

UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL – UNISC
CURSO DE ODONTOLOGIA

Amanda Olga Müller

**ESTUDO DE FATORES DE RISCO PARA OSTEORRADIONECROSE DE
MANDÍBULA E MAXILA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: CASO-CONTROLE**

Santa Cruz do Sul

2020

Amanda Olga Müller

**ESTUDO DE FATORES DE RISCO PARA OSTEORRADIONECCROSE DE
MANDÍBULA E MAXILA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: CASO-CONTROLE**

Artigo Científico apresentado à disciplina de Seminário de Conclusão de Curso do Curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Leo Kraether Neto

Coorientador: Me. Fábio Muradás Girardi

Santa Cruz do Sul

2020

Amanda Olga Müller

**ESTUDO DE FATORES DE RISCO PARA OSTEORRADIONECROSE DE
MANDÍBULA E MAXILA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO: CASO-CONTROLE**

Este trabalho foi submetido à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia; Área de concentração em Ciências Biológicas; Linha de pesquisa retrospectiva, Universidade de Santa Cruz do Sul -UNISC, como requisito para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Dr. Leo Kraether Neto

Professor Orientador - UNISC

Me. Fábio Muradás Girardi

Professor Coorientador - HAN

Me. Athos Rogério Schulze

Professor examinador - UNISC

Dr. José Luiz Piazza

Professor examinador - UNISC

Santa Cruz do Sul

2020

À minha família, a base de tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e ao meu coorientador, Leo e Fábio, os quais me deram todo o apoio e suporte necessário durante o percurso desta Pesquisa. Além do incentivo, acreditaram em mim e no meu potencial para que eu pudesse conduzir esta da melhor forma possível; ao Hospital Ana Nery que compartilhou desta pesquisa; aos meus queridos colegas que considero verdadeiros irmãos que ganhei na faculdade, que estiveram sempre ao meu lado, apoiando este momento tão importante; a todos os amigos do coração; à minha família, a qual tornou a realização deste sonho possível; aos meus dentistas, Rosa e Zeca, que me fizeram ser cada vez mais apaixonada pela profissão que escolhi; a todos os funcionários do Bloco 32, que me ouviram chorar as pitangas, me aconselharam e riram comigo; a minha psicóloga, que me ajudou a ter sanidade mental, a pensar como uma mulher adulta, empoderada e independente que sou; a todos os professores que tive durante esta minha caminhada na Graduação.

Com certeza, depois de cinco longos anos, estou saindo uma pessoa muito diferente da qual entrei. Lembro do meu primeiro dia de aula como se fossem ontem, era tudo novo, pessoas novas, rotina nova. Com certeza não foram anos fáceis. Noites mal dormidas, algumas sem dormir, crises de ansiedade. Alguns obstáculos que tive que passar para crescer, amadurecer, saber lidar com meus problemas e saber resolve-los também. Tudo o que passei fez ser quem eu sou hoje, nada foi em vão, por mais difícil que poderia ter sido no momento. E hoje, sou orgulhosa de quem me tornei, sou feliz pelas escolhas que fiz e pelo rumo que tomei. Apenas uma palavra consegue descrever tudo o que sinto: Gratidão!

Relógio

"As coisas são

As coisas vêm

As coisas vão

As coisas vão e vêm

As horas

Vão e vêm

Não em vão"

(Oswald de Andrade, 1890)

RESUMO

Introdução: A osteorradionecrose de mandíbula e maxila é uma das possíveis complicações tardias do tratamento radioterápico em cabeça e pescoço. Consiste na diminuição da luz dos vasos sanguíneos, redução de fluxo e consequente processo fibroatrófico e necrótico do osso. Diversos fatores de risco já foram levantados na literatura, com alguns resultados conflitantes.

Objetivos: Avaliar os fatores de risco relacionados a osteorradionecrose em pacientes atendidos em um hospital de referência em tratamento oncológico pelo SUS. **Metodologia:** Estudo retrospectivo do tipo caso controle de amostras não pareadas. Um total de 66 pacientes, 19 casos e 47 controles, com câncer de cabeça e pescoço que se submeteram a radioterapia no COI do HAN, com dose mínima de 60Gy, com incidência sobre ossos mandibular e maxilar e tempo mínimo de seguimento de 60 meses foram investigados. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 58,3 anos, sendo o sexo masculino o mais afetado (83,3%). O osso mais acometido foi a mandíbula (89,5%), com tempo médio para o desenvolvimento da patologia de 40,1 meses. A maioria dos pacientes da amostra foi tratada com RT-2D (n=49, 74,2%), com dose média total de radiação foi de 60 Gy. Dos 19 pacientes que tiveram ORN, 63,1% foram tratados com mandibulectomia, sendo os demais tratados com debridamento associados antibioticoterapia e protocolo PENTOCLO. Após o período médio de seguimento pós-RT de 80,5 meses, 51 (77,3%) se encontravam vivos durante a pesquisa e 15 (22,7%) foram a óbito. A prevalência de câncer de boca e orofaringe foi significativamente maior no grupo caso em relação ao grupo controle (p=0,0045). Ademais, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao sexo, idade, cor, histologia, modalidade da radioterapia, hábito tabágico durante o seguimento, etilismo, extrações dentárias, mortalidade global e dose total de radioterapia (p>0,05). **Conclusão:** Câncer primário de boca e orofaringe foram os únicos fatores de risco identificados para ORN na nossa amostra.

Palavras-chave: Fatores de risco. Osteorradionecrose. Mandíbula. Maxila. Radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Osteoradionecrosis of the mandible and maxilla is one of the possible late complications of radiotherapy treatment in the head and neck. It consists of decreasing the lumen of the blood vessels, reducing the flow and the consequent fibroatrophic and necrotic process of the bone. Several risk factors have already been raised in the literature, with some conflicting results. **Objectives:** To evaluate risk factors related to osteoradionecrosis in patients seen at a referral hospital for cancer treatment by SUS. **Methodology:** Retrospective case-control study of unpaired samples. A total of 66 patients, 19 cases and 47 controls, with head and neck cancer, who underwent radiotherapy at the COI in HAN, with a minimum dose of 60 Gy, with an incidence on mandibular and maxillary bones and a minimum follow-up time of 60 months were investigated. **Results:** The average age of patients was 58.3 years, with males being the most affected (83.3%). The most affected bone was the mandible (89.5%), with an average time for the development of the pathology of 40.1 months. Most patients in the sample were treated with RT-2D (n = 49, 74.2%), with a mean total radiation dose of 60 Gy. 63.1% of the 19 patients who had ORN were treated with mandibulectomy, with the rest being treated with debridement associated with antibiotic therapy and the PENTOCLO protocol. After the average post-RT follow-up period of 80.5 months, 51 (77.3%) were alive during the survey and 15 (22.7%) died. The prevalence of oral and oropharyngeal cancer was significantly higher in the case group, compared to the control group ($p = 0.0045$). Furthermore, we did not obtain statistically significant differences between the groups regarding gender, age, color, histology, radiotherapy modality, smoking during follow-up, alcohol consumption, tooth extractions, overall mortality, and total radiotherapy dose ($p > 0.05$). **Conclusion:** Dental extractions are not fundamental to the osteoradionecrosis process. Primary cancer of the mouth and oropharynx were the only risk factors identified for ORN in our sample.

Keywords: Risk factors. Osteoradionecrosis. Mandible. Maxilla. Radiotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Carcinoma
CEC	Carcinoma Espino Celular
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
COI	Centro de Oncologia Integrado
Gy	Gray
HAN	Hospital Ana Nery
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
ORN	Osteorradionecrose
RT	Radioterapia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCS	Termo de Confidencialidade e Sigilo
TRM	Trigono Retro Molar
UNISC	Universidade de Santa Cruz do Sul
QT	Quimioterapia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	12
2.1	População estudada.....	12
2.2	Coleta de dados.....	12
2.3	Análise estatística.....	13
3	RESULTADOS.....	14
4	DISCUSSÃO.....	15
5	CONCLUSÃO.....	17
	REFERÊNCIAS.....	18
	APÊNDICES	
	APÊNDICE A – Características dos pacientes (n=66).....	20

1 INTRODUÇÃO

A osteoradionecrose (ORN) é caracterizada pela falta de suprimento sanguíneo do tecido, causando hipóxia e processo fibroatrófico, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que se submetem à RT (radioterapia) (Moon et al., 2017). É uma complicação nociva que acomete os maxilares, mais comumente afetando a mandíbula, caracterizando-se por osso exposto que não cicatriza, inflamação, fratura, ulcerações e necrose da mucosa (Chronopoulos et al., 2015).

A ORN pode ser classificada em três graus distintos. Segundo Notani et al. (2003), estes variam de acordo com a extensão da patologia, desde o seu confinamento ao osso (Grau I), limitada ao osso acima do canal alveolar inferior (Grau II), até o envolvimento da mandíbula abaixo do canal alveolar inferior com fístula e fratura patológica (Grau III). O tratamento é elegido conservador ou radical conforme a sua classificação (Notani et al., 2003).

Múltiplos fatores de risco já foram associados com o desenvolvimento desta patologia, tais como: fatores relacionados ao tumor (localização, tamanho, estadiamento do câncer), ao tratamento (dosagem de RT, técnica utilizada, volume de osso exposto e irradiação) e ao paciente (sexo, idade, histórico de tabagismo, etilismo, extrações dentárias, comorbidades e condição de higiene oral) (Gevorgyan et al., 2013; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017). Apesar das técnicas de RT terem evoluído nos últimos anos, a ORN ainda persiste como um dos mais importantes efeitos adversos de longo prazo após a finalização do tratamento (Moon et al., 2017, Renda et al., 2019; Aarup-Kristensen et al., 2019). Embora as taxas de prevalência na era moderna com IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada) possam ser inferiores a 5% (Freitas et al., 2011; Aarup-Kristensen et al., 2019), uma nova avaliação sobre fatores de risco pode contribuir com novas informações sobre a sua etiologia (Kuhnt et al., 2016).

De forma geral, a faixa etária média acometida por ORN é de pacientes entre a quinta e sexta década de vida, sendo o sexo masculino atingido em cerca 80% dos casos (Owosho et al., 2017; Sathasivam, Davies & Boyd, 2017; Moon et al., 2017), dado atribuído ao maior consumo relativo de nicotina. O tabagismo ativo é identificado como um fator de risco significativo para ORN (Caparrotti et al., 2017; Pereira et al., 2018), tornando os pacientes mais propensos a maior gravidade da doença (11%) quando comparados a fumantes não ativos (3,4%) (Chronopoulos et al., 2015; Kuhnt et al., 2016; Moon et al., 2017). Alguns estudos retrospectivos demonstraram que o tabagismo persistente após o fim da RT não somente aumenta o risco de ORN, como também aumenta o potencial de gravidade da patologia (Owosho et al., 2017; Sathasivam, Davies & Boyd, 2017; Chronopoulos et al., 2015).

O conhecimento acerca da ORN de mandíbula e maxila é praticamente todo advindo de séries de casos e coortes retrospectivas, com períodos de seguimento nem sempre adequados. Nosso objetivo foi conduzir um estudo caso-controle para identificar fatores de risco ORN de mandíbula e maxila em pacientes tratados com RT, um modelo estatístico pobremente explorado nesse contexto.

2 METODOLOGIA

2.1 População estudada

A população estudada foi composta por pacientes que apresentavam câncer de cabeça e pescoço cadastrados no Centro de Oncologia Integrado (COI) do Hospital Ana Nery (HAN). O Hospital é referência em tratamento oncológico no município de Santa Cruz do Sul (RS) e região, abrangendo municípios do Vale do Rio Pardo e outras cidades próximas. A busca pelos casos (doentes com ORN) foi realizada através do sistema informatizado da instituição, com a busca pela Classificação Estatística Internacional de Doenças (CIDs – M87 e suas variantes), em um intervalo de tempo entre 2010 a 2020; através da revisão da totalidade dos laudos anatomopatológicos dos cirurgiões do serviço entre os anos 2010 e 2020; através dos controles de cirurgias realizadas pelo serviço, realizado de forma contínua desde janeiro de 2017; através dos controles pessoais de cada um dos cirurgiões do serviço; e através do controle de consultas ambulatoriais do SUS-COI realizadas de forma contínua desde janeiro de 2019. A busca pelos controles foi realizada através do sistema informatizado da instituição, com a busca pelos CIDs C01-14 e C77.0, em um intervalo de tempo entre janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

Foram excluídos pacientes que não realizaram radioterapia; pacientes que realizaram radioterapia com dose total inferior a 60 Gy (Gray); pacientes que realizaram radioterapia sem incidência em mandíbula ou maxila; pacientes com óbito ou perda de seguimento antes de completar 60 meses de acompanhamento pós-radioterapia; pacientes submetidos a radioterapia com feixe de elétrons; pacientes que eventualmente vieram a ser identificados com ORN (transferidos para o grupo caso). Foi inserido no grupo controle a totalidade consecutiva do grupo que preenchesse os critérios de inclusão e não preenchesse os critérios de exclusão.

Foram avaliados idade, sexo, localização do tumor primário, dose final da radioterapia (com cálculo de dose/volume quando utilizada técnica 3D), histórico de tabagismo (antes, durante e após a RT), modalidade de tratamento empregado, histórico de etilismo, doenças de base associadas, histórico de extrações dentárias pré-radioterapia e pós radioterapia, terapias e desfechos.

2.2 Coleta de dados

Previamente a busca e coleta de dados dos pacientes do presente estudo, o projeto teve parecer favorável pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do

Sul (UNISC). Todos os dados foram mantidos em sigilo pelos pesquisadores, visto não ter coleta de dados de forma prospectiva e ausência de qualquer intervenção, não foi aplicado o Termo de Consentimento Livre Informado (TCLE), apenas o Termo de Confidencialidade e Sigilo (TCS) assinado pelo pesquisador principal.

2.3 Análise estatística

Utilizamos as planilhas do Excel Office, na versão de 2016, para registrar e organizar todos os dados obtidos, além de fazer comparações preliminares. A análise descritiva foi utilizada para sumarizar todos os dados obtidos. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, e as com distribuição não-normal foram expressas em mediana, com valor mínimo e valor máximo. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Utilizamos o Teste de Fisher para a comparação das variáveis categóricas. Foi utilizado também o programa de software SPDD versão 20.0 (SPCC Inc., Chicago, IL), para análise estatística. Todos os testes com nível de significância de 5%. Os dados foram apresentados em forma de tabela, e servirão de banco de dados para o seguimento de pesquisas futuras que envolvam os mesmos pacientes deste presente estudo.

3 RESULTADOS

As características dos 66 pacientes dos grupos caso (n= 19, 28,8%) e controle (n=47, 71,6%) estão representadas no Apêndice A. O estudo retrospectivo com amostras não pareadas teve relação de 1 paciente com ORN para 2,5 pacientes que não apresentavam a patologia. O tempo médio para o desenvolvimento da patologia foi de 40,1 meses (4,4 - 127,1). O osso mais acometido foi a mandíbula (89,5%), a qual recebeu radiação em 100% dos casos. A maxila por outro lado foi envolvida em apenas dois pacientes (10,5%), mesmo tendo sido incluída no tratamento em 89,5% dos casos. A maior parte dos pacientes do estudo eram do sexo masculino (n= 55, 83,3%) e caucasianos (n=60, 90,1%). A média de faixa etária foi de 58,3 anos (variação de 34,5 a 80 anos).

A localização mais comum do câncer foi a boca (n=22, 33,3%), seguida pela orofaringe (n=19, 28,8%). A histologia predominante foi de CEC (Carcinoma de Espino Celular) (n=59, 89,4%). A maior parte dos pacientes permaneceu com tabagismo ativo após a RT (39 pacientes - 59,1% da amostra). Mais da metade da amostra interrompeu o etilismo (n=43, 65,2%) antes de começar o RT. A maior parte dos doentes não realizou exodontias (n=28, 42,4%). Daqueles que realizaram, a maioria foi realizada após a RT (n=25, 37,9%). A média de tempo de seguimento dos pacientes pós-radioterapia foi de 80,5 meses (23,2-172,3). A maioria dos pacientes da amostra foi tratada com RT-2D (n=49, 74,2%). A dose média total de radiação foi de 60 Gy (variação de 60 Gy a 71 Gy). Dos 19 pacientes que tiveram ORN, 63,1% foram tratados com mandibulectomia, sendo os demais tratados com debridamento associados antibioticoterapia e protocolo PENTOCLO, que incluiu Pentofixilina, Tocoferol e Clodronato. Após o período de seguimento, 51 (77,3%) se encontravam vivos durante a pesquisa e 15 (22,7%) foram a óbito.

A prevalência de câncer de boca e orofaringe foi significativamente maior no grupo caso em relação ao grupo controle (p=0,0045). Ademais, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao sexo, idade, cor, histologia, modalidade da radioterapia, hábito tabágico durante o seguimento, etilismo, extrações dentárias, mortalidade global e dose total de radioterapia (p>0,05).

4 DISCUSSÃO

Estudos recentes encontraram baixo risco de ORN (5%) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que se submeteram a RT (Aarup-Kristensen et al., 2019; Caparrotti et al., 2017; Moon et al., 2017; MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group, 2017; Acharya, Pai & Acharya, 2020), com variação de tempo para a ocorrência de ORN entre 0,52 a 192 meses (Caparrotti et al., 2017; Moon et al., 2017; MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group, 2017; Owosho et al., 2017; Manzano, Santaella, Oliveira, Rubira & Santos, 2019; Aarup-Kristensen et al., 2019; Iqbal & Kyzas, 2020). Em nosso estudo a média de tempo para o desenvolvimento da doença foi de 40,1 meses. O osso mais acometido pela ORN foi a mandíbula, sendo envolvida em 89,5% dos casos, semelhante aos estudos de Nadella, Kodall, Guttikonda & Jonnlagadda (2015) e Manzano et al. (2019), com prevalência em mandíbula de 90% e 80%, respectivamente (Nadella et al., 2015; Manzano et al., 2019). Isto pode ser explicado pela natureza da densidade óssea da mandíbula, que é um tecido mais compacto e mineralizado, de menor suprimento sanguíneo quando comparado a maxila. (Marx, 1983; Pereira et al., 2018).

O sítio tumoral “boca e orofaringe” foi o único fator associado a maior risco de ORN na nossa amostra ($p=0,0045$). Isso pode ser explicado pelo fato de o osso estar adjacente ao local do tumor primário e, conseqüentemente receber altas doses de radiação para essas estruturas, fator determinante para a patologia (Carini et al., 2012; Wang, Liu, Chao, Chen & Hu, 2017; Pereira et al., 2018; Manzano et al., 2019; Acharya, Pai & Acharya, 2020; Dong et al., 2020).

Diferentemente dos estudos de Caparrotti et al. (2017), Moon et al. (2017), Pereira et al. (2018) e Haetcher et al. (2017), não encontramos associação tabagismo persistente pós-RT e maior risco de ORN. O mesmo ocorreu com relação à permanência do etilismo ativo após o tratamento, diferente do observado por outros autores (Chronopolos, 2015; Owosho et al., 2017; Pereira et al., 2018).

Vários estudos encontraram forte relação entre extrações dentárias pós-RT e ORN (Wang et al., 2017; Caparrotti et al., 2017; Kojima et al., 2017; Manzano et al., 2019; Aarup-Kristensen et al., 2019), entretanto não demonstraram um fator obrigatório para o processo. Claramente a extração ou manipulação dentária não é um processo fundamental para ocorrência do processo inflamatório, visto que em 6 casos de ORN da nossa amostra não houve nenhuma história de manipulação oral antes do início do evento da ORN. Apesar de não termos conseguido a informação acerca do estado de dentição e de extrações dentárias em 1 paciente

do grupo caso e 7 pacientes do grupo controle, não identificamos diferenças quanto à dentição entre os grupos.

Mesmo a IMRT tendo superioridade em relação a distribuição de radiação, custo-efetividade e menores efeitos colaterais quando comparado as técnicas 2D e 3D (Gomez, Cahlon, Mechalakos & Lee, 2010; Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2014; Chronopoulos et al., 2015; Moon et al., 2017; Gupta, Kannan, Ghosh-Laskar & Agarwal, 2018; Aarup-Kristensen et al., 2019; Susko, 2020), estudos recentes por Manzano et al. (2019) e Renda et al. (2019), revelaram que a ORN ocorreu independente da modalidade do tratamento, não apresentando diferença significativa na taxa para a doença (Manzano et al., 2019; Renda et al., 2019), como observado no nosso estudo.

Apesar de não termos observado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, a mediana de radiação com doses curativas incidindo sobre o tumor primário no estudo foi de 60,6 Gy, com a média do grupo caso (66,4 Gy) ligeiramente maior que o controle (65,4%), variando 1 Gy. A ORN está associada a altas doses de radiação (Marx, 1983; Carini et al., 2012; MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group, 2017; Caparrotti et al., 2017; Manzano et al., 2019; Iqbal & Kyzas, 2020). Em um estudo caso-controle por Aarup-Kristensen et al. (2019), pacientes diagnosticados com ORN tiveram doses mais altas de RT incidindo sobre o tumor primário quando comparados com o grupo controle (Aarup-Kristensen et al., 2019). A cada 1 Gy na dose de RT, há um aumento de 7% nas chances de desenvolvimento de ORN (Owosho et al., 2017). Apenas 30,3% dos pacientes fizeram RT concomitante com QT (Quimioterapia), sendo este percentual um pouco maior no grupo caso (42,1%) do que no grupo controle (25,5%). Um estudo recente feito por Dong et al. (2020) revelou que a QT em conjunto com RT, além de aumentar o risco de toxicidade tardia, mostrou-se um fator significativo para o surgimento de ORN (Dong et al., 2020).

O grau de ORN avançado requer tratamentos mais invasivos a fim de eliminar o processo necrótico do tecido (Nadella et al., 2015), embora técnicas menos invasivas, como o debridamento e irrigação com clorexidina sejam documentadas (Marx, 1983; Gevorgyan et al., 2013; Nadella et al., 2015). A escolha do tratamento é elegido pela gravidade e extensão da lesão da patologia segundo a sua classificação de Notani et al. (2003). Visto que a nossa amostra foi constituída na sua maioria de paciente em estágios avançados de ORN, o tratamento mais utilizado para os nossos pacientes foi a mandibulectomia.

5 CONCLUSÃO

Sítio primário na boca e orofaringe foi o único fator de risco identificado para ORN, na nossa amostra. Extração dentária pós-RT não foi um evento essencial para o desenvolvimento da patologia, estando ausente em aproximadamente 35% da amostra. Não tivemos caso algum de ORN, em doentes irradiados com doses inferiores a 60 Gy.

REFERÊNCIAS

- Aarup-Kristensen, S., Hansen, C. R., Forner, L., Brink, C., Eriksen, J. G., & J Johansen, J. (2019). Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncologica*, *58*(10), 1373-1377.
- Acharya, S., Pai, K., & Acharya, S. (2020). Risk assessment for osteoradionecrosis of the jaws in patients with head and neck cancer. *Med Pharm Rep.*, *98*(2), 195-199. doi: 10.15386/mpr-1418.
- Caparrotti, F., Huang, S. H., Lu, L., Bratman, S. V., Ringash, J., Bayley, A., ... Hope, A. (2017). Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Wiley Online Library*, *123*(19), 3691-3700. doi: 10.1002/cncr.30803.
- Carini, F., Bucalo, C., Saggese, V., Monai, D., & Porcaro, G. (2012). Case control study to assess the possibility of decrease the risk of osteoradionecrosis in relation to the dose of radiation absorbed by the jaw. *Annali di Stomatologia*, *3*(2), 3-7.
- Chronopoulos, A., Zarra, T., Tröltzsch, M., Mahaini, S., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. *Elsevier: Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *43*(6), 837-846. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.024.
- Dong, Y., Ridge, J. A., Li, T., Lango, M. N., Churilla, T. M., Bauman, J. R., & Galloway, T. J. (2017). Long-term toxicities in 10-year survivors of radiation treatment for head and neck cancer. *Oral Oncology*, *71*, 122-128. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.009.
- Freitas, D. A., Caballero, A. D., Pereira, M. M., Oliveira, S. K. M., Silva, G. P., & Hernández, C. I. V. (2011). Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev. CEFAC*, *13*(6), 1103-1108. doi: 10.0.6.54/S1516-18462011005000071.
- Gevorgyan, A., Wong, K., Poon, I., Blanas, N., Enepekides, D. J., & Higgins, K. M. (2013). Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J. Otolaryngol Head Neck Surg*, *42*(1), 46. doi: 10.1186/1916-0216-42-46.
- Gomez, D., Cahlon, O., Mechalakos, J., & Lee, N. (2010). An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer. *Radiation Oncology*, *5*(74).
- Gupta, T., Kannan, S., Ghosh-laskar, S., & Agarwal, J. (2018). Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *Plos One*, *13*(7). doi: 10.1371/journal.pone.0200137.
- Iqbal, Z. & Kyzas, P. (2020). Analysis of the critical dose of radiation therapy in the incidence of Osteoradionecrosis in head and neck cancer patients: a case series. *BDJ Open.*, *6*(1). doi: 10.1038/s41405-020-00044-3.
- Kojima, Y., Yanamoto, S., Umeda, M., Kawashita, Y., Saito, I., Hasegawa, T., ... Iwai, H. (2017). Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, *124*(2), 139-145. doi: 10.1016/j.oooo.2017.04.012.

- Kuhnt, T., Stang, A., Wienke, A., Vordermark, D., Schweyen, R., & Hey, J. (2016). Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncology, 11*(1), 101. doi: 10.1186/s13014-016-0679-6.
- Manzano, B., Santaella, N. G., Oliveira, M. A., Rubira, C. M. F., & Santos, P. S. da S. (2019). Retrospective study of osteoradionecrosis in the jaws of patients with head and neck cancer. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac Surg., 45*(1), 21-28. doi: 10.5125/jkaoms.2019.45.1.21.
- Marx, R. (1983). Osteoradionecrosis: A New Concept of Its Pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 41*(5), 283-288. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
- MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. (2017). Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol., 124*(2), 232–239. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.026.
- Moon, D. H., Moon, S. H., Wang, K., Weissler, M. C., Hackman, T. G., Zanation, A., ... Chera, B. S. (2017). Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Elsevier: Oral Oncology, 72*, 98-103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.014.
- Nadella, K., Kodall, R., Guttikonda, L., & Jonnlagadda, A. (2015). Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *J. Maxillofac. Oral Surg., 14*(4), 891-901. doi: 10.1007/s12663-015-0762-9.
- Notani, K., Yamazaki, Y., Kitada, H., Sakakibara, N., Fukuda, H., Omori, K., & Nakamura, M. (2003). Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Wiley Periodics: Head & Neck, 25*(3), 181-186. doi: 10.1002/hed.10171.
- Owosho, A. A., Tsai, C. J., Lee, R. S., Freymiller, H., Kadempour, A., Varthis, S., ... Estilo, C. L. (2017). The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncology, 64*, 44-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.015.
- Pereira, I. F., Firmino, R. T., Meira, H. C., Vasconcelos, B. C. do E., Noronha, V. R. A. de S., & Santos, V. R. (2018). Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study. *Journal section: Oral Medicine and Pathology, 23*(6), 633-638. doi: 10.4317/medoral.22310.
- Renda, L., Tsai, T., Huang, J., Ito, R., Hsieh, W., Kao, H., ... Chang, K. (2019). A Nomogram to Predict Osteoradionecrosis in Oral Cancer After Marginal Mandibulectomy and Radiotherapy. *The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, 130*(1), 101-107. doi: 10.1002/lary.27870.
- Sathasivam, H., Davies, G., & Boyd, N. (2017). Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head & Neck, 40*(1), 46-54. doi: 10.1002/hed.24907.
- Sociedade Brasileira de Radioterapia. (2014). *Tratamento de tumores da cabeça e pescoço com radioterapia de intensidade modulada*. São Paulo: SBRT.
- Wang, T., Liu, C., Chao, T., Chen, T., & Hu, Y. (2017). Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head and Neck, 39*(7), 1313-1321. doi: 10.1002/hed.24761.

APÊNDICE A – Características dos pacientes (n=66)

		casos		controles		Total		valor p
		N=19	%	N=47	%	N=66	%	
Sexo	Feminino	4	21,1	7	14,9	11	16,7	0.7163
	Masculino	15	78,9	40	85,1	55	83,3	
Cor	Branco	17	89,5	43	91,5	60	90,9	1.000
	Negro	2	10,5	4	8,5	6	9,1	
Sítio primário tumoral	Hipofaringe	2	10,5	6	12,8	8	12,1	0.0045*
	Orofaringe	5	26,3	14	29,8	19	28,8	
	Boca	12	63,2	10	21,3	22	33,3	
	Primário oculto	0	0,0	8	17,0	8	12,1	
	Laringe	0	0,0	5	10,6	5	7,6	
	Pele	0	0,0	2	4,3	2	3,0	
	Nasofaringe	0	0,0	1	2,1	1	1,5	
	Parótida	0	0,0	1	2,1	1	1,5	
Histologia	CEC	17	89,5	42	89,4	59	89,4	1.000**
	AdenoCA	1	5,3	0	0,0	1	1,5	
	CA adenóide cístico	1	5,3	2	4,3	3	4,5	
	CA neuroendócrino	0	0,0	1	2,1	1	1,5	
	CA ex-adenoma pleomórfico	0	0,0	1	2,1	1	1,5	
	CA de células claras	0	0,0	1	2,1	1	1,5	
Modalidade da RT	2D	13	68,4	36	76,6	49	74,2	1.000
	3D/IMRT	4	21,1	11	23,4	15	22,7	
	missing	2	10,5	0	0,0	2	3,0	
Tabagismo	ausente	2	10,5	7	14,9	9	13,6	0.8724
	parou antes da RT	5	26,3	13	27,7	18	27,3	
	ativo pós-RT	12	63,2	27	57,4	39	59,1	
Alcoolismo	ausente	4	21,1	10	21,3	14	21,2	0.9477
	parou antes da RT	12	63,2	31	66,0	43	65,2	
	ativo pós-RT	3	15,8	6	12,8	9	13,6	
Dentição	Sem exodontias	6	31,6	22	46,8	28	42,4	0.1777
	exodontias pré-RT	1	5,3	4	8,5	5	7,6	
	exodontias pós-RT	11	57,9	14	29,8	25	37,9	
	missing	1	5,3	7	14,9	8	12,1	
Desfecho	vivo	14	73,7	37	78,7	51	77,3	0.7484
	óbito	5	26,3	10	21,3	15	22,7	
Idade		Média(DP)		Média(DP)		Média(DP)		valor p
		54,8 (8,89)		60 (8,97)		58 (9,15)		
Dose total de radiação		Mediana (Min-Max)		Mediana (Min-Max)		Mediana (Min-Max)		valor p
		66,4 (60 Gy - 70 Gy)		65,4 Gy (60 Gy - 71 Gy)		60,6 Gy (60 Gy - 71 Gy)		

Legenda: CEC: carcinoma epidermóide; adenoCA: adenocarcinoma; CA: carcinoma; IMRT: radioterapia com intensidade modulada; *boca + orofaringe versus demais sítios; ** CEC versus demais histologias; missing: dado não encontrado; RT: radioterapia; DP: Desvio padrão; Gy: Grays.