



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**JOSEFINA MARTÍNEZ RAMÍREZ**

**EXTENSA NECROSE DE TECIDO MOLE ORAL ASSOCIADA A  
RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

**RADIATION-RELATED EXTENSIVE ORAL SOFT TISSUE NECROSIS IN HEAD  
AND NECK CANCER PATIENTS**

Piracicaba

2024

**JOSEFINA MARTÍNEZ RAMÍREZ**

**EXTENSA NECROSE DE TECIDO MOLE ORAL ASSOCIADA A RADIOTERAPIA  
EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

**RADIATION-RELATED EXTENSIVE ORAL SOFT TISSUE NECROSIS IN  
HEAD AND NECK CANCER PATIENTS**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Estomatologia

Orientador: Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Coorientador: Prof. Dra, Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA  
MONOGRAFIA APRESENTADA PELA ALUNA JOSEFINA  
MARTÍNEZ RAMÍREZ E ORIENTADA PELO PROF. DR.  
ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA.

Piracicaba

2024

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

M366e Martínez Ramírez, Josefina, 1994-  
Extensa necrose de tecido mole oral associada a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço / Josefina Martínez Ramírez. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.

Coorientador: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Radioterapia. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Terapia com luz de baixa intensidade. 4. Necrose. I. Santos-Silva, Alan Roger, 1981-. II. Ribeiro, Ana Carolina Prado, 1981-. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações adicionais, complementares

**Título em outro idioma:** Radiation-related extensive oral soft tissue necrosis in head and neck cancer patients

**Palavras-chave em inglês:**

Radiotherapy

Head and neck neoplasms

Low-level light therapy

Necrosis

**Área de concentração:** Estomatologia

**Titulação:** Especialista

**Data de entrega do trabalho definitivo:** 28-08-2024

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor, Prof. Dr. Antônio José de Almeida Meirelles.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Flávio Henrique Baggio Aguiar.

Ao Coordenador Geral da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Prof. Dr. Valentim Adelino Ricardo Barão.

Ao Coordenador do Curso de Formação de Especialistas em Estomatologia, Prof. Dr. Alan Roger Santos Silva, agradeço pela grande oportunidade de ingressar no curso e pelos valiosos conhecimentos e orientações compartilhados durante minha formação.

Aos Professores Dr. Márcio Ajudarte Lopes, Dr. Pablo Agustin Vargas, Dr. Matheus Lima de Oliveira e Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro, agradeço por cada conhecimento transmitido durante o curso, que ampliou minha visão no campo da Estomatologia.

Ao serviço de Estomatologia (OROCENTRO), Rogério de Andrade Elias, Danielle Castelli Morelli e a toda a equipe com quem tive o prazer de conviver durante este período de treinamento, agradeço por cada momento compartilhado e pelo trabalho em equipe na atenção aos pacientes.

Aos amigos e colegas do curso por todas as experiências, momentos amenos, e atividades extracurriculares. Fizeram cada dia do curso alegre e leve.

Aos pacientes que tive o prazer de atender pelo carinho, confiança, e toda experiência que me fez crescer pessoal e profissionalmente.

## RESUMO

A necrose de tecidos moles orais associada à radioterapia é uma toxicidade tardia incomum, caracterizada pela formação de úlceras crônicas dolorosas. O objetivo deste estudo é descrever as características demográficas, clínicas e o manejo de quatro casos de necrose de tecidos moles orais associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço. Nos históricos médicos dos pacientes, destacam-se os diagnósticos de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose e risco de trombose. Todos os pacientes foram submetidos a radioterapia de alta dose (66-70 Gy). O diagnóstico clínico de necrose de tecido mole foi estabelecido entre um e cinco meses após a radioterapia, com apresentações clínicas na forma de úlceras crônicas extensas e massas necróticas dolorosas. Os pacientes foram diagnosticados e tratados no ambulatório de estomatologia OROCENTRO, FOP-UNICAMP, com protocolos de higienização, terapia fotodinâmica, fotobiomodulação e protocolo PENTO (pentoxifilina 400 mg + tocoferol 500 UI), sendo observado um processo de cicatrização lento. A necessidade de compreender essa complicação é enfatizada, dado o impacto na qualidade de vida dos sobreviventes. A série de casos de necrose de tecidos moles orais após a radioterapia ilustra a complexidade e os desafios no manejo dessa complicação. Além disso, a análise desses casos ressalta a importância da monitorização cuidadosa dos pacientes submetidos à radioterapia, a fim de identificar precocemente sinais de comprometimento dos tecidos.

**Palavras chaves:** necrose de tecidos moles, radioterapia, câncer de cabeça e pescoço, fotobiomodulação.

## **ABSTRACT**

Oral soft tissue necrosis is an uncommon late side effect induced by radiation, characterized by the formation of painful ulcers. This study aims to describe the demographic and clinical characteristics, as well as the management, of four cases of oral soft tissue necrosis that developed after radiotherapy in the head and neck region. The patients' medical histories include diagnoses of head and neck squamous cell carcinoma, arterial hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, and an increased risk of thrombosis. All patients underwent high-dose radiation (66-70 Gy). The clinical diagnosis of soft tissue necrosis was established between one and five months after radiotherapy, with clinical presentations including extensive chronic ulcers and painful necrotic masses. The patients were diagnosed and treated at the OROCENTRO stomatology outpatient clinic, FOP-UNICAMP. Management strategies included hygiene protocols, photodynamic therapy, photobiomodulation, and the PENTO protocol (400 mg pentoxifylline + 500 IU tocopherol). A slow healing process was observed. The need to understand this complication is emphasized, given its impact on the quality of life of survivors. This case series of oral soft tissue necrosis post-radiotherapy illustrates the complexity and challenges in managing this complication. Furthermore, these cases highlight the importance of careful monitoring of patients undergoing radiotherapy to identify early signs of tissue compromise.

**Keywords:** Soft tissue necrosis, radiotherapy, head and neck cancer, photobiomodulation.

## SUMMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>3 PROPOSIÇÃO</b> .....	12
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	12
<b>3 RESULTADOS</b> .....	12
<b>3 DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	19
<b>REFERÊNCIAS*</b> .....	20
<b>Anexo 1.</b> Certificado de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	24
<b>Anexo 2.</b> Verificação de originalidade e prevenção de plágio .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de cabeça e pescoço (CCP) envolve terapias multimodais, incluindo cirurgia, radioterapia (RT) quimioterapia (QT) e imunoterapia. O estadiamento do câncer é utilizado para auxiliar na seleção da terapia, sendo o planejamento do tratamento realizado por uma equipe multidisciplinar, composta por cirurgião de cabeça e pescoço, radio-oncologista e oncologista clínico. A RT é uma modalidade de tratamento oncológico que induz a morte de células tumorais por meio de radiação ionizante (García-Anaya et al. 2023). No entanto, altas doses de radioterapia causam certo grau de dano às células saudáveis adjacentes ao tumor e aos volumes-alvo relacionados, resultando em toxicidades orais em tecidos moles e duros não diretamente visados pela radiação (Strojan et al. 2017; García-Anaya et al. 2023).

As toxicidades orais associadas à RT são dose-dependentes e são classificadas como agudas ou crônicas (Nutting et al. 2011; Sroussi et al. 2017). As toxicidades agudas incluem mucosite, xerostomia, hipossalivação, disgeusia, e cândidose, as quais se desenvolvem durante a RT, mas geralmente se resolvem em semanas ou meses após a conclusão da RT (Strojan et al. 2017). Por outra parte, as complicações tardias geralmente surgem três ou mais meses após a conclusão da RT (Strojan et al. 2017), e incluem cáries de radiação, necrose de tecido mole, osteorradionecrose, e trismo.

A necrose de tecido mole, uma toxicidade tardia radioinduzida menos relatada, manifesta-se clinicamente como úlceras crônicas e massas necróticas dolorosas com um processo de cicatrização difícil (Epstein et al. 2017; Alterio et al. 2020; Faustino et al. 2022). Devido à sua baixa incidência, muito pouco se sabe sobre seu tratamento, o que representa um desafio, e os pacientes podem sofrer com lesões sintomáticas persistentes limitando a função oral (Epstein et al. 2017). **Tabela 1.** Resume os casos de necrose de tecido moles orais após radioterapia reportados na literatura.

A fotobiomodulação tem demonstrado eficácia no controle da necrose de tecidos moles, sendo utilizada como tratamento complementar (Epstein et al. 2017; de Bataille et al. 2018). A fotobiomodulação é uma terapia não invasiva, que tem sido recomendada pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer [do inglês *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC)] e a Sociedade Internacional de

Oncologia Oral [do inglês *International Society of Oral Oncology* (ISOO)] para a prevenção e o tratamento da mucosite oral ( Zadik et al. 2019; Elad et al. 2020). Ela promove o reparo do tecido ósseo e conjuntivo por meio da bioestimulação do reparo celular, da proliferação, da angiogênese e do exercício de efeitos anti-inflamatórios (Zecha et al. 2016).

Por outro lado, a pentoxifilina, por meio de um efeito anti-TNF que aumenta a flexibilidade dos eritrócitos e a dilatação dos vasos sanguíneos (Paiva et al. 2023), poderia contribuir para a cicatrização da necrose de tecidos moles orais (Dion et al. 1990; Futran, et al. 1997). Tem sido demonstrado, que quando combinada, a pentoxifilina (400 mg) com tocoferol (500 UI) e administrada duas vezes ao dia, atua sinergicamente como potente agente antifibrótico, mostrando-se eficaz no tratamento da osteorradiocrecrose (Lyons and Ghazali 2008; Samani et al. 2022; Paiva et al. 2023).

O objetivo deste estudo é descrever as características demográficas, clínicas e o manejo de quatro casos de necrose de tecidos moles orais associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço.

**Tabela 1.** Resumo das características sociodemográficas, clínicas e o manejo da necrose de tecido mole associada a radioterapia.

Autor	Pais	Ano	Desenho do estudo	Nome aplicado à lesão	Amostra	Idade	Sexo	Apresentação clínica	Período após o tratamento oncológico	Biopsia	Tratamento	Acompanhamento	Cicatrização completa
(Dion et al. 1990)	USA	1990	Estudo piloto	Necrose de tecido mole	3*	NI	NI	NI	NI	NI	Pentoxifilina 400 mg	1 ano	Média de 8 semanas
(Futran et al. 1997)	USA	1997	Serie de casos	Necrose de tecido mole	15	NS	NS	Úlcera (perda de epitélio) que expõe o osso, tecido mole subcutâneo ou submucoso, frequentemente associada a dor, infecção superficial ou detritos.	NI	Não	Pentoxifilina (Trental), 400-mg cada 8 horas	NI	NI
(Lukens et al. 2014)	USA	2014	Estudo Retrospectivo	Necrose de tecido mole	47	54 (41-72)	43 Homens 4 Mulheres	Ulceração persistente e sem cicatrização do leito cirúrgico >6 semanas após a conclusão da radioterapia pós-operatória, após a recuperação dos efeitos agudos da RT adjuvante.	Média de 2,5 meses após radioterapia pós-operatória	Realizada em 18 pacientes	Dezesseis pacientes receberam oxigenoterapia hiperbárica	41 meses	Média de 3,7 meses (variação de 1,2 a 5,1 meses)
(Hee et al. 2016)	República de Coreia	2016	Estudo Retrospectivo	Necrose de tecido mole	13	59 (44-77)	10 Homens 3 Mulheres	Ulceração e necrose do leito cirúrgico ou mucosite aguda de alto grau persistente e não cicatrizada com dor após radioterapia pós-operatória.	Média de 2,7 meses (variação de 1,7 a 5,3 meses)	NI	Esteroides orais, antibióticos e analgésicos.	Média de 26 meses	Média de 6 meses (variação de 2,5 a 14 meses)
(Epstein et al. 2017)	USA	2016	Serie de casos	Necrose da mucosa	3	45	Homem	Ulceração do palato mole e desconforto ao engolir	15 meses	Sim	Fotobiomodulação (660 nm, 4J/cm <sup>2</sup> ,	NI	6 semanas

						55	Homem	Úlcera necrótica da fossa tonsilar direita	4 meses	NI	duas vezes por semana)	NI	3 semanas
						58	Homem	Ulceração no palato mole esquerdo	6 meses	NI			4 semanas
(de Bataille et al. 2018)	Francia	2018	Carta ao editor	Necrose da mucosa	1	63	Homem	Ulceração dolorosa da mucosa localizada no assoalho bucal lateral posterior.	10 anos	Sim	Terapia de fotobiomodulação duas vezes por semana (Hilaris® TL 150 Heltschl, potência 150 mW; comprimento de onda 660nm,4J/cm2), combinada com cuidados bucais básicos e aplicação de gel de clorexidina.	NI	6 semanas
(Alterio et al. 2020)	Italia	2020	Estudo Retrospectivo	Necrose de tecido mole	4	NS	NS	Ulceração no leito cirúrgico que se desenvolveu após a recuperação da mucosite aguda induzida por radiação.	NI	Não	NI	NI	Em 3 pacientes, houve cura espontânea após 5, 6 e 7 meses.  Um paciente morreu sem resolução.
(Faustino et al. 2022)	Brasil	2022	Reporte de caso	Necrose de tecido mole	1	53	Homem	Massa necrótica amarelada intraoral sintomática com uma úlcera rasa na base.	90 dias	NI	Fotobiomodulação (4 J/cm2, 10 pontos)	Interrompido	NI
(Aguiar et al. 2023)	Portugal	2023	Reporte de caso	Necrose da língua	1	51	Homem	Necrose bilateral do terço anterior da língua	3 anos	Sim	Tratamento conservador com antibióticos de amplo espectro	-	3 meses

\* Apenas casos localizados na mucosa oral

NI: Sem informações

NS: Não específico

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo é descrever as características demográficas, clínicas e o manejo de quatro casos de necrose de tecidos moles orais associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1) Local da pesquisa.**

A pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Estomatologia (OROCENTRO) na Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP), Piracicaba, Brasil.

#### **3.2) Identificação da origem dos casos e do material utilizado no atendimento.**

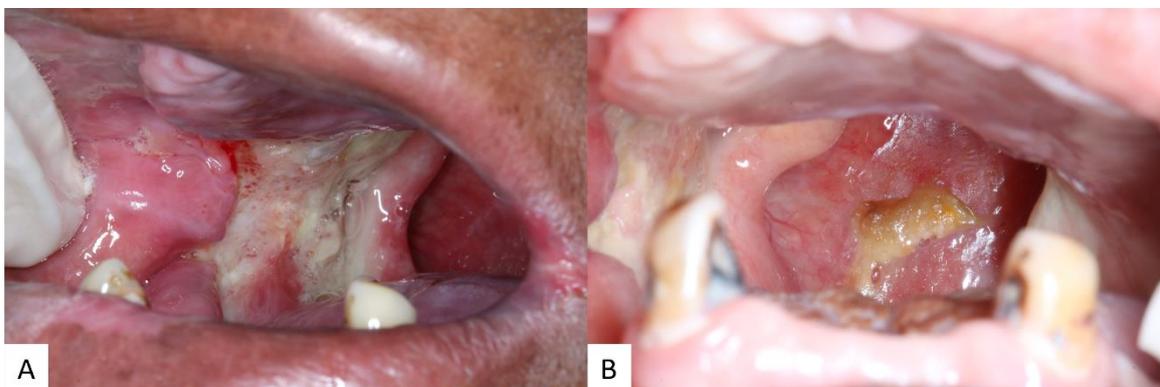
Os pacientes envolvidos neste estudo foram encaminhados ao serviço do OROCENTRO após finalização do tratamento oncológico com altas doses de radioterapia. No atendimento os pacientes foram diagnosticados com necrose de tecido mole oral após-radioterapia, mantidos em acompanhamento para o manejo da complicação e outras toxicidades crônica radio-induzidas com protocolos de higienização, terapia fotodinâmica, PBM, e protocolo PENTO. Além disso, prevenção e diagnóstico precoce de recidivas ou segundo tumor primário.

### **3 RESULTADOS**

Apresentamos quatro casos de pacientes diagnosticados com necrose de tecido moles no período de 1 a 5 meses após finalização da radioterapia. A **Tabela 2** apresenta o resumo das características demográficas dos pacientes e a **Tabela 3** o resumo do manejo dos pacientes.

### Caso 1

Homem de 58 anos, tratado para carcinoma de células escamosas (CCE) em palato mole (T4N2M0) com radioterapia conformacional 3D (70Gy em região cervicofacial + 50Gy em drenagem). No histórico médico paciente com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Fumante há cerca de 50 anos 1 maço/dia. Um mês após- RT observou-se úlcera extensa dolorida com centro necrótico e bordes eritematosos em arco palatogloso direito (**Figura 1.A**). Além disso, paciente apresentava trismo severo e candidose e queixava-se de ageusia e sialorreia. O manejo clínico foi conservador com prescrição de cetoconazol, protocolos de higienização (orientações e prescrição de clorhexidina 0.12%), fotobiomodulação (laser vermelho 4J/40s em 4 pontos). Após 8 meses de acompanhamento observou-se melhora clínica da úlcera em processo de cicatrização, diminuição da dor e inflamação perilesional, mas o paciente desenvolveu outra úlcera necrótica na parede posterior da orofaringe (**Figura 1.B**). Após os 8 meses paciente não retorno a consultas de acompanhamento.

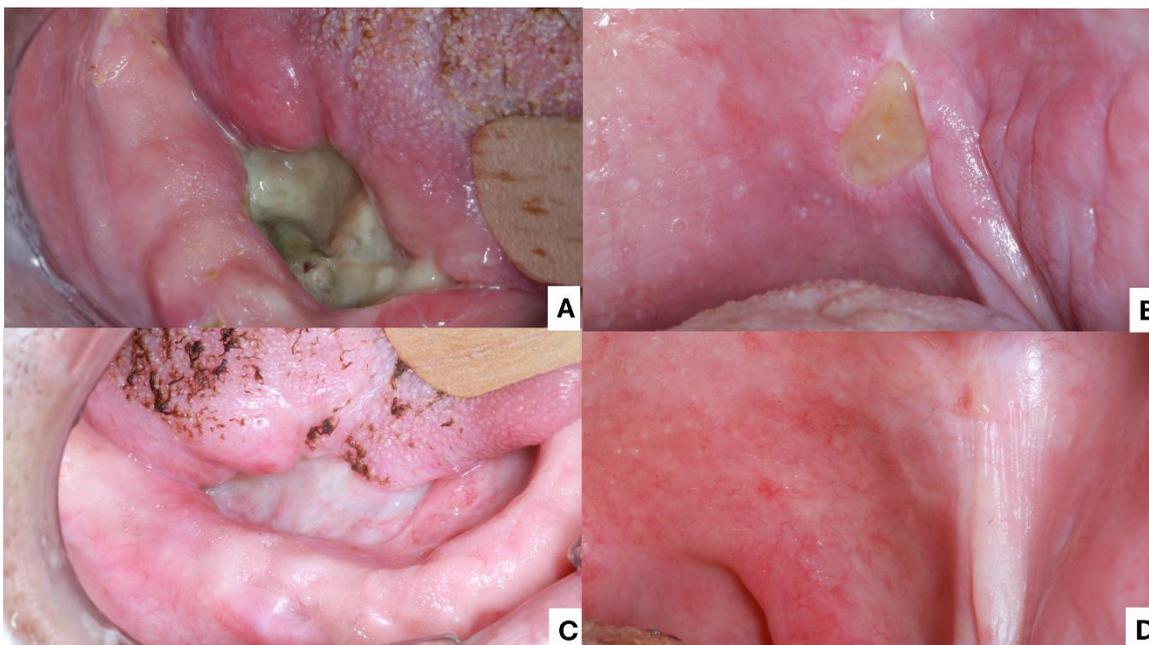


**Figura 1:** **A.** Apresentação clínica inicial em forma de úlcera extensa dolorida com centro necrótico e bordes eritematosos em arco palatogloso direito. **B.** Melhora clínica da úlcera em processo de cicatrização na região do arco palatogloso direito. Úlcera de fundo necrótico localizada na parede posterior da orofaringe.

## Caso 2

Homem de 77 anos, tratado para CEC de assoalho bucal (T2N0M0) com cirurgia (pelveglossectomia + EC supraomohioide à direita) e radioterapia conformacional 3D (66Gy em cervicofacial + 60Gy em cadeia linfonodal comprometida e 50 Gy em drenagens cervicais níveis IB a IV bilateralmente). No histórico médico paciente com diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e esquizofrenia. Ex-fumante. Dois meses após-RT, observou-se úlcera extensa dolorida com centro necrótico no leito cirúrgico em assoalho bucal à direita sem envolvimento ósseo clínico e nos estudos de imagem (radiografia panorâmica e na CBCT). O paciente também apresentava úlcera com centro necrótico localizada na interface de palato mole e trígono retromolar do lado esquerdo e hipossalivação (**Figura 2.A e B**).

Foram realizadas 3 biopsias incisionais perilesional no assoalho bucal à direita e o laudo histopatológico reportou ausência de malignidade. O manejo clínico foi conservador com protocolos de higienização, dois sessões de PDT (9J 90s) seguido de fotobiomodulação (laser vermelho 4J/40s 2 pontos em rebordo e três pontos em assoalho bucal à direita) e prescrição de protocolo PETO. Em 5 meses de acompanhamento foi observada cicatrização completa das úlceras, sem recorrência (**Figura 2. B e C**). No entanto, o paciente desenvolveu uma úlcera rasa em face lingual do rebordo alveolar inferior direito expondo osso necrótico compatível com osteorradiocrose.



**Figura 2: A e B.** Apresentação clínica inicial em forma de úlcera extensa dolorida com centro necrótico no leito cirúrgico em assoalho bucal à direita, e úlcera com centro necrótico localizada na interface de palato mole e trígono retromolar do lado esquerdo. **C e D.** Reepitelização completa em 14 semanas de acompanhamento.

### Caso 3

Mulher de 53 anos, com histórico de tumor primário (CEC) em assoalho bucal (pT2N0) tratado com glossectomia parcial e esvaziamento cervical. Vinte e dois anos depois foi diagnosticada com segundo tumor primário CEC de palato duro tratado com radioterapia conformacional 3D (70Gy). No histórico médico paciente com diabetes mellitus, aneurismas intracranianos, malformação vascular cerebral, epilepsia e osteoporose. Fumante 1 maço/dia. Cinco meses após-RT, no exame intraoral, foi observada úlcera rasa dolorosa em assoalho bucal posterior esquerdo (necrose de tecido mole), úlcera com centro necrótico expondo osso na região maxilar posterior do lado esquerdo, próximo aos dentes 26 e 27 (osteorradionecrose) (**Figura 3. A, B e C**). O manejo clínico foi conservador com protocolos de higienização (orientações e clorhexidina 0.12%), prescrição de protocolo PETO, 6 sessões PDT (laser vermelho 9J 90s 2 pontos) seguido de fotobiomodulação. Paciente com perda de seguimento após 2 meses de acompanhamento com aumento no tamanho das lesões intraorais (**Figura 4. A, B e C**).



**Figura 3:** Apresentação clínica inicial. **A.** Úlcera rasa em assoalho bucal posterior esquerdo. **B.** Úlcera com centro necrótico expondo osso na região maxilar posterior esquerdo, próximo aos dentes 26 e 27. **C.** Úlcera de fundo necrótico na região lateral direita do pescoço.



**Figura 4:** A. B. C. Aumento no tamanho das úlceras após 2 meses de acompanhamento.

#### Caso 4

Homem de 77 anos, com diagnóstico de CEC em orofaringe, pilar amigdaliano e base de língua (cT4N1M0) - Estadio IVa) tratado com radioterapia conformacional 3D (70Gy). No histórico médico paciente com risco de trombose medicado com ácido acetilsalicílico. Ex-fumante. Após dois meses de finalizar a RT, o paciente desenvolveu uma úlcera dolorosa com halo eritematoso e centro necrótico em palato mole se estendendo a pilar amigdalino (**Figura 5**). O manejo clínico foi conservador com protocolos de higienização, fotobiomodulação (laser vermelho 1J/ponto, 2 pontos - 1 sessão e 6J, 60 segundos, 4 pontos - 1 sessão). Após duas semanas do diagnóstico de necrose de tecido mole, paciente não retorno para acompanhamento devido persistências do tumor e metástase pulmonar reportada em estudos de ressonância magnética na região de cabeça, pescoço e tórax. Sete meses após paciente foi a óbito.



**Figure 5:** Apresentação clínica inicial em forma de úlcera com centro necrótico em palato mole se estendendo a pilar amigdalino.

**Tabela 2:** Resumo das características demográficas dos pacientes (n=4).

<b>Característica</b>	<b>N (%)</b>
<b>Idade média</b>	60 anos
<b>Sexo</b>	
Masculino	3 (75%)
Feminino	1 (25%)
<b>Status de fumante</b>	
Ex-fumante	2 (50%)
Fumante atual	2 (50%)
<b>Comorbidades destacáveis</b>	
Hipertensão arterial	2 (50%)
Dislipidemia	1 (25%)
Diabetes mellitus	2 (50%)
Osteoporose	1 (25%)
Risco de trombose	1 (25%)
<b>Localização do tumor primário</b>	
Assoalho bucal	1 (25%)
Palato mole	1 (25%)
Palato duro	1 (25%)
Orofaringe, pilar amigdaliano e base de língua	1 (25%)
<b>Média da dose total de RT cervicofacial (Gy)</b>	69 Gy

**Tabela 3:** Resumo do manejo dos pacientes (n=4).

<b>Caso</b>	<b>Diagnóstico*</b>	<b>Biópsia perilesional</b>	<b>PENTO</b>	<b>PDT</b>	<b>FBM</b>	<b>Cicatrização completa</b>	<b>Acompanhamento</b>
<b>1</b>	1 mês	–	–	–	Sim	PS	8 meses
<b>2</b>	2 meses	Sim	Sim	Sim	Sim	14 semanas	5 meses
<b>3</b>	5 meses	–	Sim	Sim	Sim	PS	2 meses
<b>4</b>	2 meses	–	–	–	Sim	PS	2 semanas

\*Diagnóstico da necrose de tecido mole pós-RT

– PS: perda de seguimento após diagnóstico de necrose de tecido mole oral.

### 3 DISCUSSÃO

A série de casos clínicos, apresenta as características demográficas, clínicas e o manejo de quatro pacientes com CEC submetidos a RT de altas doses na região da cabeça e pescoço, desenvolvendo como toxicidade tardia quadro clínico compatível com necrose de tecido mole oral associado à radioterapia. O manejo incluiu protocolos de higiene oral, terapia fotodinâmica, fotobiomodulação e protocolo PENTO. Os pacientes apresentaram boa tolerância as terapias, não entanto, apenas um paciente se manteve em acompanhamento até a cicatrização completa das úlceras, mostrando um processo de cicatrização lento.

No tratamento oncológico com RT, a radiação não apenas atinge as células tumorais, senão também os tecidos normais adjacentes e os volumes-alvo sofrem efeitos da radiação ionizante. Essa radiação restringe o potencial reprodutivo do tumor e das células normais associadas (Wang and Tepper 2021). A manifestação clínica do dano às células normais está associada à sensibilidade à radiação, à organização celular e à dose cumulativa de radiação no tecido (Strojan et al. 2017). As complicações tardias geralmente se desenvolvem cerca de três meses após a RT (Strojan et al. 2017). Nos casos apresentados, os pacientes foram submetidos a RT de altas doses com uma média da dose total de 69 Gy na região cervicofacial.

Os fatores de risco para necrose de tecido mole oral em pacientes com CCP submetidos a abordagens cirúrgicas com cirurgia robótica transoral ou excisão ampla com fechamento primário, seguida de RT adjuvante foram estudados (Hee et al. 2016). Sendo reportados a hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus como as principais comorbidades relacionadas, destacando essas duas doenças por sua característica comum de alterar a vascularização, o que poderia influenciar a suscetibilidade à necrose. No nosso estudo, dois pacientes têm diagnóstico de diabetes mellitus e dois de hipertensão arterial sistêmica. Também foi reportado maior risco de desenvolvimento de necrose de tecidos moles no leito cirúrgico após a RT para pacientes tratados com ambas as modalidades cirúrgicas (Hee et al. 2016). Alterio et al.(Alterio et al. 2020), também sugeriram que o diabetes mellitus pode ser um fator de risco para a necrose de tecido moles, enquanto Dion et al. (Dion et al. 1990) propuseram que a lesão tardia por radiação em tecidos moles é parcialmente atribuível a danos vasculares.

O processo de cicatrização de úlceras crônicas, envolve a deposição de matriz de tecido conjuntivo, contração e epitelização, e ocorre somente depois que a inflamação

crônica é controlada (Diegelmann and Evans 2004). A terapia com fotobiomodulação com 4J/cm<sup>2</sup> demonstrou efeitos significativos na cicatrização de feridas na mucosa oral, reduzindo a inflamação aguda e promovendo a reepitelização, a fibroplasia e a formação de tecido de granulação, nesse sentido, acelerando o processo de cicatrização (Danno et al. 2001; Wagner et al. 2013). Sua aplicação no tratamento da mucosite foi recomendada (Zecha et al. 2016). Epstein et al. (Epstein et al., 2017), destacaram o potencial da fotobiomodulação (660 nm, 4J/cm<sup>2</sup>, duas vezes por semana) no manejo na necrose de tecido mole oral relacionada à radiação na região da cabeça e pescoço ao reportar cicatrização das úlceras em três pacientes no período de 3 a 6 semanas. de Bataille et al. (de Bataille et al. 2018), também reportou eficácia na cicatrização completa após 6 semanas de iniciar a fotobiomodulação em uma úlcera dolorosa desenvolvida 10 anos após RT.

O uso da pentoxifilina para o tratamento da necrose de tecido mole foi sugerido (Dion et al. 1990; Futran et al. 1997). A pentoxifilina é comumente usada para distúrbios vasculares devido à sua capacidade de melhorar o fluxo sanguíneo periférico e a oxigenação por meio da vasodilatação, além de aumentar a flexibilidade dos eritrócitos (Samani et al. 2022). Quando combinada com tocoferol, que tem propriedades citoprotetoras e anti-inflamatórias, observa-se um efeito sinérgico, reduzindo efetivamente a fibrose superficial induzida por radiação (Delanian et al. 2016). O uso da pentoxifilina e tocoferol para necrose de tecido mole do seio piriforme foi relatado, observando cicatrização 3 meses após o início da terapia (Oxford, Feschuk, and Tibbo 2021). No entanto, devido à rara ocorrência da necrose de tecido mole oral associada a radioterapia, não há protocolos validados para o manejo da condição.

#### **4 CONCLUSÃO**

O manejo da necrose de tecido moles oral associada a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço representa um desafio. Os casos apresentados corroboram com literatura em relação à resposta lenta ao tratamento, associada à morbidade significativa.

**REFERÊNCIAS\***

- Aguiar C, Pina P, Medeiros N, Teixeira M, Ribeiro L, Oliveira P. Necrosis of the Tongue as a Late Complication of Radiotherapy. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2023;35(130):285–8. doi:10.22038/IJORL.2023.67124.3305.
- Alterio D, Tagliabue M, Muto M, Zorzi S, Volpe S, Gandini S, et al. Soft tissue necrosis in patients treated with transoral robotic surgery and postoperative radiotherapy: preliminary results. *Tumori*. 2020;106(6):471–9. doi:10.1177/0300891619900920.
- Danno K, Mori N, Toda K, Kobayashi T, Utani A. Near-infrared irradiation stimulates cutaneous wound repair:laboratory experiments on possible mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17(6):261–5. doi:10.1034/j.1600-0781.2001.170603.x.
- de Bataille C, Sibaud V, Prioul A, Laprie A, Vigarios E. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018;26(8):2491–2. doi:10.1007/s00520-017-3899-x.
- Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Combined Pentoxifylline and Tocopherol for Regression of Superficial Radiation-Induced Fibrosis. 2016;21(13):2545–50. doi:10.1200/JCO.2003.06.064.
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283–9. doi:10.2741/1184.
- Dion MW, Hussey DH, Doornbos JF, Vigliotti AP, Wen BC, Anderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol*. 1990;19(2):401–7. doi:10.1016/0360-3016(90)90549-y.
- Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423–31. doi:10.1002/cncr.33100.

\*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

- Epstein JB, Song PY, Ho AS, Larian B, Asher A, Bensadoun RJ. Photobiomodulation therapy: management of mucosal necrosis of the oropharynx in previously treated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(4):1031–4. doi:10.1007/s00520-016-3525-3.
- Faustino ISP, Georgaki M, Santos-Silva AR, Vargas PA, Lopes MA. Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. *Oral Oncol*. 2022;125:105710. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105710.
- Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the Treatment of Radiation-Related Soft Tissue Injury: Preliminary Observations. *Laryngoscope*. 1997;107(3):391–5. doi:10.1097/00005537-199703000-00022.
- García-Anaya MJ, Segado-Guillot S, Cabrera-Rodríguez J, Toledo-Serrano MD, Medina-Carmona JA, Gómez-Millán J. Dose and volume de-escalation of radiotherapy in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;186:103994. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.103994.
- Hee LY, Kim YS, Chung MJ, Yu M, Jung SL, Yoo IR, et al. Soft Tissue Necrosis in Head and Neck Cancer Patients After Transoral Robotic Surgery or Wide Excision With Primary Closure Followed by Radiation Therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9). doi:10.1097/MD.0000000000002852.
- Lukens JN, Lin A, Gamerman V, Mitra N, Grover S, McMenamin EM, et al. Late consequential surgical bed soft tissue necrosis in advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas treated with transoral robotic surgery and postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(5):981–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.024.
- Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(8):653–60. doi:10.1016/j.bjoms.2008.04.006.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*

[Internet]. 2011;12(2):127–36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70290-4.

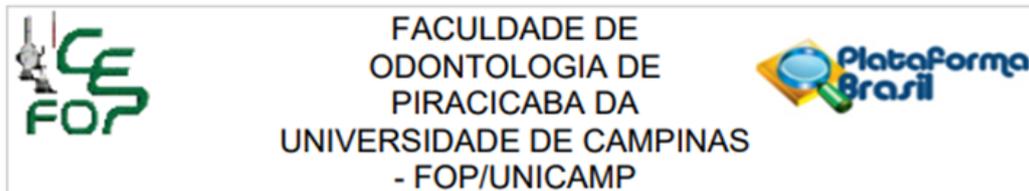
- Oxford K, Feschuk A, Tibbo J. Treatment of Soft-Tissue Necrosis of the Pyriform Sinus Using Pentoxifylline and Tocopherol. *Cureus*. 2021;13(11). doi:10.7759/cureus.19234.
- Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Júnior CAL, Migliorati CA, dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023;136(1):33–41. doi:10.1016/j.oooo.2023.01.005.
- Samani M, Beheshti S, Cheng H, Sproat C, Kwok J, Patel V. Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022;133(3):e63–71. doi:10.1016/j.oooo.2021.08.007.
- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla R V., Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6(12):2918–31. doi:10.1002/cam4.1221.
- Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:79–92. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
- Wagner VP, Meurer L, Martins MAT, Danilevicz CK, Magnusson AS, Marques MM, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt*. 2013;18(12):128002. doi:10.1117/1.JBO.18.12.128002.
- Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(5):437–54. doi:10.3322/caac.21689.
- Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun R-J, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3969–83. doi:10.1007/s00520-019-04890-2.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805. doi:10.1007/s00520-016-3153-y.

Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2781–92. doi:10.1007/s00520-016-3152-z.

## ANEXOS

## Anexo 1. Certificado de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – FOP/UNICAMP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EXTENSA NECROSE DE TECIDO MOLE ORAL ASSOCIADA A RADIOTERAPIA EM PACIENTES CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

**Pesquisador:** Josefina Martínez Ramírez

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 75023623.6.0000.5418

**Instituição Proponente:** Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.510.524

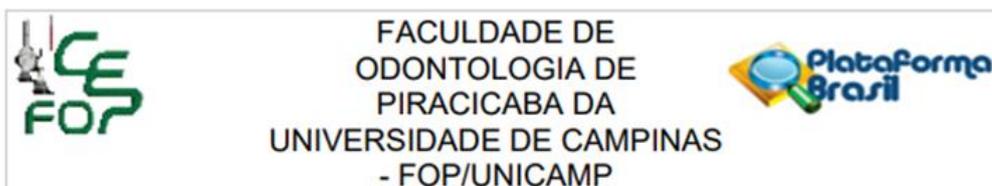
**Apresentação do Projeto:**

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada.

A EQUIPE DE PESQUISA citada na capa do projeto de pesquisa inclui JOSEFINA MARTÍNEZ RAMÍREZ (Cirurgiã-dentista, Mestranda no PPG em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP, Pesquisadora responsável), ANA CAROLINA PRADO RIBEIRO E SILVA (Cirurgiã-dentista, Pesquisador do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Octavio Frias de Oliveira), ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA (Cirurgião-dentista, Professor da Área de Semiologia da FOP-UNICAMP), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB.

**DELINEAMENTO DA PESQUISA:** Trata-se do relator de quatro casos clínicos de necrose de tecidos moles orais secundários à radioterapia e afetando indivíduos adultos, pacientes do OROCENTRO da FOP-UNICAMP. O objetivo deste estudo é descrever as características demográficas, clínicas e manejo de quatro casos de necroses de tecidos moles orais desenvolvida após radioterapia na

**Endereço:** Av. Limeira 901 Caixa Postal 52, Prédio Administrativo, Segundo Piso, Setor de Secretarias de Ensino  
**Bairro:** Areião **CEP:** 13.414-903  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 6.510.524

Justificativa de Ausência	TCLE_STN.pdf	17/11/2023 10:47:25	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Relato.pdf	17/11/2023 10:47:11	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostro.pdf	17/10/2023 19:10:13	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Outros	Autarq.pdf	17/10/2023 19:10:02	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Outros	TCUD.pdf	17/10/2023 19:09:35	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_dispenza_condicional_TCL E.pdf	17/10/2023 19:07:54	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaraPesquisadores.pdf	17/10/2023 19:06:37	Josefina Martínez Ramírez	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraInstituicao.pdf	17/10/2023 19:06:26	Josefina Martínez Ramírez	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PIRACICABA, 17 de Novembro de 2023

Assinado por:  
jacks jorge junior  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av.Limeira 901 Caixa Postal 52, Prédio Administrativo, Segundo Piso, Setor de Secretarias de Ensino  
**Bairro:** Areião **CEP:** 13.414-903  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@unicamp.br

## Anexo 2. Verificação de originalidade e prevenção de plágio

### EXTENSA NECROSE DE TECIDO MOLE ORAL ASSOCIADA A RADIOTERAPIA EM PACIENTES CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.docx

#### ORIGINALITY REPORT

<b>10%</b>	<b>7%</b>	<b>8%</b>	<b>%</b>
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

#### PRIMARY SOURCES

<b>1</b>	<b>www.grafiati.com</b> Internet Source	<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>www.repositorio.unicamp.br</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>estomatologia.com.br</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>repositorio.ufpe.br</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>repositorio.ufsc.br</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>Marcella Ferreira Gobbi. "Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos à arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020</b> Publication	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>Lucas Masaru Marubayashi. "Influência da radioterapia nas propriedades físico-mecânicas de diferentes materiais utilizados como selantes de fossas e fissuras", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de</b>	<b>&lt;1%</b>

Exclude quotes Off  
Exclude bibliography Off

Exclude matches Off