



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



Aspectos microtomográficos de cáries relacionadas à radioterapia – um estudo piloto

Juliane Oliveira Gomes

Piracicaba, 2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



Juliane Oliveira Gomes

Monografia entregue à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, como Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Professor Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Piracicaba, 2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

G585a Gomes, Juliane Oliveira, 1990-
Aspectos microtomográficos de cáries relacionadas à radioterapia - um estudo piloto / Juliane Oliveira Gomes. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Radioterapia. 3. Microtomografia por raio-X. 4. Cárie dentária. I. Santos-Silva, Alan Roger, 1981-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Microtomographic aspects of clinically incipient radiation- related caries

Palavras-chave em inglês:

Head and neck neoplasms

Radiotherapy

X-ray microtomography

Dental caries

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 01-10-2015

Dedicatória

À minha maravilhosa mãe, Célia Maria de Oliveira. A conclusão destas linhas significam o fechamento deste ciclo, e todos os esforços de minha querida mãe que culminaram para que isso fosse possível. Agradeço sobremaneira a toda sua dedicação, esforço, honestidade, e qualidades sem fim que fazem da minha mãe meu maior exemplo para todas as esferas da minha vida e simplesmente a pessoa mais incrível que conheço. Minha gratidão por tudo o que me ensinou, por tudo o que sou e por tudo que conquistei é eterna a minha amada mãe.

Agradecimentos

Agradeço a meus pais, Célia Maria de Oliveira e João Camilo Gomes, por terem me criado com tanto amor e carinho e se esforçado para que eu tivesse uma boa educação e me feito valorizar cada dia na escola, cada dever de casa. Obrigada por terem me apoiado em todo este tempo longe de casa nos últimos 6 anos e entendido esta distancia como algo que me pudesse fazer crescer tanto profissionalmente quanto como pessoa. Obrigada aos meus irmãos, Felipe William de Oliveira e Julia Maria de Oliveira Gomes, por entenderem a distância, por me apoiarem a cada domingo que eu tive que tomar o rumo à Piracicaba. Por serem parte das lembranças mais doces da minha infância e com certeza parte do meu futuro. Ao meu irmão de coração Marcus Silvério, obrigada pelas risadas e pelo ombro sempre amigo.

Agradeço aos meus amigos que sempre me apoiaram nesta caminhada, entenderam cada convite que tive que declinar pelos fins de semana de estudo e por não se esquecerem de mim; obrigada por todos os bons momentos, risadas e apoio quando necessário. Agradeço especialmente à minha amiga Evelin Lourance Venzi Zulin por ter sido uma amiga incrível durante a graduação, por ser tão presente mesmo quando eu estava do outro lado do mundo, por me apoiar nas minhas escolhas, e por ter participado comigo de tantos bons momentos, além de ter me apoiado nos momentos difíceis! Natássia Cristina, Paula Pafetti, Ana Carolina Correia e Anne Caroline, obrigada por serem tão amigas e pacientes, e por estarem comigo nesta reta final.

Alessander Leyendecker Junior, agradeço pela sua companhia amorosa, por me ajudar em tantos momentos, seja academicamente, seja na vida, em qualquer situação. Você me faz querer crescer sempre mais.

Agradeço ao Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas pela minha primeira oportunidade de iniciação científica na patologia e por conseguinte tudo o que aprendi, que foi tão

essencial para que minha experiência de intercâmbio fosse proveitosa. Agradeço ao Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva por me orientar nesse trabalho e por me oferecer a oportunidade de aprender algo diverso, acrescentando à minha experiência na faculdade.

"A persistência é o menor caminho do êxito"

(Charles Chaplin)

Resumo

Objetivos: Analisar os aspectos da desmineralização de cárie relacionada à radioterapia (CR) pelo uso da microtomografia (micro-TC).

Materiais e métodos: Foram analisados 10 dentes diagnosticados com CR em estágios iniciais e 10 dentes com cáries convencionais incipientes (grupo controle); os dois grupos foram analisados comparando dentes análogos em anatomia e superfícies afetadas por cárie usando a técnica da micro-TC Skyscan 1174V2 (50Kv, 1.3 megapixel, Kontich, Belgium). Os dentes foram posicionados numa posição padrão para micro-TC durante a aquisição de imagens (planos coronal, transaxial e sagital). As imagens relacionadas às desmineralizações por cáries foram classificadas de acordo com a profundidade da invasão da cárie usando sua relação com o esmalte dentário, a dentina e a polpa como parâmetros.

Resultados: As amostras afetadas por CR apresentaram desmineralizações mais profundas com maior envolvimento de esmalte dental e dentina. O grupo controle, por sua vez, apresentou lesões com menor envolvimento de esmalte dental e dentina.

Conclusão: Lesões incipientes de CR apresentam características microtomográficas sugestivas de desmineralização avançada quando comparadas às cáries convencionais iniciais.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço, radioterapia, microtomografia por raio-X, cáries relacionadas à radioterapia.

Abstract:

Objectives: To analyze the aspects of the demineralization of radiotherapy-related caries (RC) by the use of microtomography (micro-CT).

Materials and Methods: A group of ten teeth diagnosed with early RC were analyzed as well as ten teeth diagnosed with conventional incipient caries (control group). Both groups (RC and control) were matched by caries affected surfaces and teeth anatomic groups and further compared by using micro-CT Skyscan 1174V2 (50Kv, 1.3 megapixel, Kontich, Belgium). All teeth were positioned in standard position for micro CT in order to acquire the images (coronal, transaxial and sagittal sections). The lesions were classified according to their deepness of the invasion of the caries and its relation with the dental enamel, dentine and pulp.

Results: The samples affected by RC presented more aggressive and deep demineralizations when compared to the control group, with more involvement of dental enamel and dentine.

Conclusions: Incipient lesions of RC have shown a more aggressive microtomographic pattern of demineralization when compared to early conventional caries.

Keywords: Head and neck neoplasms, radiotherapy, micro CT, radiation related caries.

Sumário

1. Introdução.....	11
2. Revisão de Literatura.....	12
2.1. Considerações Gerais: Epidemiologia, etiologia e tratamento.....	12
2.2. Radiação no tratamento do câncer de cabeça e pescoço.....	13
2.3. Efeitos colaterais (toxicidades) da radiação.....	14
2.4 Cáries relacionadas à radioterapia.....	15
3. Proposição.....	16
3.1. Objetivos Gerais.....	16
3.2. Objetivos específicos.....	16
4. Materiais e métodos.....	17
4.1. Pacientes.....	17
4.2. Avaliação das amostras.....	20
5. Resultados.....	21
6. Discussão.....	25
7. Conclusão.....	28
8. Referências.....	30

1.Introdução

Anualmente, aproximadamente 400.000 casos de câncer oral são diagnosticados no mundo, sendo que a maior parte destes casos serão tratados pela combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Esta combinação terapêutica tem sido eficaz ao aumentar a expectativa de vida destes pacientes durante a última década. Entretanto, as toxicidades orais induzidas pela radiação, como xerostomia, infecções orais, trismo, CR e osteorradionecrose podem afetar estes pacientes causando eventualmente perda da função mastigatória e consequentemente um grande impacto na qualidade de vida (WALKER et al., 2011).

Aproximadamente 25% dos pacientes tratados de câncer oral por radioterapia desenvolvem CR (HONG et al., 2010), que é um tipo de cárie rampante que evolui rapidamente e destrói um grande número de dentes simultaneamente. Partindo de uma perspectiva clínica, CRs muitas vezes começam na superfície vestibular das áreas cervicais dos dentes e causam desgaste difuso das superfícies incisais e oclusais, gerando friabilidade aumentada do esmalte, delaminação do esmalte, o que finalmente causa amputação da coroa e amplo processo de destruição da dentição (SPRINGER et al., 2005). O conhecimento atual sobre a etiologia das CR é ainda controverso, sendo a hipossalivação considerada o fator etiológico mais significativo (KIELBASSA et al., 2005; SILVA et al., 2009).

O diagnóstico feito de maneira precoce, juntamente com exame sistemático da cavidade oral e tratamento imediato (que pode incluir restaurações e extrações dentárias, se fizerem-se necessárias) são medidas essenciais para manter a saúde bucal e qualidade de vida dos pacientes após radioterapia de cabeça e pescoço (SILVA et al., 2009; BEECH et al., 2014). Neste cenário, o exame radiográfico ainda é o método diagnóstico complementar mais recomendado no diagnóstico da cárie; entretanto, há escassez de informação relacionada às características da CR, assim como do seu padrão de desmineralização (SILVA et al., 2009).

Os equipamentos de microtomografia de raio-x (micro-TC) são sistemas similares aos *scanners* de tomografia computadorizada médicos e fornecem imagens tridimensionais (3D) completas de espécimes que variam de poucos milímetros a poucos centímetros em tamanho, com resolução ao alcance de microns. Nos últimos anos, os micro-TC tem sido usados extensivamente em

pesquisa em odontologia com o aumento do conhecimento desta técnica pelos pesquisadores (DAVIS & WONG, 1996; DE OLIVEIRA MOTA et al., 2013; SWAIN & XUE, 2009). Apesar da potencial contribuição da micro-TC para o estudo das patologias dentais, ainda não há estudos sobre CR baseados nesta técnica. Portanto, este presente estudo apresenta os aspectos microtomográficos das CR incipientes e pretende contribuir para o melhor entendimento da evolução da cárie em pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

2. Revisão de Literatura

2.1. Considerações Gerais: Epidemiologia, etiologia e tratamento

O câncer de cabeça e pescoço é um diagnóstico oncológico que compreende um grupo de tumores malignos de origem epitelial que pode surgir em regiões como a mucosa oral, laringe, faringe, como também a cavidade nasal e seus seios paranasais (ARGIRIS & ENG, 2003); sendo que a maioria destas lesões é classificada microscopicamente como carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço (DUVVURI & MYERS, 2009). No mundo, atualmente cerca de 650.000 novos casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados todo ano. Este é o sexto tipo de câncer mais comum e está associado a aproximadamente 350.000 mortes por ano (PARKIN et al., 2005). A média de idade do diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço é de 60 anos, e estas lesões são predominantemente encontradas em homens, sendo o câncer de laringe o mais comum (RIES et al., 2006).

Os principais fatores associados com o desenvolvimento das lesões são o consumo de álcool e tabaco, e quando de sua combinação, o fator de risco tem seu efeito multiplicado (VINEIS et al., 2004). Há também outros fatores etiológicos que demonstraram ter associação com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, como o HPV (papiloma vírus humano), principalmente os tipos HPV 16 e 18 (D'SOUZA et al., 2007; PELUCCHI et al., 2008) nos tumores de orofaringe.

O reconhecimento precoce das sintomas e sinais destas lesões é um fator muito importante para um rápido diagnóstico; sendo que ainda não existem métodos mais eficientes para diagnóstico além da inspeção oral realizada por profissional

capacitado (SANKARANARAYANAN et al., 2005). A atual abordagem de tratamento dos carcinomas espinocelulares de boca tem relação com seu padrão de expansão local e capacidade de produzir metástases; portanto, atualmente, o principal tratamento é a remoção cirúrgica do tumor primário e das eventuais metástases cervicais, seguida de radioterapia e, menos frequentemente, a quimioterapia (DUVVURI & MYERS, 2009).

Apesar da cirurgia ser o tratamento padrão de escolha para os casos de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, esta abordagem encontra limitações relacionadas geralmente a extensão anatômica do tumor, e a possibilidade de encontrar estruturas vitais como vasos sanguíneos de grande calibre que, lesados, possam trazer riscos a vida do paciente (ARGIRIS et al., 2008). Por tais razões, as condutas adjuvantes prescritas ao tratamentos do câncer de cabeça e pescoço costumam incluir radioterapia, na maioria dos casos (LEFEBVRE, 2006). O tratamento com radioterapia se constitui numa etapa importante do tratamento do câncer de cabeça e pescoço e tem demonstrado propiciar altas taxas de cura quando aplicada em lesões em estágio inicial (DENHAM et al., 2003).

2.2. Radiação no tratamento do câncer de cabeça e pescoço

O tratamento do câncer de cabeça e pescoço está diretamente ligado à radioterapia, que é uma abordagem muito importante e que tem se demonstrado eficaz neste cenário. A radiação exerce seus efeitos sobre as células tumorais danificando seu DNA em uma extensão em que ele não poderá ser reparado pelas células malignas, interrompendo-se assim seu ciclo celular defeituoso e direcionando estas células para a via apoptótica (HUBER & TEREZHALMY, 2003).

Em geral, os pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço receberão doses equivalentes da 2 Gy por dia durante 5 dias por semana, com intervalos aos finais de semana, durante um período de aproximadamente 7 semanas, totalizando 70 Gy (PIGNON et al., 2000).

No entanto, a radioterapia ainda possui o grande desafio de gerar um controle da expansão tumoral sem produzir efeitos tóxicos para os tecidos sadios dos

pacientes, que acabam sendo incluídos na região que será irradiada (THARIAT et al., 2011).

2.3. Efeitos colaterapia (toxicidades) da radiação

Apesar do crescente aprimoramento dos resultados dos tratamentos baseados na radioterapia, que tem se baseado num aumento de dosagem a fim de combater o avanço da doença, também existe um grave aumento na morbidade dos pacientes que sofrem as consequências indesejadas (toxicidades) da radioterapia (FORASTIERE et al., 1999). Na região de cabeça e pescoço os pacientes costumam apresentar efeitos adversos pós-terapia, que podem incluir mucosite, osteorradionecrose, xerostomia, CR e trismo (WALKER et al., 2011).

As toxicidades pós-radiação do tratamento do câncer de cabeça e pescoço consideradas agudas podem ocorrer imediatamente após o início da radioterapia e persistir até 90 dias do final do tratamento (mucosite, hipossalivação e infecções bucais oportunistas são alguns dos exemplos). Efeitos tardios ou crônicos começam tardiamente, geralmente, após a conclusão da radioterapia e podem persistir por toda a vida do pacientes (TROTTI, 2000). Como exemplos de efeitos tardios temos xerostomia, osteorradionecrose e CR (HANCOCK et al., 2003).

Numa recente revisão sistemática da literatura, podemos observar o quadro geral da incidência da mucosite, sua severidade e resultados nos tratamentos dos pacientes submetidos à radioterapia. Ela se apresenta na mucosa oral como úlceras e áreas eritematosas. A gravidade da mucosite interfere substancialmente na capacidade do paciente ingerir alimentos sólidos e deglutir, gera dor grave e diminui efetivamente sua qualidade de vida. Muitas vezes este cenário de disfagia e dor em consequência da mucosite oral faz com que os pacientes precisem de reposição dietética por meio de sondas nasogástricas; isto gera assim uma grande necessidade de cuidado e hospitalização, sendo considerada um dos efeitos colaterais mais agressivos da radioterapia (TROTTI et al., 2003).

A hipossalivação tem início logo após a radioterapia, contudo, é considerada um dos efeitos mais comuns pós-radioterapia por que costuma progredir com o curso da radioterapia com tendência a persistir indefinidamente e tem um impacto

muito grande na vida dos pacientes que são submetidos ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço (KIELBASSA et al., 2006).

A osteorradionecrose, por sua vez, pode se apresentar como um tecido ósseo exposto em região de maxila e mandíbula, necrótico e que não cicatriza espontaneamente, ocorrendo nos pacientes que foram submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Ela ocorre como necrose isquêmica óssea, atingindo osso tanto superficial quanto profundamente. A osteorradionecrose ocorre por que a radiação diminui a vascularização tecidual em que a atividade hipóxica diminui a atividade celular, formação de colágeno, colocando em risco a capacidade de reparo ósseo e cicatrização do tecido mole da mucosa associada (SCHWARTZ et al, 2002).

2.4 Cáries relacionadas à radioterapia

As consequências diretas da radiação ionizante sobre os tecidos como glândulas salivares, mucosa oral e tecido ósseo presentes no campo de radiação também geram danos predominantemente indiretos aos tecidos dentários, gerando a CR (KIELBASSA et al., 2006).

Poucas sessões de radioterapia são suficientes para que a salivação torne-se diminuída e seja apenas 10% do normal. A gravidade e a reversibilidade deste efeito depende do campo de radiação e da dose utilizada no tratamento (ROESINK et al., 2001). As propriedades da saliva sofrem alterações após radioterapia que são decisivas para que a CR ocorra. Estas alterações envolvem sua viscosidade, capacidade tampão da saliva, concentração de íons e também sistemas imunes e não imunes antibacterianos. O pH oral do paciente irradiado costuma ser ácido, caindo de 7 para 5 em poucas semanas após o início da radioterapia, o que torna o ambiente propício para que neste ambiente ocorra desmineralização de esmalte e dentina, intensificado pela baixa capacidade tamponar (KIELBASSA et al., 2006). Foi relatada ainda a hipótese de que a estrutura dental possa ainda sofrer efeitos diretos da radiação, em especial na junção amelodentinária e na polpa dental o que favoreceria o prejuízo na função vascular da polpa e consequentemente hipofunção dos odontoblastos, o que poderia contribuir para o surgimento da CR (SPRINGER et al., 2005).

A CR costuma ser de progressão rápida e os pacientes não relatam dor intensa associada à progressão clínica das lesões. Por conta de sua rápida progressão, os pacientes podem sofrer perda total das coroas dentárias e da dentição (KATAOKA et al., 2012) após poucos meses da conclusão da radioterapia. Os aspectos clínicos da CR demonstram cáries que se iniciam nas regiões cervicais de dentes anteriores e também afetam superfícies atípicas em cáries convencionais como áreas oclusais e incisais. (FRANK et al., 1965; SILVA, 2008). Nas superfícies lisas de esmalte, majoritariamente na cervical dos dentes, a CR se manifesta como pigmentações castanhas a marrons, afetando tanto esmalte como dentina. A localização destas lesões na cervical dos dentes causa impacto na função mecânica dos dentes, o que torna o dente passível de sofrer fraturas e amputação coronal (KIELBASSA, 2004). De acordo com estudos anteriores, não foi possível observar diferenças microscópicas entre os dentes com lesões iniciais de CR de pacientes que sofreram radioterapia comparados com lesões iniciais de dentes com lesões incipientes comuns (SILVA et al., 2009).

3. Proposição

3.1. Objetivos Gerais

Descrever, por meio da micro-TC, os padrões de desmineralização da CR incipiente e, posteriormente, compará-los aos padrões radiográficos de desmineralização de um grupo de dentes afetados por cáries convencionais iniciais.

3.2. Objetivos específicos

I. Analisar e comparar macroscopicamente o padrão das lesões em cáries incipientes causadas por radiação com cáries convencionais

II. Analisar e comparar por meio da micro-TC o padrão de desmineralização de cáries incipientes causadas por radiação e cáries convencionais.

4. Materiais e métodos

4.1. Pacientes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil (protocolo número 191.171). Dez dentes afetados por CR e extraídos devido à doença periodontal em estágio avançado de seis pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes selecionados estavam recebendo tratamento odontológico após se submeter à radioterapia de cabeça e pescoço no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Faculdade de Medicina da USP), quando o diagnóstico de CR foi estabelecido clinicamente (**Figura 1A e Figura 1B**). Os dados dos pacientes foram obtidos para caracterização epidemiológica e clinicopatológica dos pacientes, e informações como gênero, idade, localização do tumor primário, campo da radiação e dose total de radiação direcionada ao tumor, entre outros dados foram incluídos.

Todos os pacientes selecionados para o estudo se submeteram à radioterapia tridimensional conformal 3D em aceleradores lineares 6mV na *Synergy Platform (Elekta AB, Stockholm, Sweden)* com doses de radiação variando de 60 a 70 Gy. O plano radioterápico foi revisado para todos os pacientes para campo de radiação e estimativa da dose total do tumor no software *CMS XiO (Elekta CMS Software, ST. Louis, Missouri) versão 4.60*. Todos os dentes incluídos neste estudo estavam dentro do campo de radiação durante a radioterapia de cabeça e pescoço e foram fixados em solução de formalina neutra tamponada imediatamente após a extração. Dez dentes afetados por cáries convencionais clinicamente incipientes e extraídas de pacientes saudáveis sem história médica relevante (pacientes não submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço ou afetados por hipossalivação), devido à doença periodontal avançada, foram selecionados e incluídos no grupo controle. As amostras de grupo controle e CR foram pareadas considerando a idade dos pacientes, grupo anatômico dental, e superfícies afetadas por cárie.

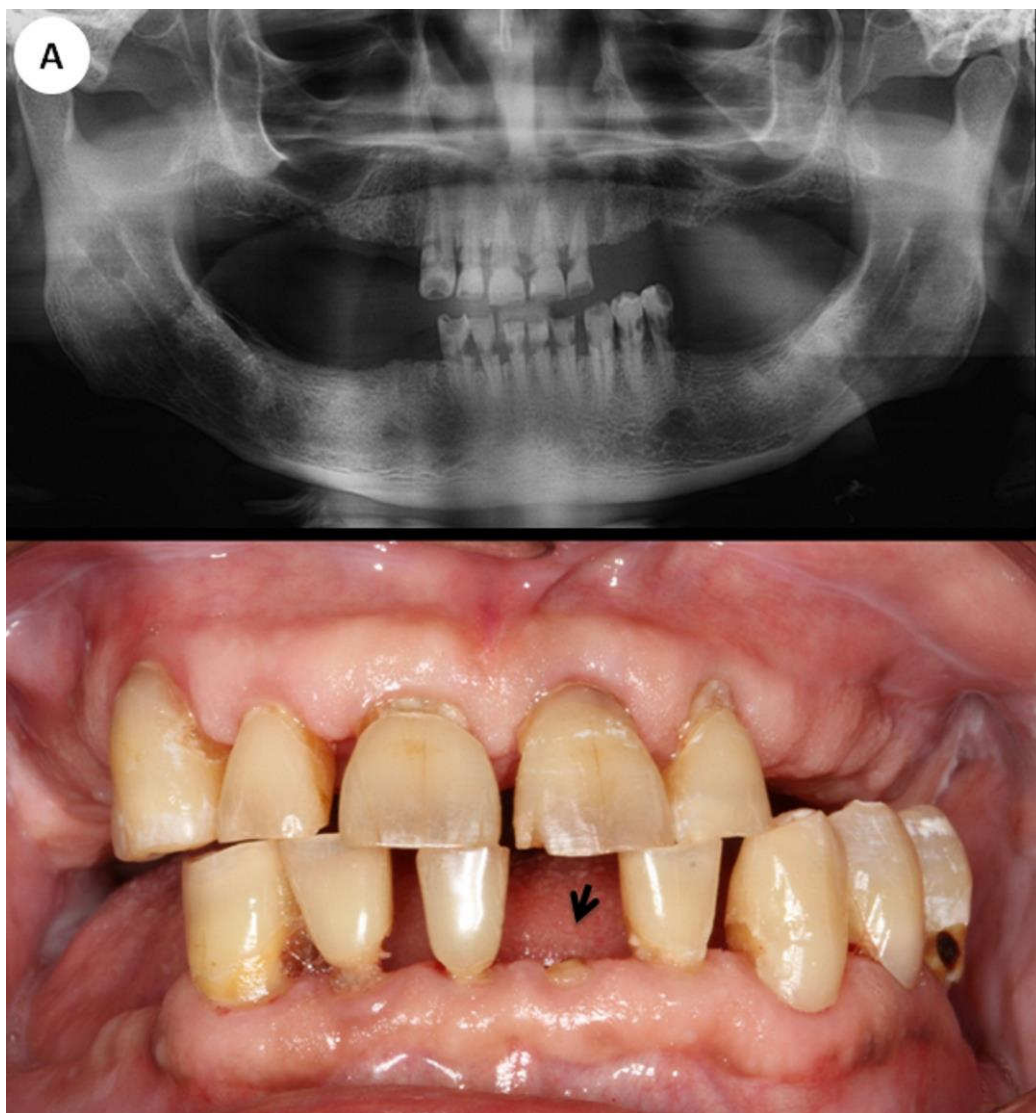


Figura 1.A. Radiografia panorâmica de paciente mostrando múltiplos dentes afetados por avançada CR na cervical. **B.** Aspecto clínico do mesmo paciente mostrado na figura 1.A, demonstrando um aparente caso de CR incipiente. Note amputação coronal do incisivo central esquerdo inferior, apenas alguns dias após a avaliação radiográfica (seta).

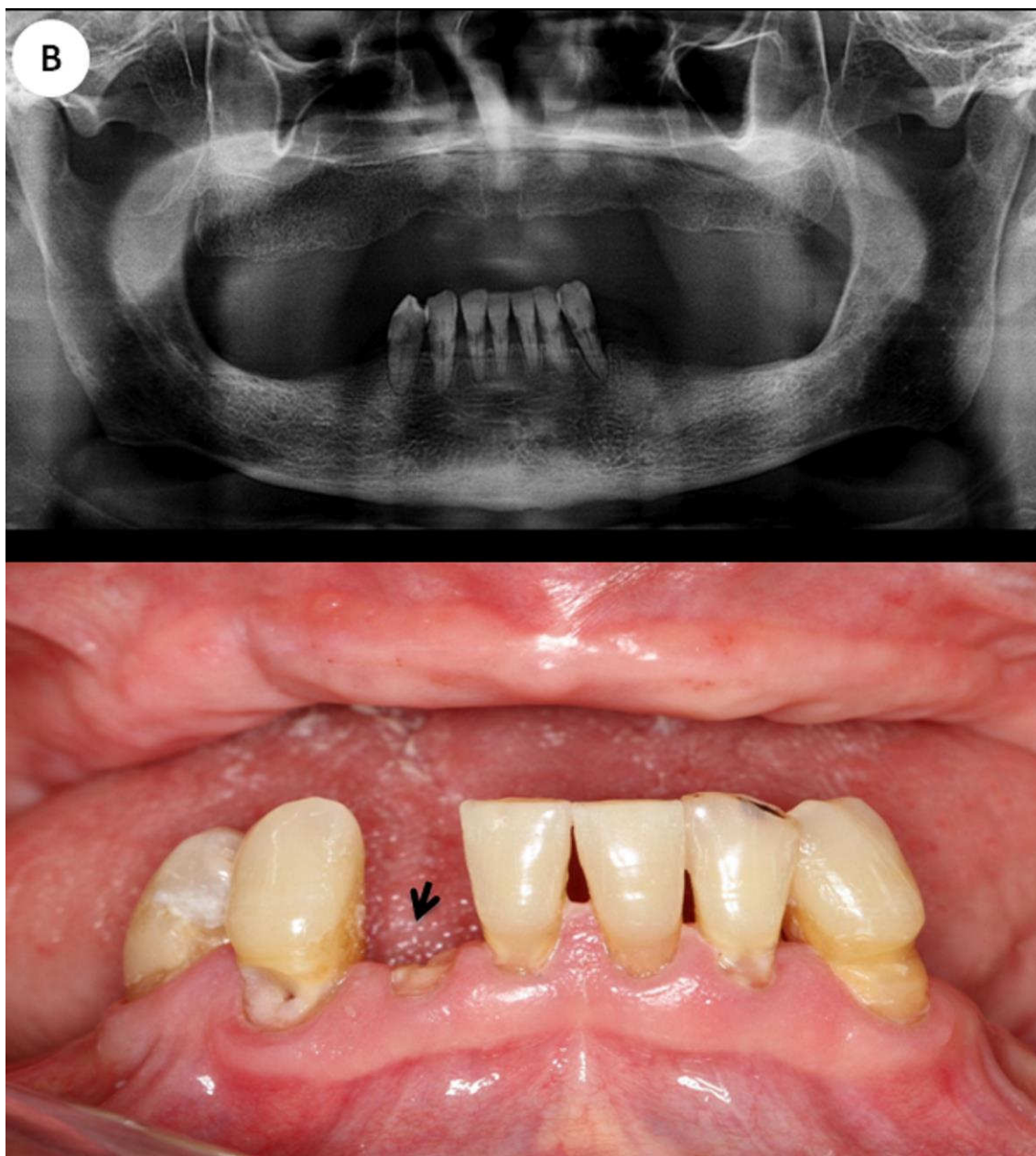


Figura 1.B. Radiografia panorâmica de paciente envolvido neste estudo mostrando todos os dentes da mandíbula afetados por avançada CR. **B.** Visão clínica intraoral do mesmo paciente, retratando um suposto caso de CR incipiente. Note também amputação da coroa dental do incisivo lateral inferior direito, 7 dias após a avaliação radiográfica (seta), exemplificando o comportamento agressivo não evidente clinicamente das Crs.

4.2. Avaliação das amostras

Todos os dentes selecionados foram escaneados por meio de um micro-TC Skyscan 1174 V2 (50Kv, 1.3 megapixel, Kontich, Belgium), no Centro de Microscopia e Imagem da Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Os dentes foram colocados em uma posição padrão para a aquisição das imagens da microtomografia (secções coronal, transaxial e sagitais). As sombras/imagens de transmissão 2D (bidimensional) (Figura 2A e Figura 2B) foram usadas para reconstruir a imagem do dente pelo uso de um algoritmo de reconstrução *cone beam* (NRecon, Version 1.4.2., Skyscan, Kontich, Belgium).

Aproximadamente quinhentos cortes tomográficos foram obtidos a cada plano coronal, sagital e axial. Depois do processo das imagens tomográficas, as estruturas do esmalte, dentina e câmara pulpar foram avaliadas considerando a profundidade de desmineralização numa avaliação cega por um único examinador seguindo o critério descrito por Ekstrand *et al.*, (1997), que foi adaptado para ser usado no exame microtomográfico. Os resultados gerados pela avaliação de micro-TC foram analisados usando métodos estatísticos descritivos, valores absolutos e porcentagem.

Os aspectos clínicos das lesões de cárie nos grupos CR e controle foram determinados macroscopicamente por uma avaliação cega usando o indicador de cáries pós-irradiação previamente validado, descrito por Walker *et al.*, (2008).

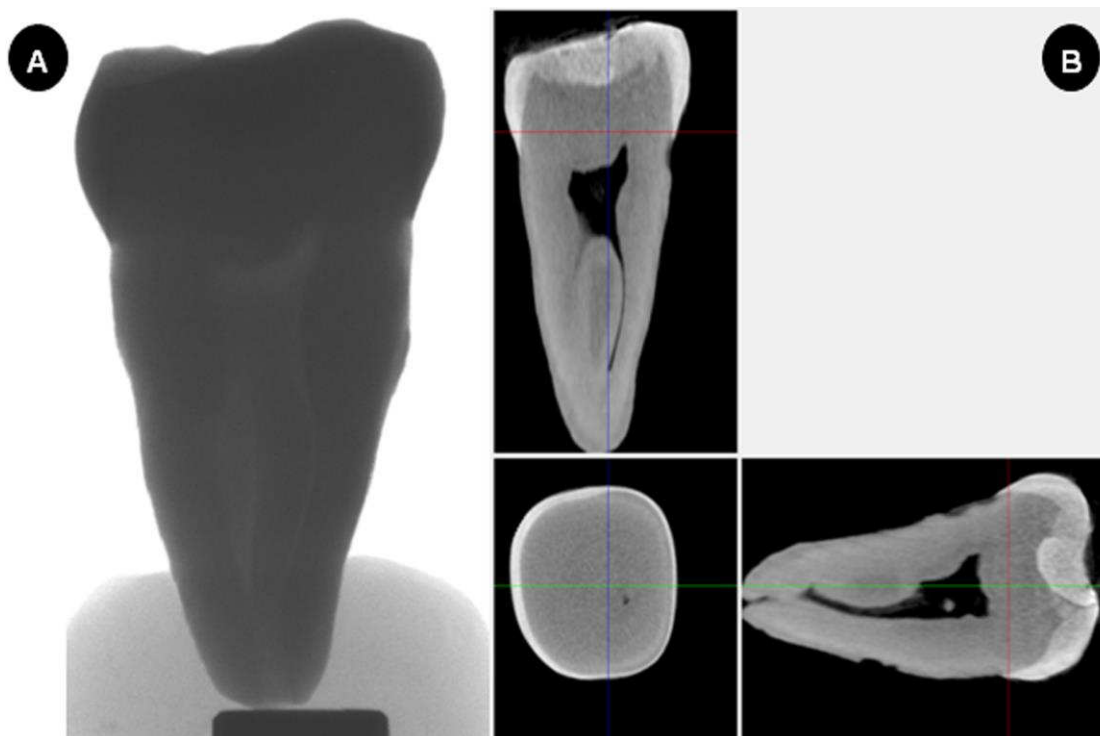


Figura 2. A. Imagem 2D. B. Reconstrução (planos coronal, sagital e transaxial) pelo uso do *software* Nrecon, versão 1.4.2, Skyscan, Kontich, Bélgica.

5. Resultados

As características clinicopatológicas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço envolvidos neste estudo estão apresentadas na **Tabela 1**.

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Tabaco	Álcool	Local	Estágio clínico	Quimio	Dentes	Dose
1	M	61	Sim	Sim	Língua	T2N2M0	Sim	MOL	60 Gy
2	M	65	Sim	Não	Palato	T3N3M0	Sim	C,C	70 Gy
3	M	58	Sim	Sim	Língua	T2N1M0	Não	I,MOL	60 Gy
4	M	52	Não	Não	Orofaringe	T3N2MX	Sim	I,PM	70 Gy
5	F	54	Sim	Sim	Nasofaringe	T4N2MX	Sim	I,MOL	70 Gy
6	F	37	Não	Não	Nasofaringe	T4N3M0	Sim	PM	70 Gy

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço envolvidos neste estudo.

M: Masculino; F: Feminino; Quimio: quimioterapia; MOL: molar; PM: pré-molar; C: Canino; I: incisivo; Dose: Dose total irradiada sobre ao volume tumoral.

Os *scores* obtidos com a avaliação macroscópica para as espécimes de CR de acordo com o índice de cáries pós-irradiação foram: 8 (80%) amostras de CR receberam *score* 3 e apresentaram apenas uma área de perda de estrutura de dente/esmalte focal (>2mm de diâmetro) ou mais de uma área focal de perda de estrutura; perda total de estrutura <1/3 da superfície e 2 (20%) das amostras foram classificadas com *score* 2, apresentando única perda focal de perda de estrutura de dente/esmalte (≤2mm de diâmetro); suas superfícies poderiam apresentar também linhas brancas e/ou manchas marrons. Para o grupo controle, 8 (80%) das espécimes receberam *score* 3 e 2 (20%) das amostras foram classificadas com *score* 2.

De acordo com os critérios usados para o exame radiográfico, 8 (80%) das amostras de CR apresentaram *score* 3, com imagens hipodensas que se estenderam para o terço médio da dentina (Figura 3A) e 2 (20%) das amostras de CR receberam *score* 2 e apresentaram imagens hipodensas que visivelmente envolviam a superfície de esmalte e dentina, mas que se restringia ao 1/3 externo de dentina. Para o grupo controle, 10 amostras (100%) apresentaram *score* 2 com imagens hipodensas visíveis na dentina mas restritas ao terço externo de dentina (Figura 3B).



Figura 3.A Imagens de reconstrução microtomográfica de amostra de CR. Molar afetado por CR apresentando cáries incipientes cervicais macroscopicamente. Cortes de planos coronal, sagital e axial de micro-TC retratando profundas e extensivas hipodensidades (seta) afetando esmalte, dentina profunda e apresentando proximidade com a câmara pulpar.

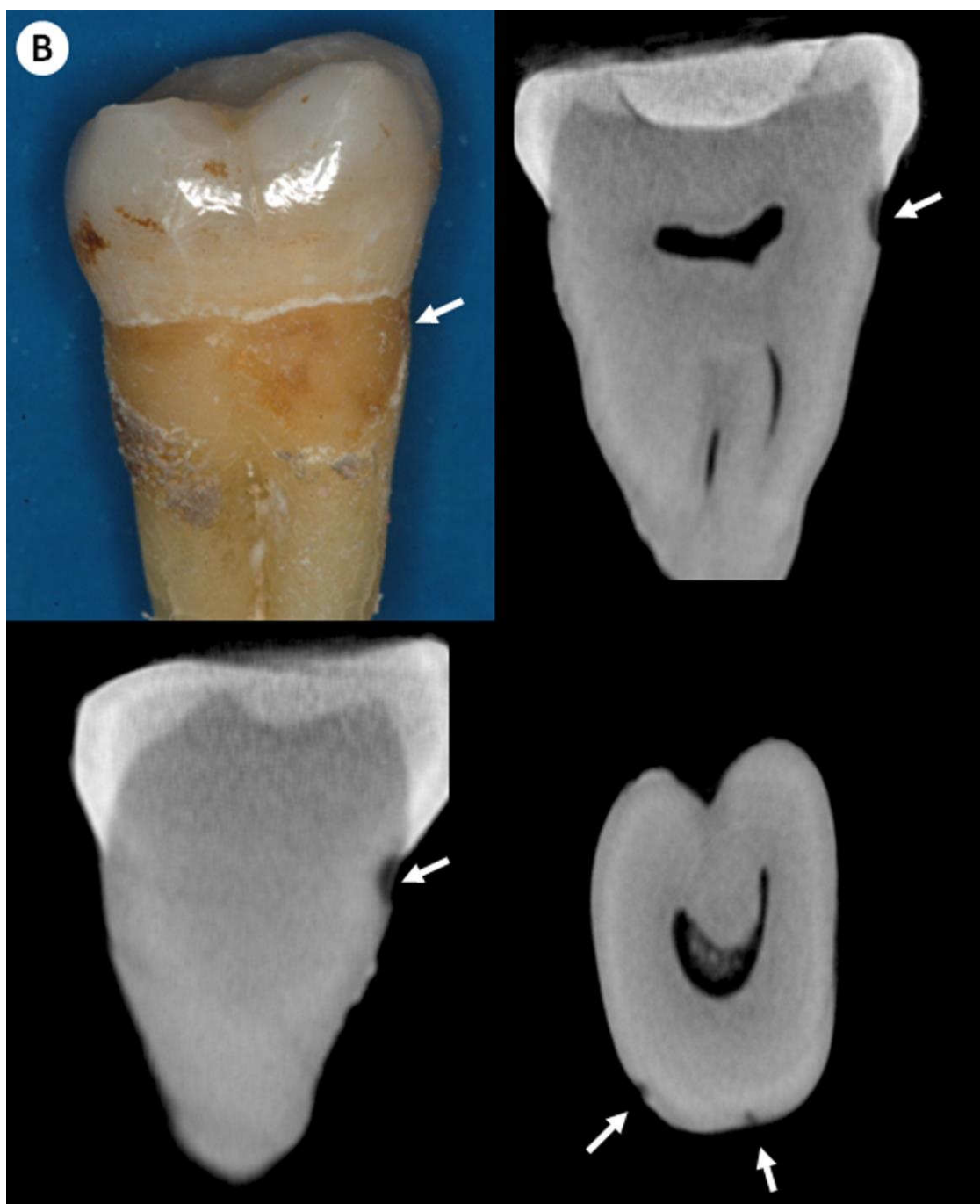


Figura 3B. Imagens de reconstrução microtomográfica de amostra do grupo controle. Amostra de molar controle com cárie cervical incipiente macroscópica. Cortes coronal, sagital e axial de micro-TC apresentaram rasa e discreta imagem de hipodensidade (seta) com envolvimento de esmalte superficial, dentina e área cervical. Cortes coronal, sagital e axial de micro-TC apresentam imagens hipodensas (seta) envolvendo superfície de esmalte até a porção média de dentina.

6. Discussão

Hong et al., (2010) recentemente realizou uma revisão sistemática dos problemas dentais em pacientes com câncer e relatou que aproximadamente 25% dos pacientes que se submetem radioterapia de cabeça e pescoço irão desenvolver CR. Apesar da alta prevalência e relevância na qualidade de vida do paciente com câncer de cabeça e pescoço, a patogênese da CR ainda é desconhecido, com apenas poucas pesquisas focadas num melhor entendimento dos mecanismos clínicos, patológicos, radiográficos e moleculares associados com o aparecimento e progressão de CR (WALKER et al., 2011; VISSINK et al., 2003; LIESHOUT & BOTS, 2014).

O perfil macroscópico das amostras avaliadas neste presente estudo está de acordo com relatos de estudos anteriores sobre os aspectos clínicos das CRs incipientes (SILVA et al., 2009). Amostras de pós radiação apresentaram descolorações marrons difusas afetando superfícies de esmalte não cavitado e cáries incisais. Aparentemente, estes sinais clínicos foram subestimados na literatura desde que, apenas poucos autores consideraram estas manifestações típicas das CR (SILVA et al., 2009; WALKER et al., 2008). Assim, é evidente que descolorações marrons e CR incipientes representam uma importante condição clínica que pode explicar o alto potencial de destruição de CR e que podem levar à amputação das coroas dentais e à completa perda da dentição dentro de curto período de tempo (LIESHOUT et al., 2014; SILVA et al., 2009).

Acerca da análise macroscópica, todas as espécimes de CR mostraram pigmentações marrons difusas afetando as superfícies lisas de esmalte além de áreas de desmineralização incisal e cervical. Macroscopicamente a presença de cavitação não era evidente para todos as amostras de CR; por outro lado, foi possível detectar cavitações rasas em todos as amostras do grupo controle. Apenas alguns poucos estudos anteriores investigaram os parâmetros clínicos e radiográficos de CR (ANNEROTH et al., 1985; HOMMEZ et al., 2012; SILVA et al., 2009). Assim, existe uma grande dificuldade para classificar clinicamente e padronizar o tratamento de CR, que é normalmente subestimada pelos pacientes e clínicos, abrindo espaço para a progressão destas lesões e a destruição da dentição dos pacientes após radioterapia de cabeça e pescoço.

Além do diagnóstico clínico baseado na inspeção visual das superfícies afetadas, que leva em consideração a textura e a coloração das cáries, estudos de imagem - em sua maioria métodos radiográficos - são técnicas importantes para fazer o diagnóstico propício das lesões de cárie, especialmente no caso de lesões incipientes (WENZEL, 1994; WENZEL 2014). O atual estudo demonstrou que micro-TC é um método preciso para identificar cáries que são clinicamente incipientes tanto em CR e cáries convencionais.

Apenas poucos autores descreveram as mudanças radiológicas do dente irradiado. Anneroth et al., (1985) usou microradiografias de secções de 54 dentes irradiados e observou CR nas superfícies oclusais e a produção de dentina secundária. Silva et al., (2009) analisou, usando radiografias periapicais, dentes pós-irradiação e observou radiolucências associadas com áreas afetadas por CR na cervical e incisal. Os autores também detectaram evidências radiográficas de dentina reacionária indicando que dentina irradiada preservou a habilidade de reagir contra a progressão da cárie. Recentemente, Hommez et al., (2012) avaliou um total de 36 pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, muitos deles afetados por CR. Hommez et al., (2012) usou radiografias panorâmicas de mandíbula e identificou uma alta prevalência de periodontia apical em dentes afetados por CR. Assim, se torna evidente que ainda há pouca informação sobre a natureza radiográfica destas pigmentações e CR incipiente, e mais pesquisa sobre o assunto se faz necessária. Isto parece ser o primeiro estudo microtomográfico para avaliar dentes que sofreram radiação e que observa que apesar da aparência clínica de cárie incipiente das CRs, a maioria (80%) das amostras apresentaram desmineralização avançada caracterizada por imagens hipodensas se estendendo até o segundo terço de dentina, o que não foi observado nas cáries convencionais (em que 100% das amostras apresentaram imagens hipodensas restritas ao terço externo da dentina).

Todas as amostras afetadas por CR continham lesões incipientes; todavia, diferentemente do aspecto macroscópico, a maioria destas amostras apresentavam lesões de cavitação muito avançadas do ponto de vista tomográfico. Portanto, parece ser provável que o exame convencional visual pode implicar num diagnóstico falho para CR incipiente, especialmente em termos de potencial agressividade, desde que muitas das CR clinicamente incipientes avaliadas neste estudo foram

provadas serem associadas com padrões subjacentes profundos de desmineralização e proximidade com a câmara pulpar. Estudos de imagem são essenciais ao diagnóstico de cárie, e a informação deve ser avaliada para decidir se a cárie está presente, e que ação deve ser tomada (TRANAEUS et al., 2005; LAI et al., 2014). As avaliações por métodos de imagem como tomografia óptica de coerência (OCT) estão alinhadas com os resultados presentes neste estudo e sugerem que técnicas não destrutivas de imagem, como OCT e micro-TC podem ajudar a melhor compreender a progressão clínica da CR e pode ser útil para a melhora do diagnóstico precoce e da abordagem clínica da CR (DE OLIVEIRA MOTA et al., 2013).

A perda da dentição após a radioterapia tende a começar entre os primeiros anos do final do tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço e fica mais severa com o tempo; é importante ter em mente que lesões cariosas pós radiação se diferem consideravelmente em aparência clínica, padrão de evolução e progressão de cáries convencionais (WALKER et al., 2011; LIESHOUT & BOTS 2014; KIELBASSA et al., 2006; KATAOKA et al., 2011; KATAOKA et al., 2012; FARIA et al., 2014). Os resultados deste presente estudo sugerem que as CRs frequentemente apresentam frentes subclínicas de desmineralização afetando dentina profunda e câmara pulpar, o que pode contribuir para estes padrões agressivos de desenvolvimento e progressão.

Considerando os resultados apresentados, estes podem sugerir que lesões clinicamente superficiais de CR (especialmente aquelas caracterizadas por pigmentações marrons difusas afetando superfícies lisas não cavitadas de esmalte) não correspondem a seu padrão tomográfico de desmineralização, desde que, de um ponto de vista microtomográfico, as CRs clinicamente incipientes apresentam lesões avançadas demonstrando profundo envolvimento da dentina e próxima relação à câmara pulpar. Este fenômeno radiográfico não pode ser observado em cáries convencionais clinicamente incipientes onde apenas imagens tomográficas hipodensas bem delimitadas envolvendo esmalte e dentina superficial podem ser vistos - para o grupo controle, os padrões microtomográficos de desmineralização estavam em concordância com o aspecto clínico (macroscópico) da cárie.

Em outras palavras, CRs incipientes, tanto como as que apresentam esmalte e dentina com pigmentações marrons tanto como as cáries incisais podem ser

reconhecidas como lobos em pele de cordeiro. De fato, tais lesões devem ser encaradas como lesões profundas que podem afetar dentina e polpa. Mais importante, este estudo destaca a necessidade de um melhor entendimento sobre o rápido aparecimento e progressão de CR, tornando urgente o desenvolvimento de um protocolo para CR clinicamente incipiente.

Em conclusão, a micro-TC foi capaz de demonstrar que o padrão radiográfico de desmineralização para CR é significativamente mais agressivo do que sua aparência clínica sugere. CRs clinicamente incipientes frequentemente apresentam desmineralização subjacente afetando camadas profundas de dentina em proximidade à câmara pulpar.

7. Conclusão

Em conclusão, apesar da aparência clínica incipiente, as CRs demonstraram, serem de progressão rápida e mais agressivas que as cáries convencionais, a partir das análises das micro-TCs comparando-as com cáries convencionais, num estágio em que ambos os grupos apresentaram a mesma aparência clínica. Essas características foram notáveis neste estudo, a partir da análise microtomográfica, demonstrando grande desmineralização invadindo dentina em terços cervicais e incisais, a despeito de sua aparência clínica. Tais aspectos não devem ser negligenciados, colocando em risco a integridade dos tecidos dentais dos pacientes que se submeteram ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço e por conseguinte, notável declínio em qualidade de vida. Por tais motivos, nestes pacientes, os cuidados terapêuticos da cavidade oral pré e pós radioterapia devem ter atenção redobrada evitando-se assim riscos maiores de desenvolvimento de CR, além de outras patologias, como osteorradionecrose. Portanto as características clínicas que evidenciam a ocorrência das CR, como as pigmentações castanhas a marrons nos terços cervicais devem ser observadas por profissional capacitado para que o devido diagnóstico seja dado e para que as medidas restauradoras, terapêuticas e de orientação de higiene sejam reforçadas aos pacientes. Outros aspectos sobre a etiologia, desenvolvimento e progressão desta patologia ainda foram pouco explorados na literatura. Portanto, é de grande importância que tais aspectos sejam analisados em outros estudos, como uma padronização dos

métodos diagnósticos por suas características clínicas e radiográficas, assim como seus métodos profiláticos e tratamentos restauradores que preservem função e estética dos pacientes.

8.Referências

1. ANNEROTH, G.; HOLM, L.-E.; KARLSSON, G. The effect of radiation on teeth: a clinical, histologic and microradiographic study. **International journal of oral surgery**, v. 14, n. 3, p. 269-274, 1985.
2. ARGIRIS, Athanassios et al. Head and neck cancer. **The Lancet**, v. 371, n. 9625, p. 1695-1709, 2008.
3. ARGIRIS, Athanassios; ENG, Cathy. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. In: Head and neck cancer. **Springer** US, 2003. p. 15-60.
4. BEECH, N. et al. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. **Australian dental journal**, v. 59, n. 1, p. 20-28, 2014.
5. DAVIS, Graham Roy; Wong, Ferranti SL. X-ray microtomography of bones and teeth. **Physiological measurement**, v. 17, n. 3, p. 121, 1996.
6. DE OLIVEIRA MOTA, Cláudia Cristina Brainer et al. Optical coherence tomography as an auxiliary tool for the screening of radiation-related caries. **Photomedicine and laser surgery**, v. 31, n. 7, p. 301-306, 2013.
7. DENHAM, J. W. et al. Relapse patterns after chemo-radiation for carcinoma of the oesophagus. **Clinical Oncology**, v. 15, n. 3, p. 98-108, 2003.
8. D'SOUZA, Gypsyamber et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1944-1956, 2007.
9. DUVVURI, Umamaheswar; MYERS, Jeffrey N. In Brief. **Current problems in surgery**, v. 46, n. 2, p. 114-117, 2009.
10. EKSTRAND, K. R.; RICKETTS, D. N. J.; KIDD, E. A. M. Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth on the occlusal surface: an in vitro examination. **Caries research**, v. 31, n. 3, p. 224-231, 1997.
11. FARIA, Karina Morais et al. Micromorphology of the Dental Pulp Is Highly Preserved in Cancer Patients Who Underwent Head and Neck Radiotherapy. **Journal of endodontics**, v. 40, n. 10, p. 1553-1559, 2014.
12. FORASTIERE, Arlene A.; TROTTI, Andy. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 24, p. 2065-2066, 1999.

13. FRANK, R. M.; HERDLY, J.; PHILIPPE, E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. **The Journal of the American Dental Association**, v. 70, n. 4, p. 868-883, 1965.
14. HANCOCK, P.J., Epstein JB, Sadler GR. Oral Assessment. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. **J Can Dent Assoc**, v. 69, n. 9, p. 585-90, 2003.
15. HOMMEZ, Geert MG et al. Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis—a dosimetric analysis. **Clinical oral investigations**, v. 16, n. 6, p. 1543-1547, 2012.
16. HONG, Catherine HL et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Supportive care in cancer**, v. 18, n. 8, p. 1007-1021, 2010.
17. KATAOKA, Simony H. et al. Effects of 3-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy on dental pulp sensitivity during and after the treatment of oral or oropharyngeal malignancies. **Journal of endodontics**, v. 38, n. 2, p. 148-152, 2012.
18. KATAOKA, Simony H. et al. Effects of 3-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy on dental pulp sensitivity during and after the treatment of oral or oropharyngeal malignancies. **Journal of endodontics**, v. 38, n. 2, p. 148-152, 2012.
19. KATAOKA, Simony Hidee Hamoy et al. Pulp vitality in patients with intraoral and oropharyngeal malignant tumors undergoing radiation therapy assessed by pulse oximetry. **Journal of endodontics**, v. 37, n. 9, p. 1197-1200, 2011.
20. KIELBASSA, A. M. Die Radiatio im kopf-/halsbereich: auswirkungen auf die kariesentstehung. **Medizinische Welt**, v. 50, n. 6, p. 254-261, 1999.
21. KIELBASSA, Andrej M. et al. Radiation-related damage to dentition. **The lancet oncology**, v. 7, n. 4, p. 326-335, 2006.
22. KIELBASSA, Andrej M. et al. Radiation-related damage to dentition. **The lancet oncology**, v. 7, n. 4, p. 326-335, 2006.
23. KIELBASSA, Andrej M. et al. Radiation-related damage to dentition. **The lancet oncology**, v. 7, n. 4, p. 326-335, 2006.
24. LAI, Guangyun et al. MicroCT-based comparison between fluorescence-aided caries excavation and conventional excavation. **American journal of dentistry**, v. 27, n. 1, p. 12-16, 2014.
25. LEFEBVRE, Jean Louis. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. **The lancet oncology**, v. 7, n. 9, p. 747-755, 2006.

26. LIESHOUT, H. F. J.; BOTS, C. P. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. **Clinical oral investigations**, v. 18, n. 1, p. 17-24, 2014.
27. MARX, Robert E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 41, n. 6, p. 351-357, 1983.
28. PARKIN, D. Max; PISANI, Paola; FERLAY, J. Global cancer statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 49, n. 1, p. 33-64, 1999.
29. PELUCCHI, Claudio et al. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. **European journal of cancer prevention**, v. 17, n. 4, p. 340-344, 2008.
30. PIGNON, J. P. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. **The Lancet**, v. 355, n. 9208, p. 949-955, 2000.
31. RIES, Lynn A. Glickler et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. **Bethesda, MD: National Cancer Institute**, p. 1975-2005, 2008.
32. ROESINK, Judith M. et al. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 51, n. 4, p. 938-946, 2001.
33. SANKARANARAYANAN, Rengaswamy et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 365, n. 9475, p. 1927-1933, 2005.
34. SCHWARTZ, Harry C.; KAGAN, A. Robert. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. **American journal of clinical oncology**, v. 25, n. 2, p. 168-171, 2002.
35. SILVA, A. R. S. et al. Patterns of demineralization and dentin reactions in radiation-related caries. **Caries research**, v. 43, n. 1, p. 43-49, 2009.
36. SILVA, ARS. **Análise morfológica e conteúdo mineral da cárie de radiação. Estudo por microscopia de luz polarizada e microscopia eletrônica de varredura** [dissertação]. Piracicaba: UNICAMP/FOP; 2008.
37. SPRINGER, Ingo N. et al. Radiation caries—radiogenic destruction of dental collagen. **Oral oncology**, v. 41, n. 7, p. 723-728, 2005.
38. SPRINGER, Ingo N. et al. Radiation caries—radiogenic destruction of dental collagen. **Oral oncology**, v. 41, n. 7, p. 723-728, 2005.
39. SWAIN, Michael V.; XUE, Jing. State of the art of Micro-CT applications in dental research. **International journal of oral science**, v. 1, n. 4, p. 177, 2009.

40. THARIAT, Juliette et al. New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, CyberKnife, protons, and carbon ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival?. **Anti-cancer drugs**, v. 22, n. 7, p. 596-606, 2011.
41. TRANÆUS, Sofia; SHI, Xie - Qi; ANGMAR - MÅNSSON, Birgit. Caries risk assessment: methods available to clinicians for caries detection. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 265-273, 2005.
42. TROTTI, Andy et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiotherapy and oncology**, v. 66, n. 3, p. 253-262, 2003.
43. TROTTI, Andy. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 47, n. 1, p. 1-12, 2000.
44. VINEIS, Paolo et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 2, p. 99-106, 2004.
45. VISSINK, A. et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 14, n. 3, p. 199-212, 2003.
46. WALKER, Mary P. et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. **Practical radiation oncology**, v. 1, n. 3, p. 142-148, 2011.
47. WALKER, Mary P.; Williams, Karen B.; WICHMAN, Brian. Post-radiation dental index: development and reliability. **Supportive Care in Cancer**, v. 16, n. 5, p. 525-530, 2008.
48. WENZEL, A. et al. Impact of the validator and the validation method on the outcome of occlusal caries diagnosis. **Caries research**, v. 28, n. 5, p. 373-377, 1994.
49. WENZEL, Ann. Radiographic display of carious lesions and cavitation in approximal surfaces: Advantages and drawbacks of conventional and advanced modalities. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 72, n. 4, p. 251-264, 2014.



CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que a aluna Juliane Oliveira Gomes RA:102910 esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Aspectos microtomográficos de cáries relacionadas à radioterapia – um estudo piloto”, no ano de 2015.

Concordo com a submissão do trabalho apresentado à Comissão de Graduação pelo aluno, como requisito para aprovação na disciplina DS833 - Trabalho de Conclusão de Curso.

Piracicaba, 15 de setembro de 2015.

Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Anexo 1

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DIRETOS DA RADIOTERAPIA SOBRE A VASCULARIZAÇÃO, A INERVAÇÃO E A MATRIZ EXTRACELULAR DA POLPA DENTAL HUMANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.

Pesquisador: Thaís Bianca Brandão

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 01746512.3.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.242.924

*Este trabalho é parte integrante do trabalho descrito acima, e seus métodos não foram alterados.