladar, trismo e osteorradiocrose são os efeitos colaterais que mais acometem os pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço. A osteorradiocrose é considerada um evento tardio e a maior complicação pós tratamento de radioterapia. Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas MEDLINE / PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Open Gray e busca manual, sem restrição de idioma e tempo. Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: 1) ser revisão sistemática; 2) abordar sobre os efeitos orais e complicações após quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes adultos portadores de câncer de cabeça e pescoço e 3) RS baseadas em estudos clínicos prospectivos/ retrospectivos e ECR (estudo clínico randomizado). A elegibilidade foi determinada de acordo com os critérios de exclusão para: 1) RS que descrevessem a o tratamento para as sequelas da ORN; 2) as RS baseadas em relatos de casos ou estudos in vitro sobre ORN; 3) ORN em ossos não gnáticos (temporal); 4) não abordarem sobre incidência, tratamento ou prevenção da ORN e 5) revisão da classificação da ORN. Foram identificados 1321 artigos, mas apenas 13 foram considerados elegíveis. A fase de elegibilidade, qualidade metodológica (AMSTAR 2) foi conduzida por dois examinadores independentes e calibrados (RMS e GS), e um terceiro examinador (MSANM) foi consultado para a resolução de incongruências. O número de pacientes avaliados para o desenvolvimento de ORN ao longo do tratamento foi 33.762 sendo que desses, 2.094 desenvolveram a lesão, representando uma incidência de 6,2%. Quanto a localização a mandíbula é o local de maior acometimento. A exodontia após a radioterapia foi apontada como o maior fator causal para o desenvolvimento de ORN. A abordagem de tratamento para a ORN com pentoxifilina e tocoferol demonstrou eficácia superior em relação ao uso de antibioticoterapia e câmara hiperbárica. Baseado no risco de viés, é baixo o nível atual de evidência para as abordagens preventivas e curativas da ORN.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço. Radioterapia. Osteorradiocrose. Revisão sistemática. Overview.

ABSTRACT

Stopiglia RMM. Osteoradionecrosis and its treatment protocols in patients with head and neck cancer - overview of systematic reviews [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

Patients with head and neck cancer undergo treatment, radiation therapy, which may or may not be associated with chemotherapy and/ or surgery. Their quality of life is affected due to the side effects caused by the treatments. Mucositis, hyposalivation, loss of taste, trismus and osteoradionecrosis are the side effects that most affect patients undergoing treatment for head and neck cancer. Osteoradionecrosis is considered a late and highly complicating event after radiotherapy and chemotherapy treatment. A systematic search was performed in the electronic databases MEDLINE/ PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Open Gray and manual search, without restriction of language. The eligibility criteria were: 1) to be a systematic review; 2) to address the oral effects and complications after chemotherapy and/or radiotherapy in adult patients with head and neck cancer and 3) SR based on prospective studies and RCT (randomized clinical trial). Eligibility was determined according to the exclusion criteria for: 1) SR who described rehabilitation to repair ORN sequelae; 2) SR based on case reports or in vitro studies on ORN; 3) ORN in non-gnathic (temporal) bone; 4) do not address the incidence, treatment or prevention of ORN and 5) review of the ORN classification. The Systematic review identified 1321 articles, but only 13 were eligible. The eligibility phase, methodological quality (AMSTAR 2) was conducted by two independent and calibrated examiners, and a third examiner was consulted to resolve inconsistencies. The number of patients treated for the development of ORN during the treatment was 33,762 of which 2,094 developed a lesion, representing an occurrence of 6.2%. As for the location of the ORN the mandible is the site of greatest involvement and, single lesions were more observed than multiple. Extraction after radiotherapy was identified as the major causa factor for the development of ORN. Prevention, based on the studies evaluated is achieved through hyperbaric oxygenation (HBO), being more effective when compared to the use of antibiotic therapy (ATB). The treatment of ORN showed greater effectiveness with the use of PENTO (Pentoxifylline and Tocopherol) in relation to antibiotic therapy in the studies evaluated in the review. This study concluded that for the treatment of ORN, PENTO was considered more effective comparable to antibiotic therapy or hyperbaric oxygenation. Although, there is no evidence as to which period is best for extractions in patients undergoing

treatment for head and neck cancer, the risk of developing ORN is increased in the face of the procedure.

Keywords: Oral cancer. Head and neck cancer. Systematic reviews. Radiotherapy. Osteoradionecrosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECR	Estudo Clínico Randomizado
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
Gy	Grey
HBO	Oxigenação Hiperbárico
IMRT	do inglês, Intensity Modulated Radioterapy
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MRI	Ressonância Magnética
OHB	Oxigenação Hiperbárica
ORN	Osteoradionecrose
PENTOCLO	Pentoxifilina – Tocoferol – Clodronato
PICOS	População, Intervenção, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo
PRIO	do inglês, Preferred Reporting Items for Overview of Systematic Reviews
QT	Quimioterapia
RC	Cárie por Radiação
RIF	Fibrose Induzida por Radiação
RM	Ressonância Magnética
RS	Revisões Sistemáticas
RT	Radioterapia
TC	Tomografia Computadorizada
TGF-b1	Fator de Crescimento Beta Transformador

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
3	PROPOSIÇÃO	31
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	BASES DE DADOS, PICO QUESTION E ESTRATÉGIA DE BUSCA	33
4.2	SELEÇÃO DE ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	35
4.3	PROCESSO DE COLETA DE DADOS	35
4.4	ANÁLISE DE QUALIDADE METODOLÓGICA, QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E RISCO DE VIÉS	36
5	RESULTADOS	37
5.1	ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	37
5.2	ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA - AMSTAR 2.....	39
5.3	ANÁLISE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS	43
5.3.1	Características dos estudos incluídos, perfil epidemiológico e localização da ORN	43
5.3.1.1	Análise das características dos estudos incluídos (Apêndice A).....	43
5.3.1.2	Perfil demográfico e localização da ORN (Apêndice A).....	44
5.3.2	Características do tumor e da radioterapia associada ou não a quimioterapia (Apêndice B)	45
5.3.3	Incidência, fatores de risco, prevenção e período de acompanhamento da ORN (Apêndice C)	46
5.3.3.1	Fatores de risco relacionados à procedimentos odontológicos e período de acompanhamento (Apêndice C).....	46
5.3.3.1.1	<i>Exodontia antes ou após a RT</i>	47
5.3.3.1.2	<i>Próteses</i>	48
5.3.3.1.3	<i>Implante</i>	48
5.3.3.2	Métodos preventivos para ORN (Apêndice C)	48
5.3.3.2.1	<i>Exodontia após RT sob Antibioticoterapia</i>	49
5.3.3.2.2	<i>Exodontia após RT sob Oxigenação Hiperbárica (HBO)</i>	49

5.3.3.2.3	<i>Exodontia após RT e os cuidados trans e pós-operatórios</i>	49
5.3.3.2.4	<i>Exodontia pré RT com uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP)</i>	50
5.3.3.2.5	<i>Uso de esteroides</i>	50
5.3.3.2.6	<i>Flúor</i>	50
5.3.4	Características das lesões de ORN e os protocolos de tratamento da ORN (Apêndice D)	51
5.3.4.1	Período de acompanhamento e características mais prevalentes da ORN.....	51
5.3.4.2	Protocolos de tratamento da ORN	51
5.3.4.2.1	<i>Pentoxifilina e Tocoferol</i>	52
5.3.4.2.2	<i>Oxigenação Hiperbárica (HBO)</i>	52
5.3.4.2.3	<i>Medidas farmacológicas</i>	52
5.3.4.2.4	<i>Cirúrgico</i>	53
5.3.4.2.5	<i>Outros protocolos terapêuticos</i>	53
6	DISCUSSÃO	55
7	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	63
	LITERATURA SUGERIDA	71
	APÊNDICES	75

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço correspondeu a 2% dos novos casos de câncer em 2020 no mundo (Sung et al., 2021). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para 2020 foi de 625 mil novos casos de câncer de cabeça e pescoço, sendo estes 50,3% em homens e 49,7% em mulheres. O câncer em cavidade oral equivale a 5% dos cânceres primários em, ocupando a 5ª posição do ranking de estimativa de câncer em 2020.

A maioria dos pacientes apresenta estágio avançado da doença ao diagnóstico, o que leva a tratamentos mais agressivos, combinando a cirurgia com radioterapia e quimioterapia (Ferlay et al., 2010). A radioterapia (RT) tem um papel fundamental no tratamento primário de câncer de cabeça e pescoço e frequentemente é associada a cirurgia e/ou quimioterapia (QT), e às vezes como modalidade paliativa (Brimhall et al., 2013).

A radioterapia aumenta o controle do tumor e a chance de sobrevivência do paciente. No entanto, apesar dos métodos avançados, dose significativa de radiação é depositada em tecidos saudáveis. A radiação ionizante em altas doses na região de cabeça e pescoço resulta em várias consequências indesejáveis nos tecidos orais durante e após a conclusão da RT e estas podem persistir ao longo da vida do paciente. A RT afeta vários tecidos incluindo pele, mucosa oral, glândulas salivares, osso, dentição e todo o complexo muscular orofacial. A incidência de complicações orais durante a RT é de cerca de 40% (Bhandari et al., 2020).

A intensidade, progressão e subsequente permanência dos efeitos colaterais são influenciados pelo planejamento de RT. O planejamento do tratamento radioterápico varia de acordo com a dose de radiação cumulativa, volume, grau de vascularidade, potencial de reparo do tecido a ser irradiado, idade do paciente e uso concomitante de drogas para quimioterapia (Bhandari et al., 2020).

As complicações decorrentes da RT têm implicações de curto e longo prazo. Os efeitos colaterais de curto prazo ocorrem durante ou logo após a RT, tais como mucosite oral, xerostomia, dores odontogênicas, alterações gengivais, perda de paladar, trismo, disfagia e a dermatite de radiação. Dentre os efeitos colaterais de longo prazo (ou tardios) destacam-se a redução de secreção salivar, xerostomia, trismo (devido a fibrose muscular), cárie por radiação (RC) e a possibilidade de desenvolver osteorradionecrose (ORN) meses ou anos após a

conclusão da RT. Tanto os efeitos de curto ou longo prazo prejudicam o convívio social bem como a rotina de trabalho dos pacientes oncológicos, reduzindo de forma significativa sua qualidade de vida (Levi; Lalla, 2018).

A osteorradionecrose na região mandibular é apontada como a maior complicação dos tratamentos de radioterapia na região de cabeça e pescoço de longo prazo. Esta alteração se caracteriza por apresentar osso irradiado exposto, sem cicatrização por um período de 3 meses, sem evidências de alteração tumoral recorrente ou persistente (Chronopoulos et al., 2018). Pacientes que passaram por situação de osteorradionecrose apresentam substancial deterioração da qualidade de vida (Katsura et al., 2008).

Ainda que a patogenicidade da ORN não esteja totalmente esclarecida, autores tem sugerido que a hipovascularidade (suprimento sanguíneo prejudicado, trombose e hipóxia) e hipocelularidade (redução de osteoblastos e osteoclastos), resultam em processo fibroatrófico desempenhando papel fundamental no desenvolvimento de ORN, principalmente em situações traumáticas, como exodontias (Kolokyttas et al., 2019).

A incidência de osteorradionecrose dos maxilares varia de 2% a 22% em paciente irradiado em região de cabeça e pescoço, e clinicamente se apresenta desde uma pequena área de osso exposto na cavidade oral, até fístulas que drenam extraoral em função de extensa osteólise ou ainda de fraturas patológicas. O paciente pode apresentar sequelas, tais como, dor, dificuldade na mastigação e deformidades faciais (Delanian et al., 2005; Dost; Farah, 2013). O tratamento é demorado, bastante complexo, e pode ser realizado com os medicamentos e cirurgia. Entretanto não há protocolos para todos os estágios da ORN, e os tratamentos medicamentosos não têm muita eficácia em casos avançados.

Devido à grande diversidade de revisões sistemáticas que abordam a osteorradionecrose dos maxilares bem como os tipos de tratamentos, há uma falta de consenso quanto a tomada de decisão clínica. Neste sentido, surgimos com a proposta de realizar um overview sobre osteoradionecrose.

Overview é uma metodologia proposta pela *Cochrane Collaboration* e visa identificar, sintetizar, analisar as revisões sistemáticas (RS) publicadas sobre o assunto, com intuito de compilar os achados e auxiliar os profissionais da área da saúde, gestores, pesquisadores e pacientes nas tomadas de decisão com base na melhor evidência disponível (Sackett et al., 1996; Silva et al., 2012; Silva et al., 2015).

Não existe até o momento nenhum estudo com a metodologia *overview* sobre efeitos iniciais e/ou tardios bem como evidências sobre os tratamentos da ORN mais eficazes para pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço. Desta forma o nível da evidência disponível até o momento para este assunto, para que se possa estabelecer as melhores estratégias, quanto à eficácia, segurança, percepção do paciente e do profissional para o manejo das complicações oriundas do tratamento radioterápico, com e sem quimioterapia, em pacientes portadores de câncer oral ainda não foi determinado o que justifica este estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Osteorradionecrose dos maxilares

O tratamento das lesões malignas em região de cabeça e pescoço envolvem procedimentos cirúrgicos e terapias incluindo a radioterapia, quimioterapia ou a combinação de ambas. Ratko et al. (2014), apontam que 75% dos pacientes são submetidos à radiação adjuvante ou paliativa, o que podem causar efeitos colaterais adversos comprometendo os tecidos orais especialmente, quando combinado com quimioterapias. Estas complicações podem afetar a qualidade de vida significativamente desses indivíduos em especial com relação a osteoradionecrose dos maxilares (Kielbassa et al., 2006; Dong et al., 2017).

A Osteorradionecrose (ORN) é uma alteração crônica sem evidência de cicatrização, reconhecida por presença de tecido ósseo necrótico exposto e que não se relaciona a tumores. (Raggio; Winters, 2019). Clinicamente, pode variar de uma pequena área de exposição óssea intraoral até às fístulas extra orais ou no formato mais agravante, as fraturas patológicas. Dor, edema, dificuldade de mastigação, parestesia, deformidades faciais são possíveis sequelas da ORN e têm impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Epstein et al., 2001; D'Souza et al., 2014).

Incidência

Nos anos 90, a incidência de ORN era considerada alta. Dados encontrados mostram valores variando entre 0% e 25% dependendo da combinação de casos, intervenções cirúrgicas e a seleção de pacientes com doenças recorrentes. Com o surgimento da terapia de radiação de intensidade modulada (IMRT) e da constante orientação odontológica, as taxas de incidência diminuíram para menos de 5%, porém ainda continuam sendo efeito colateral significativo após RT (Ben-David et al., 2007; Tsai et al., 2013; Caparrotti et al., 2017).

Rogers et al. (2015), apontam a prevalência de ORN em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em torno de 7% após RT convencional, 5% após IMRT e cerca de 6% após a combinação de RT e QT. Ainda que IMRT apresente resultados significativamente menores, a incidência de ORN aumenta ao longo do período à medida que os pacientes necessitam de

tratamento quimiorradioterápico. Desta forma, identificar os fatores protetivos para essa complicação é considerada de grande importância.

Na literatura, a mandíbula parece ser a região mais afetada pois possui maior densidade óssea do que a maxila (Saka et al., 2002). Na mandíbula, o ângulo e o corpo da mandíbula são as regiões mais afetadas, pois o suplemento sanguíneo local é provido exclusivamente pela artéria alveolar inferior, o que torna esta área mais dependente do periósteo (Epstein et al., 1987; Raguse et al., 2016).

O controle da osteorradiationecrose é variável na literatura uma vez que pode ocorrer muitos anos após a radioterapia (Hutchinson, 1996).

Fisiopatologia

Segundo Nabil e Samman (2011), o osso é radio-resistente comparado com outros tecidos, porém a capacidade de reparação e a suplementação sanguínea ficam muito comprometidas após a radiação. A hipóxia também já foi relatada na literatura como uma possível causa da ORN. Marx (1983) sugeriram que a hipóxia ocasiona hipovascularidade e hipocelularidade levando a uma ferida que não cicatriza. Entretanto esta teoria foi recentemente questionada, e da mesma forma, não foi apoiada pelos resultados de vários estudos subsequentes (Marx, 1983; McLeod et al., 2010; Shaw; Butterworth, 2011).

Na literatura diversos outros fatores têm sido indicados como possíveis causadores da ORN, embora ainda não haja um consenso. Os fatores podem estar relacionados ao tumor (localização e estágio), fatores relacionados ao tratamento oncológico (radiação, campo de radiação, técnica de radiação, associação à quimioterapia simultaneamente) e fatores relacionados ao paciente (idade, condições de higiene precárias, condição clínica dos elementos dentais, próteses mal adaptadas, traumas de procedimentos cirúrgicos, fatores genéticos, comorbidades e consumo de álcool e fumo) (Lyons et al., 2012; Lyons et al., 2014; Chen et al., 2016).

Quanto a fisiopatologia da ORN, Delanian e Lefaix (2004) propuseram a teoria do processo fibroatrófico induzido por radiação (RIF), doença rara que inclui a formação de radicais livres, disfunção endotelial, inflamação, trombose microvascular, fibrose, remodelação e, eventualmente, necrose óssea e tecidual. Essas fases são desenvolvidas com o tempo. Uma hipótese fibroblástica estromal, postula a existência de um "efeito gravitacional" exercido pelas

espécies reativas de oxigênio (EROs), fibroblastos, amplificada pela ação de citocinas e parcialmente mediados pelo fator de crescimento beta transformador (TGF- β 1). É importante ressaltar que os primeiros meses após RT costumam ser assintomáticos, porém marcados com alguns sinais de inflamação local caracterizando a fase inicial do processo RIF. A fase seguinte é caracterizada por uma fase constitutiva de sequelas fibróticas durante os primeiros anos após RT, nesta etapa os sinais de inflamação local já não existem mais, o tecido apresenta-se com textura mais grossa e endurecido. A última fase é chamada de fibroatrofia tardia, e pode variar de 5 a 30 anos após RT, demonstrando atrofia retrátil e concomitante destruição dos tecidos saudáveis incluídos no local irradiado. Um permanente estado de RIF é caracterizado por danos combinados às células endoteliais e ao tecido conjuntivo (Lefaix; Daburon, 1998).

O conhecimento desta fibrose crônica permitiu reconhecer um tratamento curativo via antioxidante, porém há necessidade de ensaios clínicos para melhorar a compreensão do processo de RIF e mecanismos de ação de drogas antifibróticas por uma ação mais rápida e mais profunda. Contudo, áreas irradiadas já cicatrizadas permanecem frágeis e vulneráveis à inflamação quando na presença de um trauma físico ou químico. Delanian et al. (2005) e Vozenin-Brotons et al. (2003) consideram o uso de drogas como a Pentoxifilina, Tocoferol e Clodronato como tratamento dessas fibroses induzidas por RT.

Investigação e diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e as varreduras ósseas são geralmente utilizadas para o diagnóstico da ORN Hermans (2003). Na radiografia panorâmica, a ORN aparece normalmente como áreas líticas, não homogêneas e intercaladas com zonas de radiodensidade maiores, às vezes uma região radiopaca correspondendo a um sequestro ósseo ou uma fratura patológica pode ser observada (Hermans, 2003).

A tomografia computadorizada é consideravelmente mais sensível do que a radiografia panorâmica na detecção do envolvimento ósseo causado por ORN, auxilia a distinção entre ossos acometidos pela ORN ou associados à recorrência tumoral. Neste exame, os ossos com envolvimento pela ORN demonstram-se em aspecto fragmentado na mandíbula. A ressonância magnética (MRI) mostra alteração na medula óssea em partes envolvidas pela ORN.

Classificação

Inúmeras definições de ORN foram apresentadas, mas não existe um padrão de classificação atualmente aceito (Støre; Boysen, 2000; Chronopoulos et al., 2018). Vários sistemas de classificação da gravidade da ORN foram determinados para orientar o tratamento dessa comorbidade (Marx, 1983; Epstein et al., 1987; Schwartz; Kagan, 2002).

Marx em 1983, determinam um sistema de classificação que foi amplamente utilizado, mas considerado limitado porque baseou-se na resposta clínica do tratamento de OHB (oxigenoterapia hiperbárica), atribuindo um reflexo de evolução da ORN, ou seja, o Estágio I (resolução), Estágio II (crônica, persistente), Estágio III (progressivo).

Uma classificação de estadiamento clínico foi proposta por Epstein e colaboradores (1987) auxiliando na caracterização do estado da condição da osteorradioneecrose apresentada. O Estágio I corresponde ORN curada, sendo a ausência de fratura patológica, e a ocorrência de fratura patológica, mas já recuperada. No estágio II estão inclusos pacientes que apresentam a ORN crônicas ou persistente à mais de 3 meses, onde a lesão não apresenta dor ou os sintomas são controlados, parestesia e anestesia podem ocorrer neste estágio, mas não são progressivos. O paciente pode ter sofrido fratura patológica (Estágio IIb) tendo a função da mandíbula comprometida, porém os sintomas são controlados. No Estágio III, os sinais de ORN são ativos e os sintomas da doença são persistentes e contínuos. (Epstein et al., 1987).

Já a classificação de Støre e Boysen (2000) é baseada em estágios de acordo com o envolvimento da lesão sobre os tecidos. Os autores aplicam: Estágio 0 para envolvimento do defeito apenas na mucosa, Estágio I é o grupo de evidências radiográficas de necrose óssea, porém mucosa intacta. O Estágio II caracteriza-se pela presença de osso levemente exposto e resultados radiográficos e por fim no Estágio III, além da exposição óssea e observações radiográficas há presença de fístula e infecção.

Schwartz e Kagan em 2002, propuseram outra classificação baseada na condição clínica da ORN evidente no paciente. O Estágio Clínico I corresponde ao envolvimento superficial ósseo, ou seja, apenas a cortical óssea era exposta e as úlceras necróticas e dos tecidos moles foram minimamente observadas. O Estágio II corresponde a lesão localizada, com envolvimento de osso cortical exposto e com porções medulares subjacentes já necrosadas. No Estágio III, o osso apresenta-se com envolvimento difuso da espessura total inclusive a borda da mandíbula, podendo ocorrer a fratura patológica. Há também subdivisões IIIa que corresponde ao envolvimento mínimo dos tecidos moles e o IIIb à necrose de tecidos moles bem como a presença da fístula orocutânea.

A classificação de osteorradiocrecrose (ORN) de acordo com Notani et al. (2003) varia de acordo com o grau de gravidade da doença, sendo consideradas em 1, 2 e 3 em relação às alterações radiográficas, profundidade do osso, necrose e outros fatores. A classificação descreve os seguintes pontos e atribuições, dentro do campo da região irradiada: Notani 1 – ORN confinada no osso alveolar; Notani 2 – limitado ao osso alveolar e/ou acima do nível do canal alveolar inferior; e Notani 3 – ORN sob a parte inferior do canal alveolar inferior, com fístula orofaríngea ou fratura óssea patológica.

Fatores predisponentes e tratamento

O tratamento em que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço são submetidos, as suas condições clínicas e hábitos, assim como, a dose de radiação, o tipo de radioterapia, tamanho do campo irradiado, esquema de irradiação, as condições de saúde bucal (periodontite), irradiação pré-cirúrgica, higiene oral não adequada, álcool, tabaco, tipo de procedimentos odontológico, (extrações dentárias), tamanho, localização e estágio do tumor podem ser fatores predisponentes e promover o surgimento da osteorradionecrose (Morrish et al., 1981; Kluth et al., 1988).

Uma vez instalada a doença, a seleção do tratamento deve ser baseada no estágio da osteorradionecrose instalada e em fatores relacionados ao paciente. A busca pela cura está em, não somente solucionar as alterações progressivas acarretadas pelo tratamento oncológico, mas em proporcionar atenção preventiva e curativa para osteorradionecrose.

Inúmeras terapias já foram aplicadas, entretanto não existe ainda uma abordagem aceita universalmente. Como abordagem primária, o tratamento conservador inclui controle da placa bacteriana e a utilização de oxigênio hiperbárico (HBO) como profilaxia para evitar o surgimento de ORN ou como terapia efetiva no tratamento da ORN. Embora a ORN não seja um processo infeccioso, a utilização de antibioticoterapia é considerada no tratamento, além de debridamento cirúrgico. Na busca de resultado satisfatório, para os casos que não apresentam respostas positivas ao tratamento ou que estejam em estágios avançados indica-se a ressecção cirúrgica, com ou sem reconstrução de tecido vascularizado (Patel et al., 2016).

O uso dos fármacos, como a pentoxifilina-tocoferol (PENTO) ou associada ao clodronato (PENTOCLO), (Delanian et al., 2005) e a utilização de teriparatida (Cha et al., 2018) são formas de tratamento alternativo para a ORN, assim como os estudos realizados com fotobiomodulação antimicrobiana demonstraram potencializar, a fase de cicatrização dos tecidos acometidos por ORN (Camolesi et al., 2021).

Em relação aos fatores de risco orais, o exame completo e a remoção de focos infecciosos, são fortemente recomendados antes do início do tratamento radioterápico, a fim de minimizar o risco de desenvolvimento de ORN Epstein et al. (1987). Adicionalmente as infecções não tratadas antes de realizar RT conjuntamente com efeitos colaterais oriundos do tratamento de RT tais como redução do fluxo salivar, cárie de radiação e trismo), podem

aumentar o número de exodontias e o risco de desenvolvimento de ORN (Koga et al., 2008). Alguns autores afirmam que exodontias pré-RT podem aumentar o risco de desenvolvimento de ORN (Wahl, 2006). Entretanto revisão sistematica do grupo Cochrane demonstrou que nenhum ensaio clínico randomizado avaliou o impacto de exodontias realizadas previamente ao tratamento de RT e o desenvolvimento de ORN (Eliyas et al., 2013).

3 PROPOSIÇÃO

- 1) Avaliar a evidência disponível identificadas por meio das revisões sistemáticas que abordaram sobre a osteorradição dos maxilares em pacientes adultos portadores de câncer de cabeça e pescoço após tratamento radio e/ou quimioterápico para elaboração de uma overview.
- 2) acessar a qualidade metodológica e risco de viés destes estudos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Critérios para a consideração de estudos para essa Overview.

4.1 BASES DE DADOS, PICO QUESTION E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Buscas avançadas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Web of Science e OpenGrey (Gy), bem como busca manual (até 21 de março de 2021). Revisões sistemáticas sobre as complicações orais e seus protocolos de tratamentos e prevenção em pacientes adultos portadores de câncer de cabeça e pescoço após tratamento radio e/ou quimioterápico, sem restrições de idioma ou tempo, foram incluídas. Este estudo foi registrado na plataforma PROSPERO CDR 42021241415 (International Prospective Register of Systematic Reviews) e reportado de acordo com o guideline PRIO (Preferred Reporting Items for Overview of Systematic Reviews) (Bougioukas et al., 2018).

Inicialmente, a questão PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo). A estratégia de busca foi a definida com base na estratégia PICOS question: “Qual a evidência existente sobre os métodos preventivos e terapêuticos na osteorradição dos maxilares após tratamentos oncológicos (quimioterapia e/ou radioterapia) em adultos com câncer de cabeça e pescoço?”.

Buscou-se de forma mais ampla para a primeira inclusão, os diversos efeitos orais e complicações após radioterapia e/ou quimioterapia em pacientes adultos portadores de câncer de cabeça e pescoço, tais como: mucosite, osteorradição, candidíase, xerostomia, perda do paladar, cárie dentária, disfagia, disgeusia, trismo e outros. Dentre estas complicações, durante a fase de exclusão, com intuito de melhor explorar cada um destes efeitos orais, nesta parte do estudo abordaremos sobre osteorradição.

Desta forma, este estudo se propõe a estudar sobre a evidência existente para os métodos preventivos e terapêuticos para a osteorradição após tratamentos oncológicos (quimioterapia e/ou radioterapia) em adultos com câncer de cabeça e pescoço.

As estratégias de busca finais empregadas nas diferentes bases estão apresentadas no quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Estratégia de busca utilizada em bases de dados eletrônicas (Web of Science, PubMed (MEDLINE), Cochrane e OpenGrey)

Base de Dados	Estratégia de busca
MEDLINE/Pubmed 15/11/2020 764 artigos	<pre> ((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE[subset]) OR ("Cochrane Database Syst Rev"[Journal] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) AND (("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) OR ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (("head"[MeSH Terms] OR "head"[All Fields]) AND ("neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields])) </pre>
Web of Science 26/11/2020. 333 artigos	<pre> ("systematic review" OR "systematic literature review" OR "systematic scoping review" OR "systematic narrative review" OR "systematic qualitative review" OR "systematic evidence review" OR "systematic quantitative review" OR "systematic meta-review" OR "systematic critical review" OR "systematic mixed studies review" OR "systematic mapping review" OR "systematic cochrane review" OR "systematic search and review" OR "systematic integrative review") NOT TÓPICO: (comment OR protocol OR protocols OR MEDLINE OR "Cochrane Database Syst Rev") AND TÓPICO: ("radiotherapy" OR "drug therapy" OR "chemotherapy") AND TÓPICO: (head) AND TÓPICO: (neck) </pre>
Cochrane 18/11/2020 84 artigos	"head and neck cancer"
OpenGrey 21/03/2021 7 artigos	"Osteoradionecrosis"

Fonte: A autora em colaboração com Giovanna Lopes, Gabriella Schroter, Stella Nunes e Susana Morimoto.

4.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos foram selecionados pelo título e resumo de acordo com os critérios de inclusão: 1) ser revisão sistemática, 2) abordar sobre os efeitos orais e complicações após quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes adultos portadores de câncer de cabeça e pescoço e 3) RS baseadas em estudos clínicos prospectivos/ retrospectivos e ECR (estudo clínico randomizado).

Assim, após o acesso do artigo em sua íntegra, foram considerados os seguintes critérios de exclusão previamente definidos: 1) RS que descrevessem a reabilitação para reparo das sequelas da ORN; 2) RS baseadas em relatos de casos ou estudos in vitro sobre ORN; 3) ORN em ossos não gnáticos (temporal), 4) não abordarem sobre incidência, tratamento ou prevenção da ORN e 5. revisão da classificação das ORN.

4.3 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Todas as etapas da revisão da literatura, coleta de dados e características dos estudos foram realizadas por dois examinadores independentes e calibrados (RMS e GS) no programa RAYYAN e em planilhas de excel. Foi calculado o teste Kappa, exigindo concordância mínima de 0,9, para obtenção de grau superior de concordância na avaliação dos estudos. Discrepâncias foram resolvidas por consenso e um terceiro examinador (MSANM) foi consultado.

Tabelas contendo incidência, prevenção e tratamento foram elaboradas com as características dos estudos contendo os seguintes dados: Os dados coletados na avaliação das características dos estudos foram perfil epidemiológico, do tratamento do tumor, de incidência, fatores de risco e prevenção de ORN ou de tratamento da ORN. Mais especificamente autor, ano, país, idioma, número de estudos incluídos, tipos de estudos, número de pacientes (n), tipos complicações, protocolos de tratamentos, tempo de acompanhamento, desfechos, dados de estatística, principais resultados dos tratamentos.

4.4 ANÁLISE DE QUALIDADE METODOLÓGICA, QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E RISCO DE VIÉS

Todas as fases de elegibilidade, e qualidade metodológica (AMSTAR 2) foram conduzidas por dois examinadores independentes e calibrados (RMS e GS), e um terceiro examinador será consultado para a resolução de incongruências. A qualidade metodológica das RS foi mensurada através dos 16 fatores de avaliação empregada no AMSTAR 2.

5 RESULTADOS

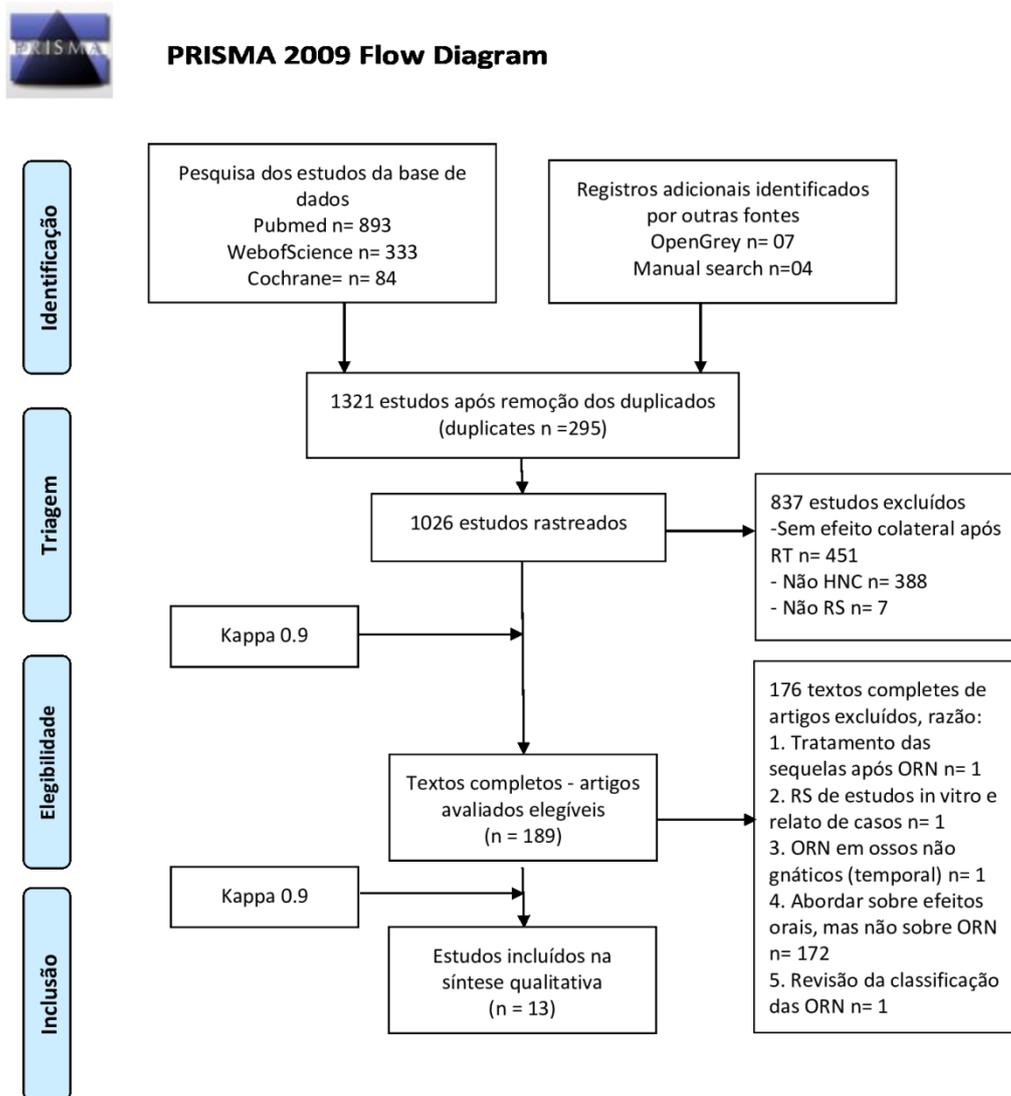
Os resultados serão apresentados a seguir.

5.1 ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

As estratégias avançadas de busca identificaram 1321 artigos. Após a revisão dos títulos e resumos e eliminação das duplicatas, 189 estudos foram selecionados, dos quais 176 artigos foram excluídos após leitura do texto na íntegra (Figura 5.1). Finalmente, 13 artigos foram considerados para análise de qualidade metodológica (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011, 2012; Bennett et al., 2016; Martos-Fernández et al., 2018; El-Rabbany et al., 2019; Kolokythas et al., 2019; Raggio; Winter, 2019; Abed et al., 2020; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020; Zhang et al., 2020; Camolesi et al., 2021). O nível de concordância entre os examinadores na fase de inclusão e de elegibilidade foi de 0.9 e 0.9 (Kappa de Cohen), respectivamente.

O fluxograma baseado no PRISMA mostra os resultados das etapas de seleção dos artigos (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Fluxograma das fases de seleção do estudo com base no PRISMA



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Fonte: Adaptado de Moher et al. (2009). A autora em colaboração com Giovanna Lopes, Gabriella Schroter, Stella Nunes e Susana Morimoto.

5.2 ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA - AMSTAR 2

A qualidade metodológica (Tabela 5.1) das 13 RS foi analisada através dos 16 fatores de avaliação empregados no AMSTAR 2, sendo que 7 RS (53,8%) foram classificadas criticamente baixa, 4 RS (30,8%) como baixa, e somente 2 RS (15,4%) como alta em relação à qualidade metodológica.

Tabela 5.1 - Qualidade metodológica- AMSTAR-2

continua

	<u>Abed et al. (2020)</u>	<u>Lajolo et al. (2020)</u>	<u>El-Rabbany et al. (2019)</u>	<u>Kolokythas et al. (2019)</u>
<u>Classificação final</u>	<u>CL</u>	<u>L</u>	<u>H</u>	<u>CL</u>
1) As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
2) O artigo da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	<u>5YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
3) Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
4) Os autores da revisão usaram estratégia abrangente de busca na literatura?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
5) Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
6) Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
7) Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
8) Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
9) Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
10) Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
11) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	<u>No meta-analysis</u>	<u>YES</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>YES</u>
12) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB (Risco de Viés) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
13) Os autores da revisão consideraram o RoB (risco de viés) em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
14) Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
15) Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? Só para metanálise.	<u>No meta-analysis</u>	<u>YES</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>YES</u>
16) Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>

Tabela 5.1 - Qualidade metodológica- AMSTAR-2

continuação

	Raggio et al. (2019)	Martos-Fernandez et al. (2018)	Nabil et al. (2012)	Nabil et al. (2011)
<u>Classificação final</u>	<u>CL</u>	<u>L</u>	<u>CL</u>	<u>CL</u>
1) As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
2) O artigo da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
3) Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
4) Os autores da revisão usaram estratégia abrangente de busca na literatura?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
5) Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
6) Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
7) Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
8) Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
9) Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
10) Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
11) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>
12) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB (Risco de Viés) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
13) Os autores da revisão consideraram o RoB (risco de viés) em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>
14) Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada no resultados da revisão?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
15) Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? Só para metanálise.	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>No meta-analysis</u>
16) Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	<u>YES</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>

Tabela 5.1 - Qualidade metodológica- AMSTAR-2

	Beaumont et al. (2020)	Zhang et al. (2020)	Camolesi et al. (2021)	Bennett et al. (2005)	Fritz et al. (2010)
<u>Classificação final</u>	<u>CL</u>	<u>CL</u>	<u>L</u>	<u>H</u>	<u>L</u>
1) As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
2) O artigo da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>P YES</u>
3) Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	<u>P YES</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
4) Os autores da revisão usaram estratégia abrangente de busca na literatura?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
5) Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
6) Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
7) Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
8) Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
9) Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
10) Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>NO</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
11) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>No meta-analysis</u>	<u>YES</u>	<u>No meta-analysis</u>
12) Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB (Risco de Viés) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>NO</u>
13) Os autores da revisão consideraram o RoB (risco de viés) em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
14) Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada no resultados da revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>
15) Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? Só para metanálise.	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>No meta-analysis</u>
16) Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>	<u>YES</u>

Legend: Y= Yes, PY= Probably yes; N= No; No meta-analysis*= No meta-analysis conducted; H = high; M = conclusão moderada; L = low; CL = critically low.

Fonte: Shea et al. (2017).

5.3 ANÁLISE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Os dados coletados na avaliação das revisões sistemáticas foram divididos em: Características dos estudos incluídos, perfil epidemiológico e localização da ORN (Apêndice A), Características do tumor e da radioterapia associada ou não a quimioterapia (Apêndice B), Incidência, fatores de risco, prevenção e período de acompanhamento da ORN (Apêndice C) e as Características das lesões de ORN e os protocolos de tratamento da ORN (Apêndice D).

5.3.1 Características dos estudos incluídos, perfil epidemiológico e localização da ORN

Os resultados apresentados Apêndice A, no qual estão as características dos estudos incluídos, perfil epidemiológico e localização da ORN.

5.3.1.1 Análise das características dos estudos incluídos (Apêndice A)

O Apêndice A apresenta os dados das 13 RS incluídas que atenderam aos critérios de elegibilidade e foram publicadas entre 2010-2021. As RS foram realizadas em diversos países incluindo Austrália (Bennett et al., 2016 e Beaumont et al., 2020), Brasil (Camolesi et al., 2021), Canadá (El-Rabanny et al., 2019), China (Nabil & Samman 2011 e 2012, Zheru Zang 2020) , Espanha (Martos- Fernández et al., 2018), Estados Unidos (Fritz et al., 2010; Kolokythas et al., 2019; Raggio-Winters 2019) , Itália (Lajolo et al., 2020) e Reino Unido (Abed et al., 2020). Dentre as revisões, 8 RS avaliaram estudos de fatores de risco e métodos preventivos para a ORN (Fritz et al., 2010 (USA); Nabil; Samman, 2011, 2012 (Malasia e Hong Kong); El-Rabanny et al., 2019 (Canada); Raggio; Winters, 2019 (USA); Abed et al., 2020 (Reino Unido); Beaumont et al., 2020 (Austrália); Lajolo et al., 2020 Itália) e 5 RS avaliaram o tratamento propriamente dito (Bennett et al., 2016 (Austrália); Martos-Fernández et al., 2018 (Espanha); Kolokythas et al., 2019 (USA); Zhang et al., 2020 (China); Camolesi et al., 2021

(Brasil)). Apenas 5 RS realizaram meta-análise (Bennett et al., 2016; Kolokythas et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Quanto aos estudos primários incluídos nas 13 RS, esses foram publicados no período de 1950 a 2020, os mesmos foram delineados com diferentes desenhos de estudos clínicos (retrospectivos, prospectivos, relatos de caso e estudos clínicos randomizados (ECR)). O total de artigos primários foi 233, sendo que após eliminação das duplicidades, 182 estudos primários foram avaliados. O número de artigos primários incluídos em cada RS variou de 2 a 110 estudos.

O número total de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT, com e sem ORN, computados nas 13 RS foi 78.355 (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011, 2012; Bennett et al., 2016; Martos-Fernández et al., 2018; El-Rabbany et al., 2019; Kolokythas et al., 2019; Raggio; Winters, 2019; Abed et al., 2020; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020; Zhang et al., 2020; Camolesi et al., 2021).

5.3.1.2 Perfil demográfico e localização da ORN (Apêndice A)

Com relação ao número de indivíduos que desenvolveram ORN ao longo dos estudos, é necessário considerar que 6 RS avaliaram 33.762 indivíduos, sendo que desses, 2.094 indivíduos desenvolveram ORN, representando uma incidência de 6,2%. sendo que os fatores associados elencados foram: exodontias (Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019; Lajolo et al., 2020), instalação de implantes (El-Rabbany et al., 2019) ou reabilitação protética (Abed et al., 2020), uso de esteróides associados à RT (Raggio; Winters, 2019) ou submetidos apenas à RT (Nabil; Samman, 2012).

A idade dos pacientes com ORN foi reportada em apenas 2 RS. Kolokythas et al. (2019) reportaram o intervalo de idade de 30 a 87 anos para os pacientes que apresentavam lesão de ORN. Abed et al. (2020) encontraram média de idade de 57 anos para os pacientes que desenvolveram ORN, sendo a relação de indivíduos do sexo masculino 20% e feminino 16,45%. Esta revisão não esclarece a condição para o desenvolvimento da ORN, informando apenas que os indivíduos foram submetidos à RT e se eram reabilitados proteticamente.

Quanto à localização da ORN, a incidência na mandíbula foi computada em 4 RS e consideraram diferentes parâmetros: em relação ao número de pacientes que desenvolveram ORN (2,95%) (Nabil; Samman, 2012; El-Rabbany et al., 2019); em relação ao número de alvéolos que desenvolveram ORN por paciente (2,97%) (Lajolo et al., 2020); e em relação ao número de alvéolos que desenvolveram ORN por número de exodontias (3,35%) (Nabil; Samman, 2011).

Quanto à incidência de ORN na maxila, Nabil e Samman (2011) verificaram em relação ao número de alvéolos que desenvolveram ORN por número de exodontias (1%). Já Nabil e Samman, (2012) reportaram que nenhum dos 775 pacientes estudados que foram submetidos à RT desenvolveram ORN na maxila.

5.3.2 Características do tumor e da radioterapia associada ou não a quimioterapia (Apêndice B)

Os resultados apresentados no Apêndice B, no qual as características do tumor e da radioterapia associada ou não a quimioterapia.

No Apêndice B foram incluídas as 13 RS que apresentaram fatores relacionados ao tratamento de RT associados ou não à quimioterapia.

Quando se analisou as características dos tumores, todos os estudos descreveram pacientes que apresentavam câncer de cabeça e pescoço, contudo, nem sempre foi mencionada a localização específica. As regiões especificadas nos estudos foram a cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, laringe, hipofaringe e glândulas salivares. Na cavidade oral apenas 3 RS relataram a localização específica do tumor tais como língua, assoalho, região retromolar, maxila, palato, gengiva, lábios, mucosa jugal, glândulas parótidas e submandibular (Nabil; Samman, 2012; Abed et al., 2020; Camolesi et al., 2021).

As técnicas radioterápicas foram citadas em 6 RS (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2012; Kolokythas et al., 2019; Abed et al., 2020; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020) incluindo a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), 3D, convencional e braquiterapia.

A dose total de radiação maior que 60 Gy foi observada em 8 RS (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; Bennett et al., 2016; El-Rabbany et al., 2019; Kolokythas et al., 2019; Abed et al., 2020; Lajolo et al., 2020, Camolesi et al., 2021). Doses menores que 60 Gy também foram encontradas em 4 RS (Nabil; Samman, 2011; Abed et al., 2020; Lajolo et al., 2020; Camolesi et al., 2021). Nabil e Samman (2011) apontaram que há um maior risco para desenvolvimento de ORN com doses acima de 60 Gy em pacientes submetidos à exodontia na área irradiada.

Nabil e Samman (2012) avaliaram o uso de diferentes fracionamentos da dose de radiação, tais como a dose hiperfracionada, acelerada fracionada sem redução e com redução da dose total. Os autores relataram que a técnica acelerada fracionada com redução total da dose levou a um menor desenvolvimento de ORN em relação à técnica convencional e a técnica hiperfracionada apresentou maior risco. De uma forma geral a ocorrência de ORN foi de 2% em pacientes submetidos à RT, os quais foram acompanhados por um período total de 38 a 106 meses, entretanto o estudo não esclarece o período de ocorrência da ORN.

Apenas 3 RS referiram associação de quimioterapia ao tratamento radioterápico para o câncer de cabeça e pescoço. Contudo, Fritz et al. (2010) e Beaumont et al. (2020) não relataram detalhes quanto a implicação na reparação tecidual ou desenvolvimento de ORN. Já Nabil e Samman. (2012) observaram que 10 estudos primários randomizados compararam a incidência de ORN em pacientes que passaram por tratamento radioterápico associado à quimioterapia versus a incidência em pacientes que realizaram apenas a radioterapia. Destes estudos, 5 observaram um pior risco quando a quimioterapia foi adicionada ao tratamento, 3 observaram que o risco foi maior no grupo que fez apenas a RT e 2 estudos não observaram diferença entre os diferentes protocolos. Dessa forma, os autores apontam que a adição de agentes quimioterápicos à RT não aumenta o risco para a ORN.

5.3.3 Incidência, fatores de risco, prevenção e período de acompanhamento da ORN (Apêndice C)

Os resultados apresentados no Apêndice C, abordando sobre a incidência, fatores de risco, prevenção e período de acompanhamento da ORN.

5.3.3.1 Fatores de risco relacionados à procedimentos odontológicos e período de acompanhamento (Apêndice C)

No Apêndice C, 6 RS apresentaram os fatores causais da ORN relacionados ao tratamento odontológico, sendo: exodontias antes ou após RT, uso de próteses e instalação de implante (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019; Abed et al., 2020; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020).

5.3.3.1.1 *Exodontia antes ou após a RT*

A extração dental antes ou após a RT foi apontada por 5/6 RS (83,33%) como fator causal.

Três RS (El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020) verificaram estudos em que a extração foi realizada previamente à RT. O intervalo entre a exodontia e RT variou de 0 dias a 3 meses, os pacientes foram acompanhados pelo período máximo de 60 meses (5 anos) e neste período a incidência de ORN nos pacientes variou de 3,2% a 13,6%. Segundo El-Rabbany et al. (2019), em um estudo primário randomizado 4 de 44 pacientes submetidos à exodontia desenvolveram ORN em menos de 5 anos pós RT. Conforme Lajolo et al. (2020), 15 alvéolos das 984 exodontias (1,52%) desenvolveram ORN até 60 meses de acompanhamento.

Quanto ao tempo de acompanhamento para o desenvolvimento de ORN, 4 RS (Fritz et al., 2010, Nabil; Samman, 2011, El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020) avaliaram estudos em que as exodontias foram realizadas após a RT. O intervalo entre a RT e a exodontia variou de 15 dias a 15 anos e a incidência de ORN nos pacientes variou de 3,75% a 29,7%. Nabil e Samman. (2011) não reportaram o intervalo entre RT e exodontia, porém relataram que 1,95% dos alvéolos desenvolveram ORN. Quando avaliadas as exodontias dentro e fora do campo de irradiação, observou-se ausência de ORN nas áreas não irradiadas, enquanto nas áreas irradiadas a incidência foi de 3,45%.

Apenas 1 RS (Nabil; Samman., 2011) detalhou que quando as exodontias foram realizadas em menos de um ano após a RT, a incidência de ORN por paciente foi de 7,5%, entre 2 e 5 anos de 22,64% e com mais de 5 anos após a RT de 16,70%, sendo que o período máximo de acompanhamento foi de 96 meses (8 anos).

Beaumont et al. (2020) compararam por meio de meta-análise a incidência de ORN entre as exodontias realizadas pré-RT (5,5%) e pós-RT (5,3%) e observaram que não houve diferença estatisticamente significativa.

5.3.3.1.2 *Próteses*

O uso de próteses foi avaliado por 1/6 RS (16,66%) como fator causal. Abed et al. (2020) apontaram que o uso de próteses parece não estar associado ao desenvolvimento de ORN, principalmente quando elas estão bem adaptadas, sem pressão excessiva sobre os rebordos, sem trauma local, nem associação às regiões recém-operadas. Nesta RS a média do período de acompanhamento variou de 18 a 48 meses, sendo que os pacientes que desenvolveram ORN foram acompanhados por no máximo 58 meses e os que não desenvolveram ORN por no máximo 43 meses.

5.3.3.1.3 *Implante*

As cirurgias de implantes para reabilitação dos pacientes irradiados também foram apontadas como fator causal para o desencadeamento da ORN em 1/6 revisões (16,66%). El-Rabbany et al. (2019) avaliaram em estudo clínico randomizado (ECR) o efeito antibioticoterapia associada ou não a HBO antes das cirurgias de implantes. O grupo que utilizou a antibioticoterapia associada a HBO, apenas um paciente desenvolveu ORN. Já no grupo de pacientes sob uso somente de antibioticoterapia, nenhum paciente desenvolveu ORN. Os indivíduos foram acompanhados por um período de um ano.

5.3.3.2 Métodos preventivos para ORN (Apêndice C)

Um total de 5 RS avaliaram os métodos preventivos para o desenvolvimento da ORN (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019; Raggio; Winters, 2019; Lajolo et al., 2020).

5.3.3.2.1 *Exodontia após RT sob Antibioticoterapia*

A antibioticoterapia foi relatada em 3/5 RS (60%) (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019). Fritz et al. (2010) somente citaram que a antibioticoterapia foi utilizada, sem reportar os dados objetivos quanto ao impacto sobre o desenvolvimento da ORN. El-Rabbany et al. (2019) observaram em um dos estudos primários que realizou exodontia pós RT associada a antibioticoterapia, uma incidência de 29,7%. Por fim, a RS de Nabil e Samman (2011) foi a mais completa e incluiu o estudo primário citado por El-Rabbany et al. (2019). Os autores observaram que 2,91% dos alvéolos e 5,57% dos pacientes desenvolveram ORN.

5.3.3.2.2 *Exodontia após RT sob Oxigenação Hiperbárica (HBO)*

O uso de oxigenação hiperbárica foi investigado em 3/5 RS (60%) (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019), sendo utilizado na maioria dos estudos primários o protocolo de 20 sessões previamente à exodontia e 10 sessões pós exodontia.

Fritz et al. (2010) observaram o desenvolvimento de ORN em 4,1% dos pacientes que foram submetidos à exodontia sob uso da HBO e comparado aos pacientes que não utilizaram esta medida (7,1%). Nabil e Samman (2011) constataram que 1,68% dos alvéolos e 3,75% dos pacientes desenvolveram ORN após realização de exodontia pós-RT sob uso de HBO. Por fim, Nabil e Samman (2011) e El-Rabbany et al. (2019) citaram o mesmo estudo primário que no qual realizou-se exodontia sob uso de HBO, com incidência de 5,4% de ORN.

5.3.3.2.3 *Exodontia após RT e os cuidados trans e pós-operatórios*

Os cuidados operatórios foram citados em 2/5 RS (40%) (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman., 2011). Diferentes protocolos de tratamento foram utilizados, dentre os quais: anestesia sem vasoconstritor, técnica cirúrgica atraumática, sutura por primeira intenção e

bochecho com clorexidina 0,2%. Entretanto as RS não avaliaram a correlação destes cuidados com o desenvolvimento de ORN.

5.3.3.2.4 *Exodontia pré RT com uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP)*

O plasma rico em plaquetas foi observado em um único estudo primário randomizado citado em 2/5 RS (40%) (El-Rabbany et al., 2019; Lajolo et al., 2020), onde a incidência de ORN nos pacientes foi de 13,6% com o uso de PRP no alvéolo, comparado a incidência de 4,5% com o uso de placebo. Entretanto El-Rabbany et al. (2019) apontaram que não é possível afirmar a evidência da utilização do PRP como método preventivo.

5.3.3.2.5 *Uso de esteroides*

O uso de esteróides antes, durante e após a RT foi avaliado por 1/5 RS (20%) (Raggio; Winters, 2019) com apenas 2 estudos primários. A RS apontou que o uso desta medicação pode indicar um menor risco para o desenvolvimento de ORN, visto o potencial de redução do efeito fibroatrófico induzido pela RT (diminuição da formação de radicais livres que causam inflamação, trombose, microvascularização e necrose). O período de acompanhamento dos pacientes não foi avaliado.

5.3.3.2.6 *Flúor*

Apenas 1/5 RS (20%) (El-Rabbany et al., 2019) apontou um estudo primário que realizou o uso de flúor gel ou dentifrício fluoretado em pacientes que seriam submetidos à RT. Este estudo concluiu que nenhum paciente desenvolveu ORN no período de 36 meses de acompanhamento após a RT, porém os autores da RS ressaltaram que os dados foram inconclusivos para saber se o flúor é capaz de prevenir o desenvolvimento de ORN.

5.3.4 Características das lesões de ORN e os protocolos de tratamento da ORN (Apêndice D)

Os resultados serão apresentados no Apêndice D, abordando sobre as Características das lesões de ORN e os protocolos de tratamento da ORN.

O Apêndice D descreve os tratamentos para a ORN que foram avaliados em 5 RS (Bennett et al., 2016; Martos-Fernández et al., 2018; Kolokythas et al., 2019; Zhang et al., 2020; Camolesi et al., 2021). Entretanto, houve sobreposição dos estudos primários em 3RS (Martos-Fernández et al., 2018; Kolokythas et al., 2019; Zhang et al., 2020). As 5 RS estudaram os diferentes tratamentos para ORN, incluindo 4.511 pacientes com a lesão de ORN já instalada (Bennett et al., 2016; Martos-Fernández et al., 2018; Kolokythas et al., 2019; Zhang et al., 2020; Camolesi et al., 2021).

5.3.4.1 Período de acompanhamento e características mais prevalentes da ORN

O início do desenvolvimento da ORN foi relatado por 2/5 RS (40%) (Martos-Fernández et al., 2018; Camolesi et al., 2021) variando de 2 a 183 meses após a RT. Quanto ao tempo de acompanhamento do tratamento a variação foi de 6 a 444 meses.

As características das lesões de ORN somente foram reportadas pela revisão de Martos-Fernández et al. (2018). Cinco estudos primários relataram o tamanho da lesão, variando de 10 a 30 mm. Três estudos primários empregaram a classificação de Epstein et al. (1987) e um a de Notani et al. (2003), apontando o estágio III como o mais frequente entre os pacientes.

5.3.4.2 Protocolos de tratamento da ORN

Os protocolos foram descritos da seguinte forma:

5.3.4.2.1 *Pentoxifilina e Tocoferol*

As medidas de tratamento mais utilizadas foram pentoxifilina (800 mg) e tocoferol (1000 UI) (PENTO) com ou sem a adição de clodronato (1600 mg), utilizada em 4/5 RS (80%). Martos-Fernández et al. (2018) reportaram que a melhora clínica e cura da ORN com o uso destas medicações, foram encontradas nos pacientes que apresentavam lesões leves e moderadas (estágios I e II das classificações Epstein et al. (1987) e Notani et al. (2003). Além disso, também afirmaram que a PENTO é de fácil administração, baixo custo, e apresenta eficácia e segurança. Camolesi et al. (2021) apontaram que houve 84,6% de cura da ORN com o uso da PENTO. Kolokythas et al. (2019) observaram a partir da sua meta-análise que o uso da PENTO promoveu completa cura ou significativa melhora da ORN em 62,7% dos casos. Zhang et al. (2020) também com base em sua meta-análise, verificaram que esta medicação teve eficácia superior quando comparada ao uso de antibioticoterapia e à oxigenação hiperbárica.

5.3.4.2.2 *Oxigenação Hiperbárica (HBO)*

A oxigenação hiperbárica foi relatada em 4/5 RS (80%). Camolesi et al. (2021) observaram cura da ORN em 62,8% dos pacientes com o uso da HBO. Bennett et al. (2016) realizaram uma meta-análise com 3 estudos primários e concluíram que há evidência de moderada qualidade sobre a HBO como método preventivo e terapêutico eficaz para a ORN. Kolokythas et al. (2019) não reportaram a incidência de ORN com relação à HBO. Zhang et al. (2020) observaram na meta-análise que a HBO não promoveu melhor resultado comparado com a PENTO.

5.3.4.2.3 *Medidas farmacológicas*

Todas as 5 RS que avaliaram o tratamento da ORN citaram o uso de antibioticoterapia e 2 RS o de antiinflamatório (Martos-Fernández et al., 2018; Camolesi et al., 2021). Bennett et

al. (2016) viram que o uso de antibiótico teve pior desempenho quando comparado à HBO. Camolesi et al. (2021) observaram que o uso de antibioticoterapia, antiinflamatórios e antissépticos falharam no tratamento de ORN em 100% dos casos. Zhang et al. (2020) observaram em meta-análise que a antibioticoterapia não promoveu melhor resultado comparado com a PENTO.

5.3.4.2.4 *Cirúrgico*

Martos-Fernández et al. (2018) relataram que nos casos avançados de ORN, o tratamento cirúrgico é a única opção terapêutica. Camolesi et al. (2021) observaram que o tratamento cirúrgico promoveu melhora da lesão de ORN (51,2% dos casos), e os autores não levaram em consideração as classificações da ORN. Foi observado que não houve diferença estatisticamente significantes entre as técnicas cirúrgicas de retalho livre, retalho pediculado, enxerto de pele artificial, debridamento, enxerto em bloco e osteotomia segmentar. Quando os tratamentos cirúrgicos foram associados aos farmacológicos, o índice de cura da ORN foi de 17,9%.

Camolesi et al. (2021) assinalaram q que a combinação dos tratamentos cirúrgicos e/ou uso da PENTO associada ou não ao clodronato é a medida terapêutica que apresenta melhor índice de cura da ORN. A intervenção precoce e conservadora melhora o prognóstico da lesão.

5.3.4.2.5 *Outros protocolos terapêuticos*

Camolesi et al. (2021) além dos protocolos citados anteriormente, reportaram o uso de plasma rico em fatores de crescimento, ozonioterapia, teriparatida, porém não informaram a porcentagem de cura com o uso destas medidas. A terapia de fotobiomodulação de baixa potência associada à terapia fotodinâmica antimicrobiana (a-PDT) foram utilizadas em apenas um estudo primário que reportou 100% de cura demonstrando que minimiza a fase exudativa, potencializa a cicatrização e leva à proliferação e transformação de fibroblastos e miofibroblastos auxiliando no reparo tecidual, em função da liberação dos fatores de crescimento.

6 DISCUSSÃO

As evidências sobre epidemiologia, fatores de risco, incidência, métodos preventivos e de tratamento da osteorradionecrose foram investigados em RS. As 13 RS incluíram evidências científicas de diferentes estudos primários, que abrangeram ensaios clínicos randomizados, desenhos prospectivos e retrospectivos. Conseqüentemente, esta visão geral, baseada em 182 estudos primários, resultou na consolidação dos dados compilados. Entretanto, 85% das RS apresentaram qualidade metodológica baixa e claramente baixa. Somente 2 RS apresentaram qualidade metodológica alta (Bennett et al., 2016; El-Rabbany et al., 2019).

A elaboração dessa overview das RS disponíveis mostrou-se relevante a fim de compilar os achados das várias RS em um único documento, sintetizando o que há de evidência e o nível da qualidade metodológica. A overview direciona a elaboração de RSs e estudos primários mais robustos e com melhor qualidade metodológica.

O reconhecimento do nível de evidência da avaliação e qualificação de RSs é necessário para uma melhor interpretação dos resultados usando ferramentas de análise de qualidade. AMSTAR-2 é uma ferramenta de análise projetada para atender vários critérios essenciais na realização de RSs utilizando uma lista de verificação contendo vários parâmetros que permitem avaliar qualidade metodológica ou risco de vies. Durante esta avaliação, o parâmetro 2, que está relacionado a registro prévio na base de dados internacional prospero, a lista de estudo excluídos e os motivos de exclusão não foram identificados. No entanto, em geral, nem todos periódicos solicitam este registro no prospero e nem a lista de artigos excluídos durante o processo de submissão. Neste sentido recomendamos que as revistas e autores enfatizem a necessidades destes parâmetros na publicação do artigo porque a ausência destes dados pode ter sido uma desvantagem para alguns autores sobre o cálculo total da avaliação. No nosso estudo, 85% das RS foram classificadas como risco baixo o que é considerado inadequado para a geração de fortes evidências clínicas em relação ao assunto.

A osteorradionecrose dos maxilares é definida pela presença de osso irradiado que se torna exposto pela pele ou mucosa pelo período mínimo de 3 meses na ausência do tumor. O grupo de risco de uma potencial osteorradionecrose são os pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço que foram dentro das estratégias terapêuticas tratados por radioterapia (Marx, 1983; Chronopoulos, et al., 2018).

O diagnóstico e tratamento odontológico adequado é fundamental na prevenção das complicações advindas da RT. No entanto, a determinação, antes da radioterapia, de qual condição oral ou dentária pré-existente requer tratamento, assim como o protocolo que deverá ser realizado quando ocorre a ORN, permanecem um desafio para o cirurgião dentista.

Com relação à incidência de ORN, as RS apontaram uma variação de 1,52% a 29,7%. Vale considerar que esta variação pode estar relacionada aos diferentes parâmetros considerados na análise dos dados dos estudos primários bem como à data de suas publicações que variou de 1950 a 2020. Nabil e Samman (2011) apontaram que os estudos realizados antes de 1990, apresentaram índices aumentados, em torno de 16%, mas a partir desta data ocorre uma queda desta incidência que fica em torno de 2%, risco relativamente baixo especialmente nos últimos 20 anos. O desenvolvimento das técnicas da radioterapia, bem como a confecção de dispositivos de proteção do tipo abridores de boca e bolus, certamente propiciaram melhor delimitação da área irradiada, e conseqüentemente previnem exposição de locais indesejados e o desenvolvimento de ORN.

Adicionalmente também foram computados casos de ORN com mais de 5 anos após a RT (Nabil; Samman, 2011; Camolesi et al., 2021), portanto, são necessários estudos de acompanhamento de longo prazo (com mais de 5 anos) para avaliar a incidência de ORN após a RT.

Kolokythas et al. (2019) foram os únicos a apontar o intervalo de idade para os pacientes que apresentavam lesão de ORN no início do estudo, com a variação de 30 a 87 anos.

Com relação aos dados demográficos a classificação por sexo e idade dos pacientes que desenvolveram e ORN foi relatada apenas por Abed et al. (2020) em que se observaram que o sexo masculino apresentou incidência discretamente maior em relação ao sexo feminino, sendo a média de idade de 57 anos. Contudo, estas evidências são suportadas por apenas três estudos primários (Kluth et al., 1988; Goldwaser et al., 2007; Raguse et al., 2016).

A overview aponta que os dados demográficos precisam ser mais bem detalhados e analisados tanto nos estudos primários, quanto nas RSs. A ausência dos dados pode estar relacionada ao fato de que os pacientes oncológicos geralmente ficam em seguimento ambulatorial por longos períodos e segundo Camolesi et al. (2021) houve caso de ORN até 15 anos após tratamento radioterápico, sendo assim a idade em que os indivíduos desenvolvem ORN pode sofrer variação ao longo do estudo.

Quanto à localização, a mandíbula é mais afetada do que a maxila o que se tem justifica na literatura pelas diferenças nas espessuras de cortical óssea e vascularização (Bras et al., 1990). De fato, a maioria das revisões reportaram que a mandíbula foi mais afetada pela ORN (Nabil; Samman, 2011, 2012; Martos-Fernández et al., 2018; El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020), mas os estudos descreveram de uma forma geral os ossos maxilares e não indicaram a localização exata da ORN. Também não foi possível avaliar a presença de lesões múltiplas de ORN bem como a região de sua localização, posterior ou anterior, visto que este dado foi avaliado apenas por uma RS e as informações em relação ao número de participantes não foram divulgadas (Camolesi et al., 2021).

Alguns pacientes apresentam fatores de risco com maior probabilidade de desenvolver ORN. Os fatores de risco podem estar associados ao tratamento de RT como: tipo, dose, campo de irradiação e duração da RT. A maioria dos estudos apontam o uso de doses maiores que 60 Gy (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; Bennett et al., 2016; El-Rabbany et al., 2019; Kolokythas et al., 2019; Abed et al., 2020; Lajolo et al., 2020; Camolesi et al., 2021). A RT acelerada fracionada com redução da dose demonstrou ter impacto positivo na diminuição do risco de ORN (Nabil; Samman, 2012). O aumento do risco de ORN após radioterapia associada à quimioterapia ainda não está totalmente esclarecido.

Os fatores de risco também podem estar associados ao indivíduo, incluindo os sistêmicos (imunodeficiência, desnutrição, problemas vasculares, diabetes, álcool, tabagismo) ou locais (tamanho e local do tumor, região mandibular, presença de infecção, condição dentária e necessidade de exodontias) (Murray et al., 1980). Os fatores sistêmicos não foram analisados pelos estudos e a maioria também não analisou a localização específica do tumor e a sua correlação com a ORN. De uma maneira geral as RS reportaram a ocorrência do tumor em diferentes regiões, tais como cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, laringe, hipofaringe e glândulas salivares (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2012; Abed et al., 2020; Beaumont et al., 2020; Camolesi et al., 2021).

Cinco RS avaliaram a associação de ORN às exodontias (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman, 2011; El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020;) mas não determinaram a condição clínica do dente ou sua correlação com o local da irradiação. Apenas alguns estudos primários de Nabil e Samman (2011) indicaram presença de ORN quando realizado exodontia na área irradiada e ausência quando fora da área irradiada. Não foi possível

identificar a incidência de ORN de acordo com esses parâmetros com base nas demais RS que realizaram exodontias.

Os estudos observaram variados intervalos da exodontia, sejam eles antes ou após a RT (Fritz et al., 2010; El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020). Em relação ao momento da realização de exodontias em indivíduos irradiados não houve diferença entre antes ou após a RT, e esta evidência é mais robusta, pois foi baseada em meta análise. Contudo, estes resultados precisam ser interpretados com cautela devido a variabilidade dos tipos e desenhos de estudos primários e também das diferenças dos participantes (Beaumont et al., 2020).

Abed et al. (2020) não encontraram associação entre o uso da prótese e o desenvolvimento de ORN. Essa associação foi observada quando na presença de traumas locais, exodontias prévias, presença de tumor e histórico de cirurgia na região reabilitada. A correlação entre estes fatores ainda deve ser estabelecida por meio de estudos bem delineados.

Em relação aos tratamentos preventivos utilizados especificamente para a realização de exodontias e instalação de implantes, Nabil e Samman (2011) observaram uma diminuição dos índices de ORN sob a terapia de HBO para exodontias pós RT, entretanto apenas um estudo primário foi randomizado (Marx et al., 1985), citado por 4 RS (Fritz et al., 2010; Nabil; Samman., 2011; Bennett et al., 2016; El-Rabbany et al., 2019). Embora os estudos demonstraram que o uso da HBO quando comparado ao uso de ATB, foi mais efetivo na diminuição dos índices de ORN e que este método possui lugar na prevenção da ORN, El-Rabbany et al. (2019) apontaram que mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para corroborarem os resultados e que pesquisas de prevenção costumam ser mais complexas requerendo tamanhos de amostra significativamente maiores. Quando utilizada como método de tratamento para a ORN, Bennett et al. (2016) apontaram em meta análise que a HBO tem evidência de moderada qualidade quando utilizada como método preventivo e terapêutico da ORN.

Os cuidados trans-operatórios como anestesia sem vasoconstritor, técnica cirúrgica atraumática, sutura por primeira intenção e bochecho com clorexidina 0,2% podem contribuir com a redução do risco de ORN, mas nenhuma das revisões sistemáticas avaliaram exclusivamente a sua correlação.

Um único estudo primário citado por 2 RS (El-Rabbany et al., 2019; Lajolo et al., 2020) avaliou o uso de PRP em alvéolos após exodontia realizada previamente à RT. Apesar desse estudo apresentar incidência de ORN numericamente maior nos alvéolos que foram preenchidos com PRP, não foi possível afirmar se o PRP é capaz ou não de reduzir o risco da ORN.

A compilação de dados retrospectivos sugere que o uso de esteróides antes, durante e após a RT podem indicar um menor risco para o desenvolvimento de ORN. Apesar destes resultados, não há nenhuma conclusão definitiva, dadas as severas limitações nos desenhos dos estudos incluídos. Os estudos primários não esclareceram a forma empregada dos esteróides utilizados (Raggio; Winters, 2019).

O uso de flúor gel e dentifrício fluoretado foram avaliados por uma RS, e os autores concluíram que os dados deste único estudo primário são insuficientes para afirmar se essas medidas são capazes de promover a prevenção da ORN (El-Rabbany et al., 2019). Indicado para prevenção de lesão cariiosa, o uso do flúor evitaria a necessidade de exodontias e consequentemente preveniria o desenvolvimento de ORN.

O método de tratamento da ORN mais promissor foi a pentoxifilina e tocoferol, 4 RS mostraram que seu uso promoveu significante melhora ou completa cura da ORN e teve eficácia superior em relação ao uso de antibioticoterapia e oxigenação hiperbárica (Martos-Fernández et al., 2018; Kolokythas et al., 2019; Zhang et al., 2020; Camolesi et al., 2021). Esta evidência é mais concreta visto que 2 RS avaliaram resultados em meta análise (Kolokythas et al., 2019; Zhang et al., 2020). Entretanto poucos estudos primários da RS de Martos-Fernández et al., (2018) descreveram as características clínicas da ORN, as quais influenciam no planejamento de um tratamento adequado. Novas terapias para o tratamento da ORN ainda precisam ser mais investigadas (Camolesi et al., 2021).

Esse overview apresentou algumas limitações. Alguns autores destacaram a necessidade de compreender melhor os fatores de risco e de prevenção da ORN (Nabil; Samman, 2011; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020). Paralelamente a heterogeneidade entre os estudos primários impossibilitou a realização de meta análise em algumas RS e os autores assinalam a falta de qualidade metodológica, risco de viés e falta de dados epidemiológicos (El-Rabbany et al., 2019; Beaumont et al., 2020; Lajolo et al., 2020). É evidente nesse overview a carência de ensaios clínicos randomizados bem delineados e padronizados nessa área, apontando a necessidade de novos estudos em busca de melhores resultados.

7 CONCLUSÃO

Na análise geral, houve maior risco de desenvolvimento de ORN quando são realizadas exodontias, no entanto não há fortes evidências quanto ao melhor período para a realização desse procedimento em pacientes que serão ou foram submetidos à RT. A abordagem de tratamento para a ORN com pentoxifilina e tocoferol demonstrou eficácia superior em relação ao uso de antibioticoterapia e câmara hiperbárica. Baseado no risco de viés, é baixo o nível atual de evidência para as abordagens preventivas e curativas da ORN.

REFERÊNCIAS¹

Abed H, Burke M, Scambler S, Scott SE. Denture use and osteoradionecrosis following radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Gerodontology*. 2020 Jun;37(2):102-9. doi: 10.1111/ger.12456.

Beaumont S, Bhatia N, McDowell L, Fua T, McCullough M, Celentano A, et al. Timing of dental extractions in patients undergoing radiotherapy and the incidence of osteoradionecrosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Oct 20:S0266-4356(20)30577-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.10.006.

Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun;68(2):396-402. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.059.

Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr;4(4):CD005005. doi: 10.1002/14651858.CD005005.pub4.

Bhandari S, Soni BW, Bahl A, Ghoshal S. Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients. *Spec Care Dentist*. 2020 May;40(3):238-50. doi: 10.1111/scd.12469.

Bougioukas KI, Liakos A, Tsapas A, Ntzani E, Haidich AB. Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:9-24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.002.

Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol*. 1990 Jul-Aug;11(4):244-50. doi: 10.1016/0196-0709(90)90084-9.

Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist*. 2013 May-Jun;33(3):123-7. doi: 10.1111/scd.12010.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Camolesi GC, Ortega KL, Medina JB, Campos L, Lorenzo Pouso AI, Gándara Vila P, et al. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Mar;26(2):e195-e207. doi: 10.4317/medoral.24132.

Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017 Oct;123(19):3691-700. doi: 10.1002/cncr.30803.

Cha YH, Hong N, Rhee Y, Cha IH. Teriparatide therapy for severe, refractory osteoradionecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*. 2018 Apr;29(4):987-92. doi: 10.1007/s00198-017-4343-2.

Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2016 May;38(5):762-8. doi: 10.1002/hed.23949.

Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;14(1):3-16. doi: 10.1007/s10006-009-0198-9.

Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018 Feb;68(1):22-30. doi: 10.1111/idj.12318.

Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005 Feb;27(2):114-23. doi: 10.1002/hed.20121.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):119-31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021.

Dong Y, Ridge JA, Li T, Lango MN, Churilla TM, Bauman JR, et al. Long-term toxicities in 10-year survivors of radiation treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017 Aug;71:122-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.009.

Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Aust Dent J*. 2013 Mar;58(1):11-7. doi: 10.1111/adj.12023.

D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Apr;52(4):356-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.003.

El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11):CD011559. doi: 10.1002/14651858.CD011559.pub2.

Eliyas S, Al-Khayatt A, Porter RW, Briggs P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD008857. doi: 10.1002/14651858.CD008857.pub2.

Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2001 May;23(5):389-98. doi: 10.1002/hed.1049.

Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Feb;45(2):104-10. doi: 10.1016/0278-2391(87)90399-5.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.

Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Nov;68(11):2653-60. doi: 10.1016/j.joms.2010.04.015.

Goldwasser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Nov;65(11):2311-6. doi: 10.1016/j.joms.2007.05.021.

Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(29):3277-84. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2994.

Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Oct;30(5):313-8. doi: 10.1016/0266-4356(92)90181-h.

Hermans R. Imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003 Aug;13(3):597-604. doi: 10.1016/s1052-5149(03)00036-4.

Hutchinson IL. Complications of radiotherapy in the head and neck: an orofacial surgeon's view. In: Tobias JS, Thomas PRM, editors. *Current radiation oncology*. Arnold: London; 1996. p. 144-77.

Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jun;105(6):731-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.011.

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006 Apr;7(4):326-35. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70658-1.

Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent*. 1988 Feb;59(2):194-201. doi: 10.1016/0022-3913(88)90015-7.

Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis*. 2008 Jan;14(1):40-4. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01351.x.

Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):173-80. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007.

Lajolo C, Gioco G, Rupe C, Troiano G, Cordaro M, Lucchese A, et al. Tooth extraction before radiotherapy is a risk factor for developing osteoradionecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis*. 2020 Jun 12. doi: 10.1111/odi.13485.

Lefaix JL, Daburon F. Diagnosis of acute localized irradiation lesions: review of the French experimental experience. *Health Phys*. 1998 Oct;75(4):375-84. doi: 10.1097/00004032-199810000-00003.

Levi LE, Lalla RV. Dental treatment planning for the patient with oral cancer. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):121-30. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.009.

Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 May;52(5):392-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.02.017.

Lyons AJ, West CM, Risk JM, Slevin NJ, Chan C, Crichton S, et al. Osteoradionecrosis in head-and-neck cancer has a distinct genotype-dependent cause. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 15;82(4):1479-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.016.

Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 May;125(5):431-9. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.004.

Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983 Jun;41(6):351-7. doi: 10.1016/s0278-2391(83)80005-6.

Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc*. 1985 Jul;111(1):49-54. doi: 10.14219/jada.archive.1985.0074.

McLeod NM, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jun;48(4):301-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.06.128.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e.1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097.

Morrish RB Jr, Chan E, Silverman S Jr, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer*. 1981 Apr;47(8):1980-3. doi: 10.1002/1097-0142(19810415)47:8<1980::aid-cnrcr2820470813>3.0.co;2-y.

Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 May;6(5):543-8. doi: 10.1016/0360-3016(80)90380-6.

Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;40(3):229-43. doi: 10.1016/j.ijom.2010.10.005.

Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jan;113(1):54-69. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.042.

Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003 Mar;25(3):181-6. doi: 10.1002/hed.10171.

Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Apr;54(3):342-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027.

Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. *Br Dent J*. 2017 Feb;222(3):177-80. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.121.

Raggio BS, Winters RD. Role of Steroids in Preventing Osteoradionecrosis of the Head and Neck: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 May;128(5):441-446. doi: 10.1177/0003489419826595.

Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Mar;121(3):215-21.e1. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.006.

Ratko T, Douglas G, de Souza J, Belinson S, Aronson N. Radiotherapy treatments for head and neck cancer update. Rockville, US: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.

Rogers SN, D'Souza JJ, Lowe D, Kanatas A. Longitudinal evaluation of health-related quality of life after osteoradionecrosis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Nov;53(9):854-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.07.008.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.

Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KK. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002 Feb;30(1):41-5. doi: 10.1054/jcms.2001.0257.

Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol*. 2002 Apr;25(2):168-71. doi: 10.1097/00000421-200204000-00013.

Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 Sep;32B(5):281-92. doi: 10.1016/0964-1955(96)00037-1.

Shaw RJ, Butterworth C. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;49(1):9-13. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.11.016.

Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: the cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncol*. 2017 Jan;64:73-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.002.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Silva V, Grande AJ, Carvalho AP, Martimbianco AL, Riera R. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. *Sao Paulo Med J*. 2015 May-Jun;133(3):206-17. doi: 10.1590/1516-3180.2013.8150015.

Silva V, Grande AJ, Martimbianco AL, Riera R, Carvalho AP. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? *Sao Paulo Med J*. 2012;130(6):398-404. doi: 10.1590/s1516-31802012000600007.

Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000 Oct;25(5):378-84. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00367.x.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb;85(2):415-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.032.

Vozenin-Brotons MC, Milliat F, Sabourin JC, de Gouville AC, François A, Lasser P, et al. Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun;56(2):561-72. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04601-1.

Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar;64(3):661-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.021.

Zhang Z, Xiao W, Jia J, Chen Y, Zong C, Zhao L, et al. The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Mar;129(3):207-214. doi: 10.1016/j.oooo.2019.08.005.

LITERATURA SUGERIDA

Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, Begg AC, Wilson G, Bentzen SM, et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer*. 2002 Feb;86(4):517-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6600119.

Bourhis J, Etessami A, Lusinchi A. New trends in radiotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 2:ii255-7. doi: 10.1093/annonc/mdi736.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.

Campos L, Martins F, Tateno RY, Sendyk WR, Palma LF. Antimicrobial photodynamic therapy using optical fiber for oral fistula resulting from mandibular osteoradionecrosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Mar 9;34:102247. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102247.

Cartmill B, Cornwell P, Ward E, Davidson W, Nund R, Bettington C, et al. Emerging understanding of dosimetric factors impacting on dysphagia and nutrition following radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2013 Aug;35(8):1211-9. doi: 10.1002/hed.23040.

Chen SC. Oral dysfunction in patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Nurs Res*. 2019 Dec;27(6):e58. doi: 10.1097/jnr.0000000000000363.

Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct;126(19):4423-31. doi: 10.1002/cncr.33100.

Fattore L, Rosenstein HE, Fine L. Dental rehabilitation of the patient with severe caries after radiation therapy. *Spec Care Dentist*. 1986 Nov-Dec;6(6):258-61. doi: 10.1111/j.1754-4505.1986.tb01585.x.

Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - a systematic review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015 Jul-Dec;6(2):160-6. doi: 10.4103/0975-5950.183870.

Hermans R, Fossion E, Ioannides C, Van den Bogaert W, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol.* 1996 Jan;25(1):31-6. doi: 10.1007/s002560050028.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Dec;46(8):653-60. doi: 10.1016/j.bjoms.2008.04.006.

Magalhães IA, Forte CPF, Viana TSA, Teófilo CR, Lima Verde RMB, Magalhães DP, et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy as adjunct in the treatment and prevention of osteoradionecrosis of the jaws: a case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Sep;31:101959. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101959.

MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2017 Aug;124(2):232-9. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.026.

Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017 Sep;72:98-103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.014.

Pedroni ACF, Miniello TG, Hirota C, Carvalho MH, Lascala CA, Marques MM. Successful application of antimicrobial photodynamic and photobiomodulation therapies for controlling osteoradionecrosis and xerostomia after laryngeal carcinoma treatment: a case report of full oral rehabilitation. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Sep;31:101835. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101835.

Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IBDS, Santos AMB, Simões A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170172. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0172.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 1993 May 20;328(20):1450-6. doi: 10.1056/NEJM199305203282004.

Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol.* 2007 Oct;43(9):843-68. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.02.006.

Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Hämäläinen T, Atula T, Joensuu H, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol.* 2005 Mar;74(3):251-8. doi: 10.1016/j.radonc.2004.11.004.

Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, Di Stasio D, Lucchese A, Contaldo M, et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: an overview. *In Vivo.* 2019 Mar-Apr;33(2):289-96. doi: 10.21873/invivo.11474.

Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJ, Dijkstra PU, Vissink A, Spijkervet FK. Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol.* 2015 Mar;51(3):212-20. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.017.

Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jan;49(1):2-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.10.036.

Store G, Larheim TA. Mandibular osteoradionecrosis: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999 Sep;28(5):295-300. doi: 10.1038/sj/dmfr/4600461.

Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: un nuovo strumento sviluppato per valutare i rischi di distorsione nelle revisioni sistematiche [ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed.]. *Recenti Prog Med.* 2018 Sep;109(9):421-31. Italian. doi: 10.1701/2990.29928.

Yildirim ZK, Bidev D, Buyukavci M. Parenteral glutamine supplementation has no effect on chemotherapy-induced toxicity in children with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jul;35(5):371-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e318282daf4.

APÊNDICE A - Características dos estudos incluídos, perfil epidemiológico e localização da ORN

Author/Year	Period of research/ Period included studies	Nº of included studies	Design of included studies	Meta-analyses	Outcomes assessed	Nº of participants/ participants developed ORN	Sex	Mean Age or Age interval (years)	ORN location
Fritz et al (2010) USA	1948 - 2008/ NR	14	1 RCT 8 P 5 R	No	• Occurrence of ORN with preoperative HBO in post-radiation extraction	1757 participants	NR	NR	Jaw bones
Nabil & Samman (2011) China	1950 - 2010/ 1953 - 2008	19	12 R 6 P 1 RCT	No	• Occurrence of ORN after post-radiation extraction • Analyses of risk factors	828 participants/ 57 ORN	NR	NR	8 studies: 1136 extraction mandible/ 38 sockets ORN (3.35%) 475 extraction maxilla/ 5 socket ORN (1.05%)
Nabil & Samman (2012) Malaysia and China	1995 - 2010/ 1995 - 2008	22	22 RCT	No	• Occurrence of ORN • Analyses of risk factors: effects of different radiation protocols	5,742 participants/ 117 ORN	NR	NR	7 studies (775 patients): 15 in mandible (1.94%) 0 in maxilla
Bennett et al. (2016) Australia	1966 - 2015/ 1985 - 2015	5 studies ORN	5 RCT	Yes (with 3 studies)	• Healing with complete soft tissue coverage over bone. • Occurrence of ORN	5 studies: 536 participants/ 450 ORN 3 studies all with established ORN: 436 participants	2 studies: M: 76 F: 58	NR	Jaw bones
Martos-Fernández et al. (2018) Spain	Up to 2017/ 2005-2016	10	3 R 2 CR 5 P	No	• Treatment efficacy PENTO/PENTOCLO (clinical recovery)	344 participants with established ORN	NR	NR	Mandible
Kolokythas et al. (2019) USA	1980 - 2016/ 2005 - 2016	7	R P	Yes	• Treatment efficacy PENTO (clinical recovery)	211 participants with established ORN	6 studies: M: 147 F: 39	30 - 87 y	Jaw bones
Raggio et al. (2019) USA	1946 - 2018/ 2007 - 2017	2	2 R	No	• Occurrence of ORN with peritreatment steroid use	25,328 participants/ 1719 ORN	M: 23,228 F: 2,100	56,5 y	Jaw bones
El-Rabbany et al. (2019) Canada	1861 - 2019/ 1983 - 2012	4	4 RCT	No	• Occurrence of ORN • Adverse effects	342 participants/ 18 ORN	2 studies: M: 34 F: 14	2 studies: 57,1 y	4 studies: 18 patients in mandible
Lajolo et al. (2020) Italy	1978 - 2018/ 1981 - 2017	8	7 R 1 RCT	Yes	• Occurrence of ORN in patients undergoing tooth extraction before RT • Analyses of risk factors	1249 participants/ 90 ORN	M: 912 F: 338	57 y	7 studies (438 patients): 13 sockets in mandible 0 sockets in maxilla
Beaumont et al. (2020) Australia	1972 - 2020/ 1977 - 2020	24	19 R 5 P	Yes	• Occurrence of ORN	38, 225 participants	NR	51.9 - 69.4 y	Mandible
Abad et al. (2020) UK	1806 - 2018/ 1988-2016	3	3 R	No	• Occurrence of ORN	273 participants/ 93 ORN (dentures + other method + no replacement)	2 studies: M: 200 (40 ORN) F: 73 (12 ORN)	59,5 y (57 y ORN)	Jaw bones
Zheru Zhang et al. (2020) China	Up to 2019/ 2005-2016	5	2 R 3 P	Yes	• Treatment efficacy PENTO	184 participants with established ORN	NR	NR	Jaw bones
Camolesi et al. (2021) Brazil	Up to 2019/ 1950-2019	110	CR P R	No	• Healing of ORN among treatment alternatives	3336 participants with established ORN	NR	NR	9 studies did not specified 2 studies in the maxilla (1.8%) 79 studies in the jaw (71.8%) 20 studies in both jaws (18.2%) 68 studies: single lesions 28 studies: multiple lesions 25 studies: posterior region 37 studies: anterior + posterior region

APÊNDICE B - Características do tumor e da radioterapia associada ou não a quimioterapia

Author/Year	Tumor location/type	RT protocol Type	RT protocol mean dose/ Regime	Chemotherapy
Fritz et al (2010) USA	HNC/ Oral cavity, nasopharyngeal, oropharynx	1 study: EBRT	10 studies: > 60 Gy	3 studies: Chemoradiotherapy
Nabil & Samman (2011) China	HNC	NR	9 studies: > 60Gy 3 studies: < 60 Gy	NR
Nabil & Samman (2012) Malaysia and China	HNC/ Oropharynx, Nasopharyngeal, Tongue	EBRT IMRT 3D Brachytherapy Not clear	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperfractionation • Accelerated fractionation without total dose reduction • Accelerated fractionation with total dose reduction 	10 studies: Chemoradiotherapy
Bennett et al. (2016) Australia	HNC	NR	2 studies: > 60Gy	NR
Martos-Fernández et al. (2018) Spain	HNC	NR	NR	NR
Kolokythas et al. (2019) USA	HNC	1 study: IMRT	1 study: > 60 Gy	NR
Raggio et al. (2019) USA	HNC	NR	NR	NR
El-Rabbany et al. (2019) Canada	HNC	NR	> 60 Gy	NR
Lajolo et al. (2020) Italy	HNC	EBRT IMRT Brachytherapy	4 studies: > 60 Gy 2 studies: < 60 Gy	NR

Beaumont et al. (2020) Australia	HNC/ Oral cavity, Oropharynx, Nasopharynx, Larynx, Hypopharynx, and salivary glands, location not always specified	18 studies: EBRT IMRT 3D conformal RT EBRT + Brachytherapy Not clear	NR	10 studies reported chemotherapy
Abed et al. (2020) UK	HNC/ Oral cavity, retromolar region, tongue, floor of mouth, buccal mucosa, soft palate, maxilla parotid gland, oropharynx, nasopharynx, larynx	Conventional IMRT Brachytherapy	40-73 Gy	NR
Zheru Zhang (2020) China	HNC	NR	NR	NR
Camolesi et al. (2021) Brazil	HNC/ Oral cavity, tongue, floor of the mouth, retromolar region, maxilla, palate, gingiva, lips, parotid/ submandibular gland, nasopharynx, hypopharynx, larynx, oropharynx	NR	11 studies: < 60 Gy 69 studies: > 60 Gy	NR

APÊNDICE C – Incidência, fatores de risco, prevenção e período de acompanhamento da ORN

Author/Year	Interval from RT to ORN	Treatment Follow up	Osteoradionecrosis characteristics	Treatment	Main results
Bennett et al. (2016) Australia	NR	<ul style="list-style-type: none"> 1 study - > 6 m (not clearly stated) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> HBO on prevention or healing ATB 	There is some evidence of moderate quality that HBO improves outcome in late radiation tissue injury affecting bone and soft tissues of the head and neck, for radiation proctitis and to prevent the development of ORN following tooth extraction in an irradiated field.
artos-Fernández et al. (2018) Spain	6 studies: 6 m - 57.6 m (mean 36 m)	1 m - 120 m	5 studies: Size lesion: 10 mm - 30mm + extraoral fistula 3 Studies: Epstein stage: II = 18 patients IIa = 12 patients IIb = 1 patients III = 36 patients IIIa = 10 patients IIIb = 7 patients 1 study: Notani classification: Before PENTO: I = 10 patients II = 11 patients III = 18 patients After PENTO: I = 12 patients II = 3 patients III = 10 patients	<ul style="list-style-type: none"> All studies: Pentoxifylline (800mg) and Tocopherol (1000 UI) for at least 3 to 6 months 3 studies: added clodronate (1600mg) Some studies did 2 to 4 weeks before PENTO-CLO: ATB/ antiinflammatory/ fluconazole 5 studies: stated whether debridement or sequestrectomy of devitalized bone was required 	<ul style="list-style-type: none"> The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in head and neck is relatively new The complete cure or clinical improvement is > 60% in most studies, with a cure average of 6 to 13 months The greatest rates of healing and clinical improvement are seen in mild and moderate stages of ORN (stages I and II) Advanced cases (stage III and IV), surgical treatment is currently the only therapeutic option available. This drug therapy has shown ease of administration, a favorable safety profile, efficacy, and low cost.

<p>Kolokythas et al. (2019) USA</p>	<p>NR</p>	<p>3 m - 46 m</p>	<p>NR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • All studies: Pentoxifylline (800mg) and Tocopherol (1000 UI) • 3 studies: added clodronate (1600mg) <p>During treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 studies added steroids • 4 studies added ATB <p>Previous treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 studies: HBO • 3 studies: ATB • 1 study: surgical debridement • 4 studies: sequestrectomy 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of full recovery or significant improvement of ORN with PENTO = 62.7% • Suggest that there is a role for the medical (PENTO) management of ORN, as evidenced by disease resolution and or cessation of progression with clinical symptom improvement for all stages of ORN. • It appears that the recommended dose regimen would be: 800 mg of pentoxifylline and 1000 IU of tocopherol daily for at least 6 months
<p>Zheru Zhang (2020) China</p>	<p>NR</p>	<p>1 m to \geq 6 m</p>	<p>NR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • All studies: Pentoxifylline (800mg) and Tocopherol (1000 UI) • 4 studies: ATB • 3 studies: HBO • Local surgery 	<p>The results of this meta-analysis suggest that the application of PENTO for the treatment of ORN shows superior efficiency relative to ATB and HBO.</p>

<p>Camolesi et al. (2021) Brazil</p>	<p>2 m -183 m (mean 45.7 m)</p>	<p>6 m - 444 m (mean 58.9 m)</p>	<p>NR</p>	<p>Surgical treatment (no significant differences between them): Only surgical intervention = healing in 51.2% of the cases</p> <ul style="list-style-type: none"> • Free Flap • Pediculated soft tissue • Artificial dermal skin • Debridement • Block graft • Segmental osteotomy <p>Pharmacological treatment (p=0.043): Only pharmacological = healing in 28.6% of the cases</p> <ul style="list-style-type: none"> • PENTO = healing in 84,6 % of the cases • PENTO-CLO • Exclusive use of antibiotics/ anti-inflammatories/ antiseptics = failed in 100 % of the cases • PRGF (plasma rich in growth factors) • Ozosan • Teriparatide <ul style="list-style-type: none"> • HBO = healed in 62.8 % of the cases • 1 study: LLLT + aPDT = 20 patients were treated and 100% were cured <ul style="list-style-type: none"> • Healing in 17.9% of the cases with combined pharmacological surgical treatment 	<p>The systematic review shows an overall healing of 77.2% of the lesions</p> <p>The results obtained out of all of the different treatments proposed for ORN, seem to indicate that the combined surgical and / or pharmacological treatment (PENTO-CLO), is the treatment of choice and offers better healing rates.</p> <p>What seems clear is that early intervention with conservative surgical and pharmacological methods improves the prognosis of ORN.</p>
---	-------------------------------------	--------------------------------------	-----------	--	---

		<p>Epstein classification stage I, resolved; stage II, chronic persistent ORN; stage III, active progressive ORN; A, without fracture; B, with pathologic fracture.</p> <p>Notani classification grade I, ORN confined to alveolar bone; grade II, limited to the alveolar bone and/or mandible above the level of inferior alveolar canal; grade III, involving the mandible below the level of the inferior alveolar canal and/or skin fistula and/or pathologic fracture</p>
--	--	---

Koga et al. (2008)
Ben-David et al. (2007)
Lye et al. (2007)
Chaux-Bodard et al. (2004)
Sulaiman et al. (2003)
David et al. (2001)
Chaves e Adkinson (2001)
Tong et al. (1999)
Carl e Ikner (1998)
Lambert et al. (1997)
Maxymiw et al. (1991)
Makkonen et al. (1987)
Epstein et al. (1987)
Schweiger (1987)
Marx et al. (1985)
Beumer et al. (1983)
Morrish et al. (1981)
Beumer et al. (1976)
Wildermuth e Cantril (1953)
Suwinski et al. (2008)
Racadot et al. (2008)
Cummings et al. (2007)
Skladowski et al. (2006)
Fallai et al. (2006)
Semrau et al. (2006)
Mendenhall et al. (2005)
Budach et al. (2005)
Huguenin et al. (2004)
Cooper et al. (2004)
Denis et al. (2003)
Corvo et al. (2001)
El-Weshi et al. (2001)
Ang et al. (2001)
Inoue et al. (2001)
Fu et al. (2000)
Jeremic et al. (2000)
Brizel et al. (1998)
Eschwege et al. (1997)
Dische et al. (1997)
Maor et al. (1995)
Lee et al. (1995)
Raguse et al. (2016)
Goldwaser et al. (2007)
Kluth et al. (1988)
Oh et al 2004
Schuurhuis et al. (2011)
Batstone et al. (2012)

Kojima et al. (2017)
Moon et al. (2017)
Wang et al. (2017)
Schoen (2007)
Horiot (1983)
Vudiniabola et al.
Reuther et al.
BEUMER et al. (1984)
Coffin
Starcke (1977)
Marciani (1986)
Levendag (1989)
Widmark (1989)
Bonan (2006)
Chang (2007)
Lee (2009)
Beech (2017)
Kojima (2017)
See Toh (2018)
Muraki (2019)
Willaert (2019)
Huang (2020)
Al-Bazie (2016)
Kuo (2016)
Alam (2009)
Ang (2003)
Baron
Baumann
Beech (2016)
Bettoni
Bettoni
Bianco
Bouguila
Breik
Cannady
Cha
Chandarana
Chang (2001)
Chang (2011)
Chen (2014)
Chen (2016)
Chen (2018)
Chen (2019)
Chiapasco
Choi
Chronopoulos
Coskunfirat

Curi (1997)
Curi (2000)
Curi (2007)
D'Hauthuille
Dai
Danielsson
De Felice
Dieleman
Dissard
D'Souza (2007)
D'Souza (2009)
Epstein (1997)
Etezadi
Fan
Freiberger
Gal
Gallegos
Gallesio
Gavriel
Gevorgyan
Gupta
Haffey
Hamilton
Harris
Hirsch
Ioannides
Jacobson
Jenwitheesuk
Jisander
Kildal
Kim
Kobayashi
Kraeima
Kumar
LaDow
Magremanne
Mainous (2015)
Mainous (2014)
Man
Manimaran
Manzano
Manzon
Mao (2004)
Marwan
Marx (2017)
McLeod
Milani

Militsakh
Moran
Mounsey
Mücke
Nabil
Nakatsuka
Notani
Oh (2009)
Ohba
Piccin
Pinto
Porcaro
Ribeiro
Rommel
Santamaria
Scala
Shaha
Shan
Shimizu
Southerland
Suh
Sullivan
Teixeira
Van Merkesteyn (1994)
Van Merkesteyn (1995)
Wong
Woo
Young
Marx (1999a)
Marx (1999b)
Annane (2004)
Delanian et al. (2005)
Delanian et al. (2011)
McLeod et al. (2012)
Kahenasa et al. (2012)
Robard et al. (2014)
Lyons et al. (2014)
D'Souza et al. (2014)
Hayashi et al. (2015)
Bohn et al. (2016)
Patel et al. (2016)
Total artigos primários = 182