

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Departamento de Engenharia Nuclear
Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares

Maria Cândida Dourado Pacheco

**SOBREVIVÊNCIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO IRRADIADO EM COMPARAÇÃO COM PACIENTES
NÃO IRRADIADOS: *overview* de revisões sistemáticas**

Belo Horizonte

2024

Maria Cândida Dourado Pacheco

**SOBREVIVÊNCIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO IRRADIADO EM COMPARAÇÃO COM PACIENTES
NÃO IRRADIADOS: *overview* de revisões sistemáticas**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências das Radiações.

Área de concentração: Ciências das Radiações

Orientador: Arno Heeren de Oliveira

Coorientador: Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte

2024

P116s

Pacheco, Maria Cândida Dourado.

Sobrevivência de implantes dentários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço irradiado em comparação com pacientes não irradiados [recurso eletrônico] : *overview* de revisões sistemáticas / Maria Cândida Dourado Pacheco. – 2024.

1 recurso online (164 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Arno Heeren de Oliveira.

Coorientador: Tarcisio Passos Ribeiro de Campos.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Anexos: f. 100-164.

Bibliografia: f. 84-99.

1. Engenharia nuclear – Teses. 2. Radioterapia – Teses. 3. Cabeça – Câncer – Teses. 4. Pescoço – Câncer – Teses. 5. Efeito da radiação – Teses. 6. Implantes dentários – Complicações – Teses. I. Oliveira, Arno H. II. Campos, Tarcisio Passos Ribeiro de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621.039(043)



FOLHA DE APROVAÇÃO

SOBREVIVÊNCIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO IRRADIADO EM COMPARAÇÃO COM PACIENTES NÃO IRRADIADOS: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

MARIA CÂNDIDA DOURADO PACHECO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, área de concentração CIÊNCIAS DAS RADIAÇÕES.

Aprovada em 10 de junho de 2024, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Arno Heeren de Oliveira - Orientador
Departamento de Engenharia Nuclear - UFMG


Prof.ª Luciana Batista Nogueira
Departamento de Anatomia e Imagem - UFMG


Prof. Idalísio Soares Aranha Neto
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais


Dr. Ricardo Gontijo Houara
Clínica Bucal


Prof. Bruno César Ladeira Vidigal
Centro Universitário Newton Paiva

Belo Horizonte, 10 de junho de 2024.

Ao Emanuel, meu querido filho.

AGRADECIMENTOS

Chego ao final deste ciclo, grata a Deus por todas as conquistas que alcancei.

Agradeço à minha mãe e aos meus irmãos pelo apoio inestimável.

Gostaria de agradecer aos meus orientadores, Professor Arno pela oportunidade de desenvolver a pesquisa e ao Professor Tarcísio por compartilhar seu conhecimento e talento.

Agradeço à minha amiga Carla Dias que me apresentou ao Departamento de Engenharia Nuclear.

Agradeço ao amigo Caio Portela pela ajuda que me deu durante o desenvolvimento do meu doutorado.

Obrigada à equipe de pesquisa. Danilo Viegas da Costa, Lara Cancellata de Arantes e Alexandre dos Reis Prado.

RESUMO

Há uma demanda crescente por reabilitação oral em pacientes submetidos à radiação para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Embora a radioterapia pareça afetar negativamente a reabilitação oral implantada, as evidências fornecidas por revisões sistemáticas na área permanecem controversas. Assim, esta *overview* teve como objetivo avaliar a sobrevivência de implantes dentários instalados antes e/ou após radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em comparação com aqueles não irradiados. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). Foram consultadas as bases de dados eletrônicas *Pubmed/MEDLINE*, *Biblioteca Cochrane*, *Embase*, *Web of Science* e *Google Scholar*, sem restrição de idioma, para identificar os artigos relevantes publicados até fevereiro de 2024. Foi realizada busca manual em lista de referências em todos os estudos incluídos. A porcentagem de sobrevivência dos implantes dentários foi o desfecho primário. A qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2). A busca dos estudos, a extração dos dados e a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas em duplicata por dois revisores de forma independente. O protocolo para esta revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42023406059). A busca inicial resultou em 1.811 artigos e após aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionadas 11 revisões sistemáticas. Foram avaliados 73.674 implantes instalados em 16.193 pacientes. As análises quantitativas mostraram que ocorreram 2.674 falhas em 14.471 implantes instalados em osso submetido à radioterapia e 1.825 falhas em 34.092 implantes em osso não submetido à radioterapia. A porcentagem de sobrevivência foi de 81,52% para implantes instalados em osso irradiado e 94,64% para implantes instalados em osso não irradiado. Uma diferença significativa na sobrevivência a favor de implantes em osso não irradiado é apoiada por 11 metanálises. As revisões sistemáticas incluídas foram consideradas de qualidade metodológica criticamente baixa. A pesquisa mostrou que os implantes instalados em pacientes submetidos à radioterapia apresentaram maior percentual de falhas, apesar da qualidade metodológica criticamente baixa encontrada nas revisões sistemáticas. Novos estudos clínicos com melhor delineamento de pesquisa devem ser realizados.

Palavras-chave: radioterapia; implante dental; câncer de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

There is a growing demand for oral rehabilitation in patients undergoing radiation to treat head and neck cancer. Although radiotherapy appears to negatively affect implanted oral rehabilitation, the evidence provided by previous systematic reviews in the area remains controversial. Therefore, this overview aimed to evaluate the survival of dental implants installed before and/or after radiotherapy in patients with head and neck cancer compared to those not irradiated. The study was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines. The electronic databases Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Web of Science and Google Scholar were consulted, without language restrictions and without date limits, to identify relevant articles published up to February 2024. A manual search was carried out in a list of references in all included studies. The percentage of dental implant survival was the primary outcome. Methodological quality was assessed using the A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2). The search for studies, data extraction and assessment of methodological quality were carried out in duplicate by two reviewers independently. The protocol for this review was registered with PROSPERO (CRD42023406059). The initial search resulted in 1,811 articles and after applying the eligibility criteria, 11 systematic reviews were selected. 73,674 implants installed in 16,193 patients were evaluated. Quantitative analysis showed that 2,674 failures occurred in 14,471 implants installed in irradiated bone and 1,825 failures in 34,092 implants in non-irradiated bone. The survival percentage was 81.52% for irradiated implants and 94.64% for non-irradiated implants. A significant difference in survival in favor of implants in non-irradiated bone is supported by 11 meta-analyses. The included systematic reviews were considered to be of critically low methodological quality. The research showed that implants installed in patients undergoing radiotherapy had a higher percentage of failures, despite the critically low methodological quality found in systematic reviews. New clinical studies with better research design must be carried out.

Keywords: radiotherapy; head and neck cancer; dental implants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.2 Objetivos.....	11
1.3 Justificativa.....	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 Fisiopatologia dos tecidos irradiados.....	13
2.2 Aspectos relacionados aos implantes dentários em pacientes irradiados.....	16
3 METODOLOGIA.....	26
3.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	26
3.2 Fontes de pesquisa e estratégia de busca.....	26
3.3 Seleção dos estudos.....	27
3.4 Extração e gerenciamento dos dados.....	27
3.5 Avaliação da qualidade metodológica.....	28
3.6 Análise de subgrupo.....	28
3.7 Síntese de resultados.....	28
4 RESULTADOS.....	29
4.1 Seleção dos estudos.....	29
4.2 Características gerais das revisões sistemáticas incluídas.....	29
4.2.1 <i>Comparação entre o número de participantes.....</i>	<i>41</i>
4.2.2 <i>Comparação entre o número de implantes instalados.....</i>	<i>41</i>
4.2.3 <i>País de origem das revisões sistemáticas.....</i>	<i>41</i>
4.2.4 <i>Metanálises presentes.....</i>	<i>43</i>
4.2.5 <i>Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas.....</i>	<i>44</i>
4.3 Avaliação da qualidade metodológica.....	66
4.4 Síntese dos dados.....	71
4.4.1 <i>Sobrevivência de implantes dentários instalados em osso irradiado versus não irradiado.....</i>	<i>71</i>
4.4.2 <i>Influência do local de instalação na sobrevivência do implante dentário.....</i>	<i>77</i>
4.4.3 <i>Influência da origem óssea na sobrevivência do implante dentário.....</i>	<i>78</i>
4.4.4 <i>Influência do intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante na sobrevivência do implante dentário.....</i>	<i>80</i>
4.4.5 <i>Influência da dose de radiação na sobrevivência do implante dentário.....</i>	<i>80</i>
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
REFERÊNCIAS.....	84

ANEXO A – Checklist de itens da revisão sistemática segundo PRISMA 2020.....	100
ANEXO B – Estratégia de busca.....	104
ANEXO C – Domínios para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas segundo AMSTAR 2	106
ANEXO D - Head and neck radiotherapy in patients with oral rehabilitation by dental implants: analysis of implant survival	108
ANEXO E - Osteorradionecrose mandibular após IMRT para câncer de cabeça e pescoço.....	122
ANEXO F - Avaliação de danos em glândulas salivares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço por IMRT: uma revisão de literatura.....	137
ANEXO G – Sobrevivência de implantes dentários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço irradiados: revisão de literatura	147

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do tema

A incidência mundial de câncer para o ano de 2020 foi de aproximadamente 19 milhões de casos com cerca de 10 milhões de mortes pela doença, segundo dados apresentados pelo *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN). Além disso, para o câncer de cabeça e pescoço, os dados mostram 900.000 pessoas acometidas pela doença com quase 500.000 mortes, no referido ano, em todo o mundo (Sung *et al.*, 2021). A previsão do Instituto Nacional do Câncer para o Brasil indica 10,9 mil novos casos de câncer de cavidade oral em pacientes do sexo masculino e 4,2 mil em pacientes do sexo feminino, estimativa para o triênio 2023 a 2025. Os fatores de risco conhecidos mais comuns incluem tabagismo e consumo excessivo de álcool. Entre outros fatores de risco, encontra-se a exposição ao sol sem proteção (importante risco para o câncer de lábio), o excesso de gordura corporal, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (relacionada ao câncer de orofaringe) e fatores relacionados à exposição ocupacional (INCA, 2022). Estudos têm sugerido que o HPV, de forma substancial e crescente, apresenta um elevado risco para o desenvolvimento de tumores, originados principalmente na orofaringe e ocorrendo particularmente no mundo ocidental (Castellsague *et al.*, 2016; Menezes *et al.*, 2020).

Os tratamentos utilizados para combater o câncer de cabeça e pescoço envolvem terapia cirúrgica com ou sem radioterapia ou quimioterapia. A radioterapia utiliza técnicas variadas para irradiar áreas do corpo humano como forma de tratamento para eliminar, localmente, tumores malignos e inibir seu crescimento. Essas técnicas conduzem às inovações nas metodologias de conformação, com o intuito de preservar os tecidos saudáveis e extinguir os tecidos tumorais. A duração total e o intervalo entre as frações podem variar de acordo com a técnica utilizada, com a finalidade do tratamento e com o regime do tratamento radioterápico (INCA, 2021). A quimioterapia pode ser administrada antes da cirurgia ou radioterapia, durante a radioterapia ou após o tratamento com cirurgia ou radioterapia. Existem diferentes tipos de quimioterapia que podem ser administradas na forma de comprimidos ou por via intravenosa (Parmar *et al.*, 2021).

Pacientes submetidos à cirurgia de ressecção tumoral para o câncer de cabeça e pescoço são candidatos em potencial à reabilitação dentária suportada por implante, uma vez que resultados debilitantes e o comprometimento de estruturas orais podem ocorrer após cirurgia oncológica, condição que muitas vezes impossibilita o uso de próteses convencionais (Schoen

et al., 2004; Petrovic *et al.*, 2018). Os casos de câncer de cabeça e pescoço vêm aumentando significativamente, o que também está associado ao aumento da frequência de implantes dentários instalados nesses pacientes (Chrcanovic *et al.*, 2016).

Os implantes dentários osseointegrados têm sido utilizados em larga escala, sendo uma possibilidade de tratamento segura para pacientes edentados com resultados de metanálise que demonstraram altas taxas de sobrevivência de implantes após 5 e 10 anos de acompanhamento (Jung *et al.*, 2012). No entanto, os riscos associados às falhas dos implantes têm sido extensivamente investigados ao longo dos anos (Papi *et al.*, 2019; Alberga *et al.*, 2020; Pieralli *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022). Possíveis razões para a falha são: torque baixo de inserção dos implantes planejados para serem carregados imediatamente ou precocemente, cirurgias inexperientes inserindo os implantes, instalação do implante na maxila (Chrcanovic *et al.*, 2014). Além disso, e com base no conceito de osseointegração preconizado por Bränemark *et al.* (1969), deve ser considerado que a radioterapia pode causar alterações no tecido irradiado e comprometer o sucesso da reabilitação suportada por implante (Ernst *et al.*, 2016; Neckel *et al.*, 2021; Wolf *et al.*, 2021) devido ao processo fibro-atrófico induzido pela radiação (Delanian; Lefaix, 2004), levando à hipóxia tecidual, hipocelularidade, hipovascularidade e redução da capacidade de regeneração óssea (Marx; Johnson, 1987).

1.2 Objetivos

- Analisar sistematicamente a sobrevivência de implantes dentários instalados antes e/ou após a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço comparados a pacientes com câncer de cabeça e pescoço não submetidos à radioterapia.
- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*.

1.3 Justificativa

Diante do crescente número de cânceres de cabeça e pescoço, o tratamento com implantes dentários em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia pode melhorar a qualidade de vida, a fonética, a capacidade mastigatória, a autoestima e a imagem daqueles pacientes que tiveram a face mutilada por alguma cirurgia devido à ressecção do tumor. Portanto, num cenário de tanta instabilidade para esses pacientes, os implantes podem ter uma alta taxa de sobrevivência.

Embora a literatura esteja repleta de revisões sistemáticas que avaliaram a influência da radioterapia na falha de implantes dentários, envolvendo análises clínicas variadas, os

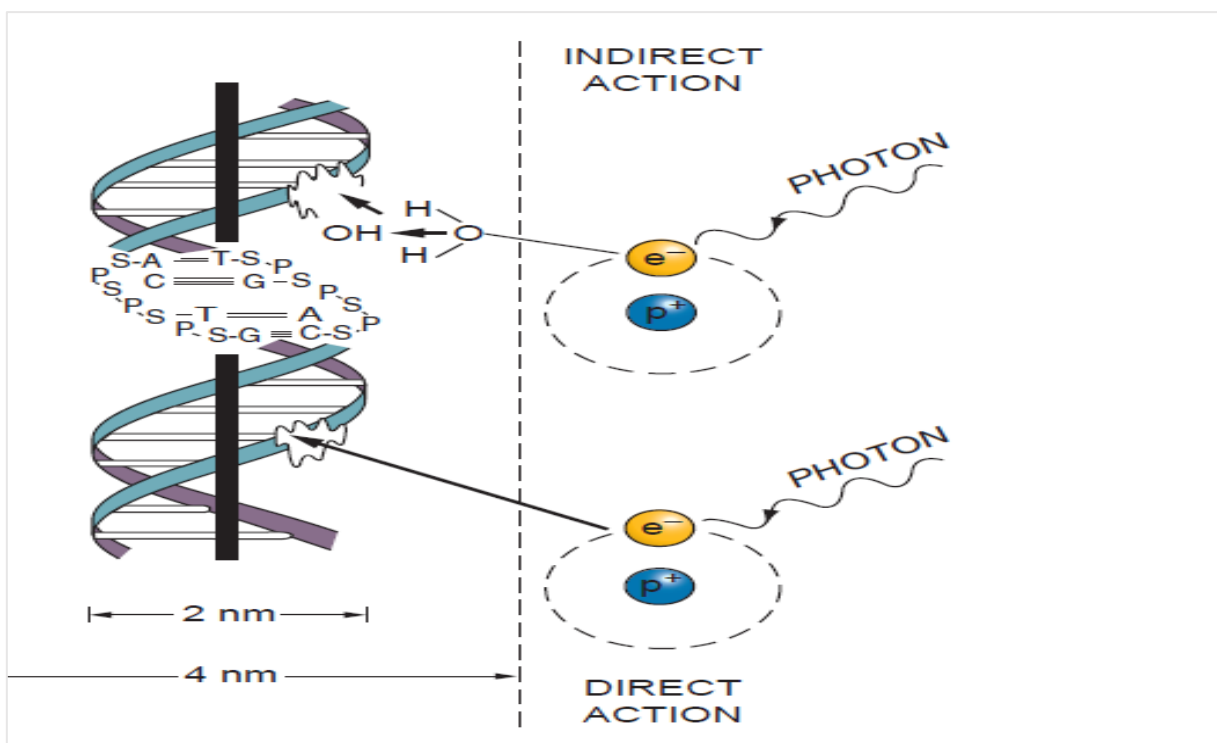
resultados apresentados têm sido inconclusivos. É de extrema importância que o paciente esteja ciente dos potenciais benefícios que podem ser proporcionados face aos possíveis riscos, para que possa decidir, em conjunto com a equipa multidisciplinar, a melhor opção para a sua reabilitação oral. Portanto, este estudo, como contribuição aos serviços de saúde, realizou uma *overview* de revisões sistemáticas para sintetizar o conhecimento científico sobre a influência da radioterapia de cabeça e pescoço na sobrevivência de implantes dentários em comparação com pacientes não irradiados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiopatologia dos tecidos irradiados

A probabilidade de absorção de energia da radiação em material biológico pode levar à excitação ou à ionização. A mudança de nível de um elétron, em um átomo ou molécula, para um nível de energia mais alto sem a ejeção do elétron é chamada de excitação. Se a radiação tiver energia suficiente para ejetar um ou mais elétrons orbitais do átomo ou molécula, o processo é chamado de ionização. A característica importante da radiação ionizante é a liberação localizada de grandes quantidades de energia que pode, subsequentemente, produzir efeitos biológicos significativos no meio irradiado (Hall; Giaccia, 2012). Efeitos biológicos das ondas eletromagnéticas podem ser causados por ação direta, caracterizada quando o elétron de recuo interage diretamente com a molécula alvo para produzir um efeito, ou por ação indireta no qual o elétron de recuo interage com água para produzir o radical hidroxil ($\text{OH}\cdot$), que por sua vez produz danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), conforme ilustrado, esquematicamente, na Figura 1 (Hall; Giaccia, 2012).

Figura 1 - Ação direta e indireta da radiação



Fonte: Hall e Giaccia (2012).

As alterações químicas provocadas pela radiação podem afetar uma célula de várias maneiras, resultando em morte prematura, em impedimento ou em retardo da divisão celular

ou na modificação permanente gerada e repassada para as células de gerações posteriores. Os danos à molécula do DNA induzidos pela radiação ionizante pode levar a morte reprodutiva da célula ou alterações no material genético das células sobreviventes, com consequências a longo prazo (Tahuata *et al.*, 2013).

Os efeitos deletérios decorrentes do tratamento radioterápico na cavidade oral podem ser classificados em dois tipos: agudos e crônicos. Os efeitos agudos se desenvolvem durante as fases iniciais da radioterapia e continuam no período pós tratamento mediato (2-3 semanas). Os efeitos crônicos ou tardios da radioterapia podem se manifestar a qualquer momento, de semanas a anos após o tratamento. As complicações orais mais comuns incluem mucosite, infecção fúngica, bacteriana ou viral, lesão da glândula salivar, cárie dentária, perda de paladar, osteorradionecrose, periimplantite, periodontite e perda de implante. Esses eventos podem ser causados por vários fatores, incluindo as altas taxas de renovação celular da mucosa oral, uma microflora diversificada e complexa, e trauma nos tecidos orais durante a função oral. Os efeitos agudos na mucosa oral podem comprometer a entrega dos protocolos e a redução da dose para os tratamentos radioterápicos contra o câncer ou resultar na necessidade de modificar os esquemas de tratamento (Sciubba; Goldenberg, 2006; Cronshaw *et al.*, 2020).

A mucosite oral é um dos principais efeitos colaterais agudos induzidos pelo tratamento contra o câncer, principalmente radioterápico em cabeça e pescoço e é caracterizada por ardência bucal pelo aparecimento de úlceras dolorosas na boca. Poucos dias após o início do tratamento, o paciente queixa-se de dor e os tecidos orais ficam vermelhos e lisos. Rapidamente, a integridade da mucosa se rompe e ocorre ulceração que afeta a mucosa bucal, a mucosa lingual ventral, o palato mole e a face interna dos lábios e o assoalho da boca (Sonis, 2004).

Osteorradionecrose é uma grave complicação que pode acontecer após um paciente ser submetido à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, caracterizada por necrose do tecido ósseo e falha de cicatrização. O diagnóstico é baseado, principalmente, em sinais clínicos de ulceração da mucosa com exposição de osso necrótico. A maior suscetibilidade da mandíbula foi atribuída ao seu menor suprimento sanguíneo em relação à maxila (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Marx e Johnson (1987), buscaram analisar as condições fisiopatológicas para a osteorradionecrose. Os autores observaram que, histologicamente, os tecidos possuíam hiperemia, inflamação (endarterite), trombose, hipocelularidade, hipovascularização e fibrose. Em geral, hiperemia, endarterite, hipocelularidade e trombose vascular começam logo após a exposição à radiação e são mantidos por mais 6 meses. A hipovascularização e a fibrose

ocorrem de 6 a 12 meses após a radioterapia e representam o estágio final da lesão tecidual por radiação (Marx; Johnson, 1987).

Embora as lesões adversas tenham sido descritas pela primeira vez quando a radiação ionizante começou a ser usada, o entendimento e a compreensão da fisiopatologia são recentes. A teoria estabelecida é a fibro-atrótica, esquematicamente, é dividida em três fases clínicas e histopatológicas. A primeira é a fase inflamatória pré-fibrótica inespecífica, que se caracteriza principalmente por alterações das células endoteliais, as citocinas, liberadas em resposta à lesão, atraem leucócitos para o local da lesão que desencadeiam uma resposta inflamatória aguda caracterizada por aumento da permeabilidade vascular com formação de edema local, destruição de células endoteliais e associação com trombose vascular. A segunda, é a fase celular fibrótica constitutiva formada por fibroblastos e matriz extracelular, alta densidade de fibroblastos ativos (miofibroblastos), altas taxas de proliferação e secreção de produtos anormais em uma matriz extracelular desorganizada com uma capacidade diminuída de degradar esses componentes. E a terceira, é a fase de densificação e remodelação da matriz caracterizada pela formação de um tecido pouco celular, hipovascularidade e uma densa matriz extracelular, podendo resultar em necrose tecidual terminal (Delanian; Lefaix, 2004).

Curi *et al.* (2016) realizaram um estudo histopatológico e histomorfométrico de lesão tecidual por radiação no osso e nos tecidos moles adjacentes. Foram revisados os achados histopatológicos de 40 ossos mandibulares humanos e amostras de tecidos moles adjacentes obtidos de diferentes pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para tratamento de osteorradiocrecrose dos maxilares. Foram observados sete processos histopatológicos na seguinte ordem de aparecimento: hiperemia, endarterite obliterante, trombose, hipocelularidade, hipovascularidade, aumento de gordura na cavidade medular e fibrose. Os resultados mostraram que a hiperemia e a endarterite começaram precocemente na sequência de radiação e persistiram por até 6 meses após a radioterapia. A trombose parecia ser um efeito tardio na sequência de radiação, e os trombos tornaram-se fibrosos nos anos posteriores, em comparação com os trombos iniciais, que eram basicamente coágulos sanguíneos. A hipovascularidade e a fibrose começaram aproximadamente 6 meses após a radiação e pioraram progressivamente ao longo do tempo. Os autores ainda concluíram que hipocelularidade e fibrose foram mais expressivas no tecido ósseo do que nos tecidos moles circundantes (Curi *et al.*, 2016).

2.2 Aspectos relacionados aos implantes dentários em pacientes irradiados

Asikainen *et al.* (1998) em estudo experimental em animais verificaram a osseointegração de implantes dentários carregados com ponte fixa em mandíbulas irradiadas com doses totais de 40, 50 e 60 Gray (Gy). Os resultados mostraram que quando a dose é fracionada (para obter maior tolerância tecidual em relação à radiação de dose única) os implantes de titânio podem se tornar osseointegrados nas mandíbulas após irradiação com 40-50 Gy. No entanto, os implantes instalados nas regiões irradiadas com 60 Gy sofreram perda óssea periimplantar. Os autores concluíram que para taxas de sucesso elevadas, são essenciais um planejamento cuidadoso da radioterapia e a seleção do local de implantação com um fornecimento sanguíneo adequado (Asikainen *et al.*, 1998).

Wagner *et al.* (1998) avaliaram a osseointegração de 275 implantes dentários instalados em 63 pacientes com câncer na orofaringe tratados com cirurgia ressectiva do tumor. Destes, 35 pacientes foram pré-irradiados com dose completa de 60 Gy. O percentual geral de sucesso foi de 97,9% para o acompanhamento de 5 anos, e de 72,8% para o acompanhamento de 10 anos. A radioterapia, idade, gênero, localização do implante, e o intervalo de tempo entre o término da radioterapia e o momento da instalação do implante não influenciaram significativamente na falha do implante. A única influência significativa sobre o percentual de sucesso para a osseointegração foi observada no intervalo de tempo entre a instalação do implante dentário e a instalação do pilar protético. Os implantes que foram submetidos à abertura para a instalação do componente protético em menos de quatro meses após a implantação tiveram um resultado significativamente pior que aqueles que foram abertos quatro meses após a instalação. Concluiu-se que a radioterapia (60 Gy) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não deve ser considerada uma contra indicação para implante dentário (Wagner *et al.*, 1998).

Javed *et al.* (2010), em um estudo revisional, avaliaram a sobrevivência de implantes dentários após a terapia do câncer oral. As bases de dados foram revisadas de 1986 até setembro de 2010. Vinte e um estudos primários foram incluídos no estudo. Dezesesseis estudos relataram que o implante dentário pode possuir osseointegração e permanecer funcionalmente estável em pacientes submetidos à radioterapia. As taxas de sucesso da osseointegração relatadas por esses estudos variaram entre 68% e 100%. Três estudos alertaram que a radiação tem efeitos negativos na sobrevivência dos implantes dentários. Dois estudos relataram que a quimioterapia não tem efeitos prejudiciais na osseointegração e estabilidade funcional do implante dentário. As taxas de sucesso da osseointegração relatadas por esses estudos foram de 99,1% e 97,6%,

respectivamente. O tempo de acompanhamento variou entre 6 meses e 10 anos após a instalação dos implantes. No entanto, esses pacientes devem ser informados e consentidos, previamente, sobre as complicações associadas ao tratamento com implantes após a radioterapia (Javed *et al.*, 2010).

Buddula *et al.* (2012) realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a sobrevivência, a longo prazo, de implantes dentários instalados em pacientes irradiados para câncer de cabeça e pescoço. Foram incluídos pacientes irradiados com uma dose igual ou superior a 50 Gy que receberam implantes dentários no campo irradiado, após a radioterapia. Foram avaliados 48 pacientes que tiveram 271 implantes dentários instalados entre maio de 1987 a julho de 2008. Implantes instalados na maxila foram mais propensos a falhar do que os implantes instalados na mandíbula. Implantes instalados na região posterior foram mais propensos a falhar do que os instalados na região anterior. Concluiu-se que os implantes dentários instalados em osso irradiado apresentaram maior risco de falha, e que a sobrevida do implante foi significativamente influenciada pela localização do implante (Buddula *et al.*, 2012).

Anderson *et al.* (2013), em uma revisão narrativa, forneceram diretrizes para a tomada de decisão sobre a instalação de implantes dentários em pacientes com câncer. O resultado do estudo mostrou que doses abaixo de 50 Gy oferecem baixo risco de falha do implante. Em doses entre 50 – 65 Gy existe uma correlação com a falha do implante, nesses casos a instalação do implante pode ser feita com cautela. Quando a dose é muito alta, entre 75-120 Gy, é provável a falha do implante, e há o risco de desenvolver osteorradionecrose, nessa situação a instalação do implante é contraindicada. Concluiu-se que para a instalação de implantes dentários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, as diretrizes gerais apresentadas devem seguir como coadjuvante (Quadro 1). Nenhum protocolo definitivo pode ser delineado devido a incongruência da literatura relatada (Anderson *et al.*, 2013).

Quadro 1 – Diretriz de decisão para a instalação do implante de acordo com a dose de radiação

Risco	Dose de radiação	Recomendação
Baixo risco	≤ 50 Gy	Implante instalado com precaução padrão
Moderado risco	50 – 65 Gy	Implante instalado com cautela
Alto risco relativo	65 – 74 Gy	Não aconselhado instalar implante a menos que com outra precaução (por exemplo: oxigenoterapia hiperbárica)
Alto risco	75 - 120 Gy	Falta de dados. Instalação não aconselhada
Altíssimo risco	≥ 120 Gy	Não aconselhado instalar implante

Fonte: Anderson *et al.* (2013).

Nooh (2013) realizou uma revisão sistemática de literatura, entre 1990 e junho de 2012, para avaliar o efeito da radioterapia na sobrevida de implantes dentários osseointegrados em

pacientes com câncer oral. Foram avaliados o momento da radioterapia (antes ou após a instalação do implante) e o local de instalação do implante (maxila, mandíbula, retalhos livres vascularizados e enxertos ósseos não vascularizados). A sobrevivência foi significativamente maior para os implantes instalados na mandíbula. A sobrevivência do implante foi maior quando os implantes foram instalados em retalhos livres. O percentual geral de sobrevivência do implante para a radioterapia pré e pós-implantação foi de 88,9% e 92,2%, respectivamente. Uma dose de radiação acima de 55 Gy diminuiu significativamente a sobrevivência do implante após a radiação. Concluiu-se que o local anatômico de instalação do implante na radioterapia pré-implantação foi a variável mais pertinente que afetou a sobrevivência do implante, com melhor taxa de sobrevivência na mandíbula em comparação com a maxila e com o osso enxertado (Nooh, 2013).

Chambrone *et al.* (2013), através de uma revisão sistemática de literatura, avaliaram a sobrevivência de implantes dentários instalados em áreas não enxertadas em maxilares irradiados. As estimativas agrupadas indicaram um aumento significativo no risco de falha do implante em pacientes irradiados, e em regiões maxilares. Concluiu-se que a radioterapia foi associada a percentuais mais altos de falha de implantes, na maioria dos estudos individuais, e na metanálise geral, especialmente para implantes instalados na maxila (Chambrone *et al.*, 2013).

Schiegnitz *et al.* (2014) realizaram uma revisão sistemática de literatura com metanálise para avaliar a terapia com implantes dentários em pacientes com histórico de radiação na região de cabeça e pescoço, e comparar a sobrevivência do implante dentário em pacientes irradiados versus não irradiados. Uma metanálise, dos anos 2007-2013, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência de implantes instalados em osso nativo irradiado em comparação com osso nativo não irradiado. Em contrapartida, outra metanálise, avaliou de 1990 a 2006, e mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor de implantes instalados em paciente irradiado. A metanálise sobre a sobrevivência do implante irradiado comparando osso nativo versus enxertado, mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de implantes instalados em osso nativo irradiado. Concluiu-se que o paciente com histórico de câncer de cabeça e pescoço irradiado pode ser bem sucedido na instalação de implantes dentários. O osso enxertado combinado com radioterapia foi identificado como fator prognóstico negativo na sobrevivência do implante (Shiegnitz *et al.*, 2014).

Claudy *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática para comparar a falha de implantes dentários instalados em osso irradiado, entre 6 e 12 meses, e após 12 meses após a

radioterapia. Foram avaliados 588 implantes instalados entre 6 e 12 meses pós-irradiação em comparação com 920 implantes instalados 12 meses após a radioterapia. A metanálise mostrou que os implantes instalados entre 6 e 12 meses após a radioterapia tinham 34% mais probabilidade de falhar. Concluiu-se que períodos de cicatrização superiores a um ano podem ser benéficos. No entanto, a evidência não é forte e são necessários estudos clínicos mais específicos (Claudy *et al.*, 2015).

Smith Nobrega *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática e metanálise, um total de 40 estudos, envolvendo 2.220 participantes e 9.231 implantes, foram incluídos. A sobrevivência de 5.562 implantes dentários instalados em pacientes irradiados foi comparada com a de 3.669 implantes instalados em áreas não irradiadas. A metanálise sobre a falha de implante mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor de implantes instalados em osso irradiado em comparação com osso não irradiado (Smith Nobrega *et al.*, 2016).

Ernst *et al.* (2016) realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar as alterações no nível do osso marginal de implantes dentários em pacientes irradiados e não irradiados após cirurgia de ressecção do tumor na mandíbula, e identificar possíveis fatores de influência que poderiam prejudicar a osseointegração dos implantes dentários. Foram avaliados 36 pacientes. Destes, 17 foram irradiados, e 19 não foram irradiados e receberam ressecção cirúrgica seguida de reconstrução óssea. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre as alterações do nível ósseo de acordo com: idade, sexo ou procedimento de enxerto ósseo. A quantidade média de perda óssea periimplantar foi duas vezes maior em pacientes irradiados do que em pacientes não irradiados, durante acompanhamento de 03 anos. A maxila não foi diretamente incluída no feixe de radiação devido a localização do tumor. Entretanto, a análise de perda óssea periimplantar mostrou diferença significativa na alteração do nível da crista óssea maxilar a favor dos pacientes irradiados em comparação com pacientes não irradiados. Supõem-se que além da distribuição dosimétrica no local do implante, fatores como xerostomia e fibrose progressiva também desempenham um papel decisivo na perda óssea (Ernst *et al.*, 2016).

Zen *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a segurança de implantes dentários instalados em osso irradiado e analisaram sua viabilidade quando instalados após radioterapia. A estratégia de busca recuperou 4.487 estudos. Destes, 08 artigos foram incluídos na revisão. Foram instalados 1.237 implantes em 331 pacientes. A taxa de falha geral foi de 9,53%. As taxas de sucesso da osseointegração variaram de 62,5% a 100%. O intervalo de tempo ideal entre o término da radioterapia e a instalação do implante dentário variou de 06 a 15 meses. As doses de radiação não foram associadas a níveis significativos de falha dos

implantes. Concluiu-se que a instalação dos implantes dentários em osso irradiado é viável, e que a radioterapia de cabeça e pescoço não deveria ser considerada uma contraindicação para a reabilitação oral com implantes dentários (Zen *et al.*, 2016).

Chrcanovic *et al.* (2016) em uma revisão de literatura e metanálise compararam a sobrevivência de implantes dentários, infecções pós-operatória e perda óssea marginal de implantes dentários instalados em pacientes irradiados versus pacientes não irradiados. A estratégia de busca recuperou 1.683 artigos potenciais. Destes, 54 foram considerados elegíveis. Todos os estudos foram considerados de alto risco de viés. Uma metanálise sobre a sobrevivência dos implantes mostrou diferença estatisticamente significativa a favor dos pacientes não irradiados em comparação com os pacientes irradiados. Outra metanálise sobre a falha de implante irradiado mostrou diferença estatisticamente significativa a favor dos implantes instalados na mandíbula irradiada *versus* aqueles instalados na maxila irradiada. Concluiu-se que tanto a radiação quanto o local de instalação do implante afetam negativamente a sobrevivência de implantes dentários. Os autores consideraram que o estudo falhou em apoiar a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica em pacientes irradiados que necessitam de implantes dentários, e não mostrou diferença significativa na sobrevivência quando os implantes são instalados antes ou após 12 meses de radioterapia. Além disso, houve uma tendência a uma menor sobrevida na taxa de implantes instalados em pacientes submetidos a doses de radiação mais altas. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido a fatores de confusão não controlados nos estudos primários (Chrcanovic *et al.*, 2016).

Dekker *et al.* (2018) analisaram a vascularização da medula óssea em mandíbulas irradiadas. O grupo irradiado foi composto por 20 pacientes totalmente edêntulos com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço submetidos à reabilitação protética com implantes dentários. O grupo controle foi composto por 24 pacientes edêntulos que receberam implantes dentários, sem histórico de câncer ou radioterapia. A radiação diminuiu significativamente o número e a densidade dos vasos sanguíneos. A proporção de vasos menores diminuiu significativamente nos locais com dosagens superiores a 50 Gy e ao longo do tempo após a radioterapia. Concluiu-se que a formação de novos vasos pode ser prejudicada, causando uma situação de hipovascularização, mais acentuada na fase pós-radioterapia (Dekker *et al.*, 2018).

Di Carlo *et al.* (2019), em estudo retrospectivo, em 17 indivíduos com câncer bucal tratados com radioterapia, avaliaram o melhor momento para a instalação de implantes dentários. Os pacientes foram submetidos a cirurgia ablativa e foram tratados com radioterapia abaixo de 50 Gy. Foram instalados 84 implantes dentários em osso residual irradiado. A avaliação dos intervalos de 12, 14 e 16 meses entre a radioterapia e a instalação do implante

mostrou que implantes instalados com 14 meses após a radioterapia foram significativamente favorecidos. Concluiu-se que o atraso na instalação do implante, e um protocolo de carregamento tardio darão melhores chances de osseointegração para os implantes (Di Carlo *et al.*, 2019).

Patel *et al.* (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar a sobrevivência de implantes instalados em sítios irradiados e não irradiados. Foram instalados 376 implantes dentários em 115 pacientes com câncer. A maioria dos implantes foi instalado após a ressecção do tumor primário. O local de instalação do implante na maxila e em enxerto ósseo em pacientes expostos à radioterapia influenciou negativamente na sobrevida do implante, mas não apresentaram resultados significativos. A instalação de implantes dentários em áreas associadas a algum tipo de retalho reconstrutivo foi fortemente associada à necessidade de revisão dos tecidos moles. Concluiu-se que a radioterapia e a localização da instalação do implante têm menos influência na sobrevivência do implante do que estudos anteriores sugeriram (Patel *et al.*, 2020).

Panchal *et al.* (2020), através de uma revisão sistemática da literatura com metanálise, avaliaram a sobrevivência de implantes dentários instalados em áreas de enxerto ósseo vascularizado. Foram incluídos 42 estudos publicados entre 1992 e 2017. A maioria dos estudos (85,7%) incluiu pacientes com reconstruções após ressecções oncológicas antes ou após radioterapia. A sobrevida do implante foi menor no grupo de pacientes irradiados do que no grupo de pacientes não irradiados (84,6% versus 95,3%, respectivamente), durante acompanhamento médio de 36 meses. A metanálise mostrou que a sobrevida de implantes irradiados tendeu a ser maior entre os pacientes que receberam os implantes antes da radioterapia do que aqueles que instalaram os implantes depois da radioterapia (88,8% versus 83,4%, respectivamente). Concluiu-se que a radioterapia teve um impacto adverso nos resultados. Implantes instalados antes da radioterapia podem demonstrar uma sobrevida superior em comparação aos instalados depois (Panchal *et al.*, 2020).

Alberga *et al.* (2020) avaliaram o desempenho de 58 implantes dentários instalados imediatamente após a extração de dentes na mandíbula durante a cirurgia ressectiva do tumor ou antes da radioterapia primária. A análise radiográfica mostrou maior perda óssea ao redor dos implantes no grupo irradiado, mas sem diferença estatística significativa. Os resultados mostraram pacientes razoavelmente satisfeitos, não houve diferença significativa entre os grupos irradiados e não irradiados. A radioterapia teve um efeito negativo na sobrevivência do implante. Os autores consideraram que nenhuma conclusão confiável pode ser tomada sobre a sobrevivência do implante devido ao tamanho da amostra ser pequeno. Concluiu-se que a

instalação de implante na mandíbula durante a remoção dos dentes remanescentes e antecedendo o tratamento do câncer de cabeça e pescoço é uma opção viável, considerando os potenciais benefícios como redução do tempo de reabilitação, redução dos procedimentos cirúrgicos e melhoria na qualidade da vida (Alberga *et al.*, 2020).

Toneatti *et al.* (2021) por meio de uma revisão sistemática com metanálise avaliaram a sobrevida de implantes dentários e ocorrência de osteorradionecrose em pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço. Dentre 2.179 artigos identificados na busca, vinte e três estudos foram elegíveis. Foram avaliados 425 pacientes submetidos à radioterapia que receberam 1.637 implantes, com taxa de sobrevida de 91,9% após um acompanhamento médio de 39,8 meses. No grupo controle não irradiado foram instalados 965 implantes com uma taxa de sobrevivência de 97% após um acompanhamento médio de 37,7 meses. A metanálise para a sobrevivência do implante mostrou diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de pacientes não irradiados em comparação com pacientes irradiados. Concluiu-se que a sobrevida do implante em pacientes irradiados foi menor do que em pacientes não irradiados. Os autores consideraram que os resultados desse estudo devem ser analisados criticamente porque existem várias limitações (Toneatti *et al.*, 2012).

In' t Veld *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a instalação imediata de implantes dentários, antes da radioterapia, na mandíbula edêntula em pacientes com câncer. A estratégia de busca recuperou 1.003 artigos potenciais. Destes, dez estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Uma metanálise sobre a falha do implante mostrou que não houve diferença significativa entre os implantes instalados imediatamente durante a cirurgia ablativa e os instalados tardiamente (após a cirurgia ablativa do tumor). Outra metanálise mostrou que a radiação não afetou significativamente a taxa de sobrevivência ou a funcionalidade dos implantes instalados imediatamente entre os grupos radioterapia e sem radioterapia (In' t Veld *et al.*, 2021).

Pieralli *et al.* (2021) realizaram um estudo retrospectivo em um grupo de 57 pacientes. Dois grupos receberam modalidades terapêuticas diferentes para câncer de cabeça e pescoço: ressecção cirúrgica do tumor (n=19) ou ressecção cirúrgica do tumor associada à radioterapia (n=18), e um grupo controle saudável (n = 20). Os resultados clínicos e relatados foram avaliados em 79 reabilitações protéticas suportadas por 322 implantes. A taxa de sobrevivência do implante foi 98,1% no grupo de pacientes com câncer não irradiados, 98,2% no grupo de pacientes com câncer irradiados, e 100% no grupo controle. Concluiu-se que entre pacientes irradiados com câncer e não irradiados com câncer, as taxas de sobrevida foram semelhantes em nível de implante e prótese, não havendo diferença significativa na capacidade mastigatória

ou índice de satisfação entre os grupos. Os autores justificam esses resultados devido aos cuidados especiais com procedimentos minimamente invasivos, população de não fumantes, manejo adequado dos tecidos moles e manutenção rigorosa da higiene bucal (Pieralli *et al.*, 2021).

Wolf *et al.* (2021) avaliaram em um estudo retrospectivo o impacto da radiação no local do implante e na glândula parótida. Foram avaliados 751 implantes em 121 pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço. O sucesso do implante foi avaliado de acordo com os critérios de Albrektsson modificados. A taxa de sobrevivência geral do implante foi de 90,4% em dez anos de acompanhamento, sessenta e dois implantes falharam em 32 pacientes. A taxa de sucesso foi de 73,5%, após o acompanhamento de dez anos. Fortes preditores de falha do implante foram correlacionados com a dose específica no local do implante maior que 50Gy, dose na parótida maior que 30Gy, enxerto ósseo e de tecidos moles, higiene bucal deficiente, tratamento com radiação não modulada e prótese não telescópica. Concluiu-se que os efeitos deletérios da radioterapia são atribuídos ao alto nível de dose de radiação no local do implante e à xerostomia induzida por radiação. Além disso, o risco de osteorradionecrose periimplantar aumenta rapidamente com doses médias acima de 60 Gy, particularmente para implantes instalados na mandíbula (Wolf *et al.*, 2021).

Gupta *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática de literatura com metanálise. A sobrevivência de implantes dentários instalados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em locais irradiados e não irradiados foi avaliada. A estratégia de busca recuperou 636 artigos potenciais. Destes, 15 estudos foram elegíveis. Foram analisados 1.097 pacientes com 4.637 implantes instalados em sítios irradiados e não irradiados, com uma duração de seguimento que variou entre 6 e 120 meses. A metanálise mostrou diferença estatisticamente significativa a favor dos implantes instalados em sítios não irradiados em comparação com os sítios irradiados. No entanto, as taxas de sobrevivência cumulativas ao longo de um período de 7-10 anos foram relatadas como comparáveis. A taxa de sobrevivência cumulativa dos implantes instalados em locais irradiados e não irradiados foi de 85,8% e 93,9%, respectivamente. Concluiu-se que embora estatisticamente a metanálise tenha revelado maior taxa de sobrevivência para implantes instalados em sítios não irradiados, uma criteriosa seleção de pacientes pode minimizar as chances de falhas dos implantes em pacientes irradiados (Gupta *et al.*, 2021).

Shokouhi e Cerajewska (2022), por meio de uma revisão sistemática de literatura, avaliaram a sobrevida de implantes dentários em pacientes que tiveram câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia. Implantes dentários instalados em osso enxertado foram excluídos. A taxa de sucesso do implante foi significativamente maior em casos não irradiados

do que em casos irradiados. Uma metanálise mostrou que a sobrevivência do implante foi significativamente maior na mandíbula em comparação com a maxila, em períodos médios de acompanhamento de 01 a 14 anos. Outra metanálise mostrou que a sobrevida dos implantes dentários foi significativamente maior em pacientes com implantes instalados em osso não irradiado em comparação com implantes instalados em osso irradiado, durante um período médio de acompanhamento de 1 a 3,8 anos. Concluiu-se que a reabilitação baseada em implantes dentários é uma opção viável com taxas de sobrevida favoráveis em pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço (Shokouhi; Cerajewska, 2022).

Schiegnitz *et al.* (2022) realizaram uma revisão sistemática de literatura para comparar a sobrevivência do implante em osso irradiado e não irradiado e investigar potenciais fatores de risco para a terapia com implantes em pacientes com câncer. O estudo é uma atualização da pesquisa anterior (Schiegnitz *et al.*, 2014). Bases de dados foram investigadas para artigos publicados no período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2021. A estratégia de busca recuperou 502 artigos. Destes, 29 artigos foram selecionados e complementados pelos 30 artigos incluídos na pesquisa anterior. A sobrevivência média global dos implantes foi de 87,8% (34% a 100%). Não só a metanálise sobre a sobrevivência do implante, dos anos 1990-2021, mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor de implantes instalados em osso não irradiado em comparação com osso irradiado, mas também, a metanálise de estudos publicados entre 2013 a 2021 mostrou uma influência significativa da radioterapia na sobrevida do implante. Uma metanálise mostrou uma falha do implante estatisticamente significativa no osso enxertado irradiado em comparação com o osso nativo irradiado (2013-2021). Este resultado foi confirmado na metanálise estendida com os dados de 1990-2021. Os autores consideraram que embora a sobrevida geral do implante tenha sido alta, a radioterapia provou ser um fator de risco significativo para a falha do implante. Concluiu-se que dentro das limitações da avaliação atual e cientes de possíveis vieses na realização de uma metanálise retrospectiva, o estudo apoia a recomendação atual de oferecer a possibilidade de terapia com implantes para pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Além disso, o tratamento baseado em implantes dentários em pacientes que recebem radioterapia requer um planejamento individual preciso e manutenção posteriores rigorosas (Shiegnitz *et al.*, 2022).

Kende *et al.* (2022) realizaram uma revisão de literatura com metanálise para avaliar os tempos de implantação (implante dentário imediato x retardado), a sua sobrevivência associada e as taxas diferenciais de sobrevivência dependendo do local da instalação do implante (maxila ou mandíbula) em maxilares irradiados, com período de acompanhamento superior a seis meses. A estratégia de busca recuperou 1.346 artigos, dos quais 23 artigos foram elegíveis. A

taxa de sucesso de 82,47% e 89,37%, para maxilares irradiados e não irradiados, respectivamente. Não foi observada diferença estatisticamente significativa, na taxa de sobrevivência, entre os implantes instalados em pacientes irradiados em comparação com os instalados em osso não irradiado. Concluiu-se que a presença de radioterapia não desempenha um papel significativo na taxa de sucesso de implantes dentários em pacientes com câncer de cavidade oral. No entanto, a colocação tardia do implante pode ter uma melhor chance de sobrevivência (Kende *et al.*, 2022).

3 METODOLOGIA

A pesquisa baseou-se no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page *et al.*, 2021) (ANEXO A). Um protocolo de pesquisa foi registrado na plataforma *International Prospective Registry of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42023406059), minimizando o risco de viés de publicação e a duplicidade de revisões para responder a uma mesma questão clínica.

A pergunta da pesquisa foi realizada seguindo os componentes do acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão, como apresentado no Quadro 1.

Quadro 2 – Estratégia PICO para a elaboração da questão de pesquisa

P – População	Pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço
I – Intervenção	Instalação de implantes dentários antes e/ou após à radioterapia
C – Comparação	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço não submetidos à radioterapia
O – Desfecho	Sobrevivência dos implantes dentários
Pergunta de pesquisa	Qual o percentual de sobrevivência de implantes dentários instalados antes e/ou após a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, comparados àqueles não expostos a radiação?

Fonte: elaborado pela autora (2024).

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que avaliaram a sobrevivência de implantes dentários instalados, antes e/ou após radioterapia, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em comparação a pacientes com câncer de cabeça e pescoço nos quais foram instalados implantes em osso não irradiado.

Foram excluídas as revisões sistemáticas de estudos em animais, outros tipos de revisões em vez de revisões sistemáticas e estudos para os quais o texto completo estava indisponível.

3.2 Fontes de pesquisa e estratégia de busca

Para realização dessa *overview* de revisões sistemáticas, foi conduzida uma busca eletrônica e manual, por meio de dois revisores treinados e calibrados de forma independente. As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Pubmed/MEDLINE* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *Cochrane Library*, *Embase* (*Excerpta Medica dataBASE*) e *Web of Science*, desde a sua criação até 23 de fevereiro de 2024. Além disso, uma pesquisa de literatura cinzenta foi realizada na base de dados *Google Scholar*.

Para cada base de dados foram elaboradas estratégias de busca utilizando termos indexados e sinônimos (ANEXO B). A equipe de revisão fez uma busca manual nas listas das referências em todos os estudos incluídos. Em caso de dúvida, foi consultado um terceiro revisor. Não foram consideradas restrições baseadas em idioma e data de publicação.

3.3 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores, de forma independente, em um processo de duas etapas usando o aplicativo *Ryan app* (*Qatar Foundation, Qatar*) (Ouzzani *et al.*, 2016). Estudos duplicados foram removidos por meio de software de gerenciamento de referência (*EndNote® X9; Clarivate, Philadelphia, PA, USA*). Na primeira etapa, os revisores avaliaram os títulos e resumos dos estudos recuperados nas buscas para estudos elegíveis. Na segunda etapa foi realizada a leitura do texto completo selecionado a partir do título e resumo, e foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. A concordância entre os revisores foi avaliada pelo Kappa de Cohen (Landis; Koch, 1977).

3.4 Extração e gerenciamento dos dados

Os dados foram coletados por dois revisores, de forma independente, com base nas principais características dos estudos, num formulário *Excel* desenvolvido para o efeito e previamente testado.

Em cada um dos estudos os seguintes dados foram extraídos e organizados comparativamente: (1) estudo e ano de publicação, (2) número de participantes / faixa etária, (3) país de publicação, (4) número de estudos incluídos / desenho do estudo, (5) presença de metanálise, (6) variação da dose de radiação / momento de instalação do implante, (7) número de implantes falhos/ instalados, (8) local de implantação, (9) intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante, (10) período de acompanhamento, (11) características do implante, (12) características do câncer, (13) terapia adjuvante, (14) estabilidade da crista óssea, (15) complicações pós-operatória, (16) reabilitação protética. Posteriormente, um terceiro autor revisou os dados. Nos casos de dados faltantes, os autores seriam contatados por e-mail duas vezes.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de forma independente por dois revisores. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada usando a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) (ANEXO C). A ferramenta é estruturada em 16 itens, onde os itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15 são consideradas questões críticas. As perguntas são respondidas com as opções: (1) sim, (2) sim parcial e (3) não ou metanálise não realizada. A classificação geral de confiança dos resultados da revisão é categorizada como alta (nenhuma ou uma fraqueza não crítica), moderada (mais de um ponto fraco não crítico), baixa (uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas) ou criticamente baixa (mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas) (Shea *et al.*, 2017).

3.6 Análise de subgrupo

Análises de subgrupos foram realizadas considerando o local de instalação do implante dentário, origem óssea do local de implantação, momento da instalação do implante, intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante e dose de radiação.

3.7 Síntese de resultados

Uma síntese descritiva dos resultados dos estudos incluídos foi realizada. Caso um estudo não apresentasse dados brutos sobre a falha do implante, mas apresentasse percentuais relacionados à sobrevivência do implante, os dados eram convertidos quando necessário. O percentual de falha foi calculado usando média aritmética.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

O processo de seleção pode ser acompanhado detalhadamente no fluxograma PRISMA (Figura 2). A estratégia de busca na literatura identificou um total de 1.811 registros potenciais nas bases de dados eletrônicas. Após a remoção de 670 duplicatas, as 1.141 publicações restantes foram triadas e destas, 1.101 publicações foram descartadas por meio da leitura dos títulos e resumos. Um total de cinco relatórios adicionais foram identificados através da busca manual. Isso resultou em 45 registros selecionados para a leitura do texto completo. Destes, trinta e quatro referências foram excluídas, o motivo da exclusão está presente na Tabela 1. Finalmente, 11 revisões sistemáticas foram incluídas na *overview*.

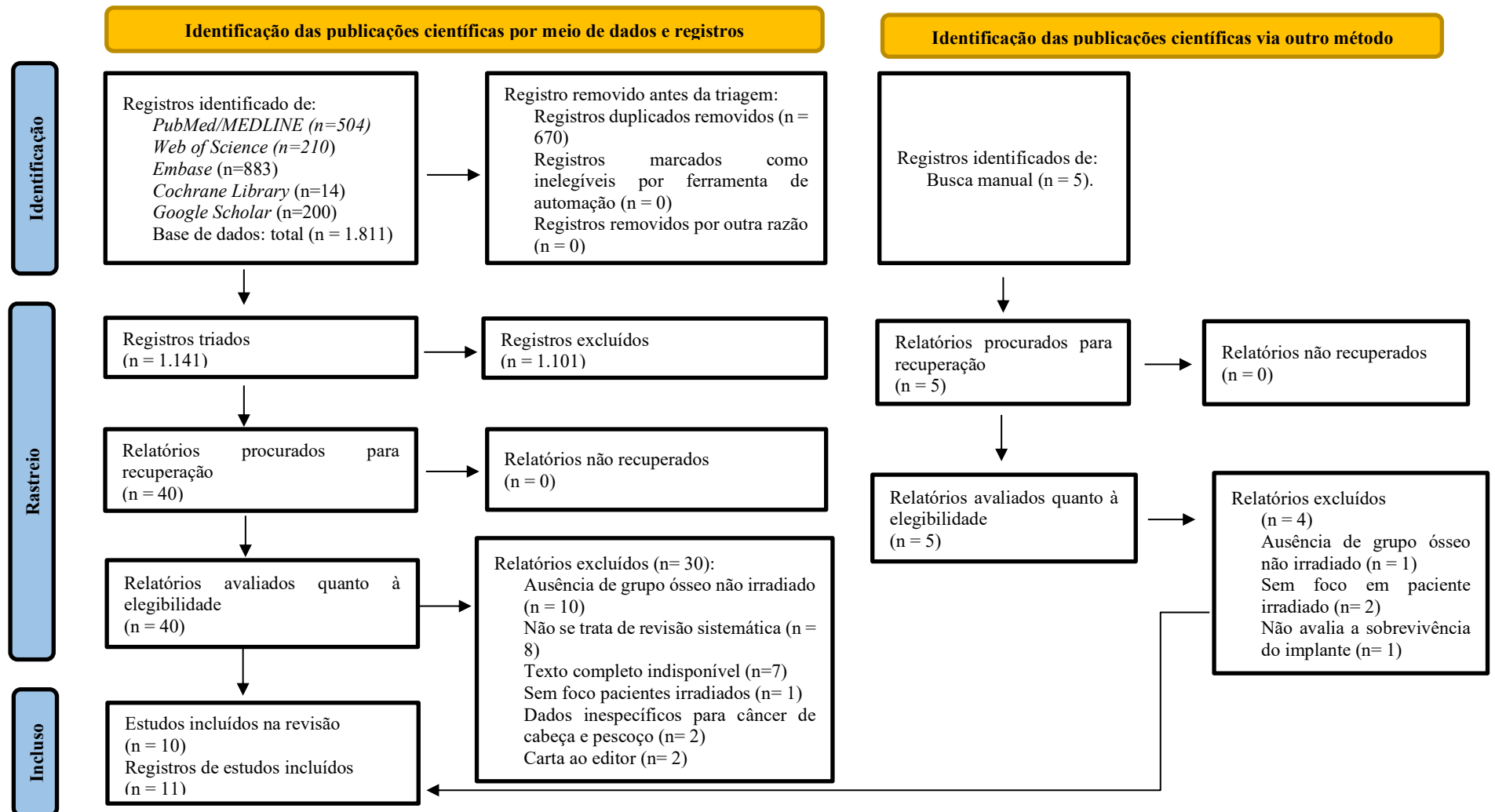
Os coeficientes kappa interexaminadores indicaram um nível de concordância muito bom entre os revisores durante a seleção dos estudos, com valores superiores a 0,800 para as bases de dados.

4.2 Características gerais das revisões sistemáticas incluídas

Onze revisões sistemáticas envolvendo 16.193 participantes com 73.674 implantes dentários foram incluídos nessa *overview* (Camolesi *et al.*, 2023; Shahi *et al.*, 2023; Kende *et al.*, 2022; Schiegnitz *et al.*, 2022; Shokouhi e Cerajewska, 2022; Gupta *et al.*, 2021; in' t Veld *et al.*, 2021; Smith Nobrega *et al.*, 2016; Chrcanovic *et al.*, 2016; Schiegnitz *et al.*, 2014; Chambrone *et al.*, 2013). A revisão sistemática publicada por Schiegnitz *et al.* (2022) é uma atualização da revisão sistemática de Schiegnitz *et al.* (2014), tratando do mesmo estudo científico. Nesta situação, para efeitos de cálculo de uma *overview*, são considerados os dados do estudo, sendo computadas as informações da publicação mais recente.

As características gerais individualizadas das revisões sistemáticas são apresentadas nos Quadros 3 ao 13, envolvendo uma síntese com o título do artigo em inglês, objetivos, critérios de inclusão e critérios de exclusão adotados, participantes incluídos, fator de exposição analisado, desfechos avaliados, ferramenta utilizada para avaliar o risco de viés, principais resultados e conclusões.

Figura 2 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para revisões sistemáticas



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Tabela 1 – Motivo de exclusão para as referências lidas na íntegra

Motivo de exclusão	Autoria (ano de publicação)	Número de publicações
Ausência de grupo controle não irradiado	Benites Condezo <i>et al.</i> (2021); Schimmel <i>et al.</i> (2018); Ravi <i>et al.</i> (2017); Zhang <i>et al.</i> (2016); Shugaa addin <i>et al.</i> (2016); Zen Filho <i>et al.</i> (2016); Claudy <i>et al.</i> (2015); Esposito e Worthington. (2013); Nooh (2013); Esposito <i>et al.</i> (2008); Coulthard <i>et al.</i> (2002)	11
Não eram revisão sistemática	Koudougou <i>et al.</i> (2020); Thanya e Ganapathy (2016); Tanaka <i>et al.</i> (2013); Dholam e Gurav (2012); Javed <i>et al.</i> (2010); Schoen <i>et al.</i> (2004); Harrison <i>et al.</i> (2003); Marx e Morales (1998)	8
Texto completo indisponível	Atanásio Pitorro <i>et al.</i> (2022); Estafanous <i>et al.</i> (2022); Recani <i>et al.</i> (2014); Garg e Guez (2011); Hugentobler e Guyot (2009); Colella <i>et al.</i> (2007); Samouhi e Buchbinder (2000)	7
Não focaram reabilitação oral com implantes em paciente irradiado	Lu <i>et al.</i> (2021); Kotsakkis <i>et al.</i> (2015); Chen <i>et al.</i> (2013)	3
Dados não específicos para câncer de cabeça e pescoço	Toneatti <i>et al.</i> (2021); Panchal <i>et al.</i> (2020)	2
Carta ao editor	Korfage <i>et al.</i> (2015); Schiegnitz <i>et al.</i> (2015)	2
Não avaliaram a sobrevivência do implante	Barber <i>et al.</i> (2011)	1

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 3 – Síntese da revisão sistemática de Camolesi *et al.* (2023) (continua)

Autoria (ano)	Camolesi <i>et al.</i> , 2023
Título	<i>Survival of osseointegrated implants in head and neck cancer patients submitted to multimodal treatment: a systematic review and meta-analysis</i>
Objetivos	Investigar a taxa de sobrevivência de implantes instalados em osso irradiado e não irradiado em pacientes submetidos a tratamento de câncer de cabeça e pescoço
Critério de inclusão	Pacientes com diagnósticos de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia por IMRT e/ou outras técnicas; paciente com taxa de sucesso e acompanhamento mínimo de seis meses após a instalação do implante; estudos de coorte retrospectivo ou prospectivo; estudos publicados a partir de 1990; publicações em inglês, português ou espanhol
Critério de exclusão	Estudos em animais; indisponibilidade do texto completo; relatos de caso; estudos retrospectivos não aninhados; série de casos inferior a 3 casos
População	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com terapia multimodal
Intervenção	Instalação de implantes dentários em osso que recebeu radioterapia com intenção curativa, adjuvante, em combinação ou não com cirurgia (associadas ou não a diferentes tipos de enxerto ósseo), quimioterapia, imunoterapia ou terapias direcionadas
Comparação	Osso não irradiado
Desfecho	Presença de osseointegração e ausência de sinais clínicos de infecção; dor; mobilidade do implante e edema; falha do implante devido a perda óssea; falha do enxerto ou infecção; e ORN
Risco de viés	Lista de verificação do instituto Joanna Briggs para estudos de prevalência. Escala Newcastle-Ottawa para avaliação da qualidade dos estudos não randomizados. Risco de viés avaliado pela ROBINS-I

Quadro 3 – Síntese da revisão sistemática de Camolesi *et al.* (2023) (conclusão)

Principais resultados	A taxa de sobrevivência, em cinco anos, foi de 93,13% para implantes instalados em osso irradiado e de 98,52% em osso não irradiado
Conclusões	As taxas de sobrevivência de implantes instalados em osso irradiado são clinicamente satisfatórias após um acompanhamento de 5 anos, com uma percentagem inferior às de implantes instalados em osso não irradiado

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 4 – Síntese da revisão sistemática de Shahi *et al.* (2023)

Autoria (ano)	Shahi <i>et al.</i> (2023)
Título	<i>Evaluation of the Success Rate of Dental Implants in Oral Cavity Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis</i>
Objetivos	Avaliar e determinar a taxa de sobrevivência dos implantes em pacientes com câncer da cavidade oral que receberam radioterapia <i>versus</i> àqueles que não receberam
Critério de inclusão	Estudos de controle randomizados, estudos retrospectivos e prospectivos; pacientes com câncer de cavidade oral; sobrevivência de implantes relatada em estudos; apenas estudos publicados em inglês
Critério de exclusão	Cartas ao editor, estudos de revisão, laboratoriais e <i>in vitro</i>
População	Pacientes com câncer oral em tratamento com implantes dentários
Exposição	Radiação
Comparação	Irradiado <i>versus</i> não irradiado
Desfecho	Sobrevivência do implante
Risco de viés	Escala Newcastle-Ottawa
Principais resultados	A taxa de sobrevivência foi de 87,45% para implantes instalados em osso não irradiado e de 81,35% em osso irradiado
Conclusões	A metanálise mostrou que houve uma diferença significativa a favor dos pacientes não irradiados, embora esta diferença não tenha sido muito significativa

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 5 – Síntese da revisão sistemática de Kende *et al.* (2022) (continua)

Autoria (ano)	Kende <i>et al.</i> (2022)
Título	<i>Survival of Dental Implants on Irradiated Jaws: A Systematic Review and Meta-analysis</i>
Objetivos	Avaliar os tempos de implantação (implante dentário imediato x retardado) e a sua sobrevivência associada; avaliar a sobrevida do implante dentário dependendo do local da instalação (maxila ou mandíbula)
Critério de inclusão	Estudos retrospectivo e prospectivo que analisaram a sobrevivência de implantes dentários em maxilares irradiados com período de acompanhamento superior a seis meses
Critério de exclusão	Artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, artigos apenas com resumo; artigos com dados insuficientes, ausentes, comunicações pessoais, séries de casos, relatos de casos, estudos em animais, estudos com menos de 10 pacientes, implantes dentários falhos por outros motivos que não a osseointegração, como: recorrência do tumor, ressecção e morte
População	Pacientes submetidos a tratamentos com implantes dentários
Exposição	Paciente com câncer na cavidade oral recebendo irradiação
Comparação	Sobrevivência de implantes dentários em mandíbulas não irradiadas
Desfecho	Sobrevivência de implantes dentários em pacientes com câncer na cavidade oral
Risco de viés	Escala Newcastle-Ottawa
Principais resultados	Percentual de sucesso de 82,47% (maxilares irradiados) e 89,37% (maxilares não irradiados), com período médio de acompanhamento de 52,5 meses A metanálise mostrou não haver diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre os implantes instalados em pacientes irradiados em comparação com os implantes instalados em osso não irradiado (OR: 0,24; IC 95%: 0,14-0,40; $I^2=73%$; $p<0,01$)

Quadro 5 – Síntese da revisão sistemática de Kende *et al.* (2022) (conclusão)

Conclusões	A presença de radioterapia não desempenha um papel significativo na taxa de sucesso de implantes dentários em pacientes com câncer oral. No entanto, a colocação tardia do implante pode ter uma melhor chance de sobrevivência
------------	---

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 6 – Síntese da revisão sistemática de Schiegnitz *et al.* (2022)

Autoria (ano)	Schiegnitz <i>et al.</i> (2022)
Título	<i>Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival</i>
Objetivos	Comparar a sobrevivência de implante dentário em osso irradiado e não irradiado, e investigar fatores de risco
Critério de inclusão	Participação de mais de dez indivíduos irradiados; estudo publicado em inglês ou alemão; estudos prospectivos: estudos randomizados controlados, não randomizados controlados, estudos de coorte; estudos retrospectivos: controlados, caso-controle, coorte único Para metanálise: estudos com acompanhamento de pelo menos 03 ou 05 anos
Critério de exclusão	Não atender a todos os critérios listados acima ou informações importantes estivessem faltando e não pudessem ser fornecidas; uso de implantes de substituição após a perda do implante, caso fossem incluídos na avaliação geral da sobrevivência do implante
População	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço reabilitados com implante dentário
Exposição	Radioterapia de cabeça e pescoço (antes e/ou após a instalação do implante)
Comparação	Pacientes não irradiados
Desfecho	Sobrevivência de implantes dentários
Avaliação do risco de viés	Escala Newcastle Ottawa para estudos comparando pacientes irradiados e não irradiados; se o estudo não continha um grupo controle não irradiado, a avaliação do risco de viés foi realizada segundo Moga <i>et al.</i> (2012)
Principais resultados	A metanálise sobre a sobrevivência do implante de 1990-2021 mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor de implantes instalados em osso não irradiado em comparação com osso irradiado (OR: 1,97; IC 95%: 1,63-2,37; I ² =47%; p<0,0001) A metanálise sobre a sobrevivência do implante entre o osso nativo irradiado e o osso enxertado irradiado indicou uma falha do implante estatisticamente significativa no osso enxertado irradiado (OR: 2,26; IC 95%: 1,50-3,40; I ² =12%; p<0,0001)
Conclusões	O tratamento de pacientes que recebem radioterapia requer um planejamento individual e cuidados posteriores rigorosos. Se possível, os implantes devem ser instalados em osso nativo em vez de osso enxertado

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 7 – Síntese da revisão sistemática de Shokouhi e Cerajewska (2022) (continua)

Autoria (ano)	Shokouhi e Cerajewska (2022)
Título	<i>Radiotherapy and the survival of dental implants: a systematic review</i>
Objetivos	Avaliar a sobrevivência de implantes dentários em pacientes submetidos à radioterapia, e discutir detalhes dos fatores de influência pertinentes
Critério de inclusão	Ensaio randomizados controlados, estudos de coorte, estudos de caso-controle e relatos de casos; pacientes com câncer de cabeça e pescoço; radioterapia afetando o local da cirurgia de implante; pacientes reabilitados com um ou mais implantes dentários; período de acompanhamento de 12 meses ou mais após o carregamento
Critério de exclusão	Artigo de revisão, artigo de opinião e relatos de casos de um único paciente; quando não específico se a radiação afetou o local da cirurgia de implante; implantes dentários colocados em osso enxertado livre; implantes extraorais; pacientes que receberam oxigenoterapia hiperbárica antes da instalação do implante
População	Pacientes humanos que tiveram um tumor primário de cabeça e pescoço tratados com radioterapia em osso nativo não enxertado
Exposição	Instalação de implante dentário endósseo em sítio intraoral previamente exposto à radioterapia

Quadro 7 – Síntese da revisão sistemática de Shokouhi e Cerajewska (2022) (conclusão)

Comparação	Instalação de implante dentário em sítio intra oral não exposto à radioterapia
Desfecho	Sobrevivência de implantes dentários
Risco de viés	Risk of Bias in Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)
Principais resultados	A metanálise mostrou uma sobrevida dos implantes significativamente maior em pacientes com implantes instalados em osso não irradiado, em comparação com implantes instalados em osso irradiado (OR: 4,77; IC 95%: 2,57-8,89; $I^2=0\%$; $p<0,0001$) A metanálise sobre a sobrevivência de implante entre maxila e mandíbula, demonstrou diferença estatisticamente significativa a favor da mandíbula (OR: 5,03; IC 95%: 1,07-23,58; $I^2=87\%$; $p=0,04$)
Conclusões	Embora a sobrevida do implante de curto a médio prazo seja alta, vários fatores requerem consideração cuidadosa para um resultado favorável. Mais pesquisas de alta qualidade e ensaios randomizados controlados são necessários nesse campo

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 8 – Síntese da revisão sistemática de Gupta *et al.* (2021)

Autoria (ano)	Gupta <i>et al.</i> (2021)
Título	<i>Dental implant survival rate in irradiated and non-irradiated patients: a systematic review and meta-analysis</i>
Objetivo	Comparar a sobrevivência de implantes dentários instalados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em locais irradiados e não irradiados
Critério de inclusão	Estudos retrospectivos e prospectivos comparando a sobrevida/falha do implante e a qualidade de vida entre pacientes irradiados e não irradiados (no mesmo paciente ou entre diferentes pacientes no mesmo estudo); estudos com período de acompanhamento de pelo menos 1 ano; estudos fornecendo detalhes sobre radioterapia e o relato de quaisquer efeitos adversos. A busca foi limitada a estudos em humanos. Nenhuma restrição foi colocada ao ano de publicação, porém apenas artigos em inglês foram considerados para a revisão sistemática
Critério de exclusão	Publicações que não atendiam aos critérios de inclusão, publicações que não estavam lidando com casos clínicos originais; no caso de publicações múltiplas relativas a fases subsequentes do mesmo estudo ou atualização, apenas os dados mais recente foram considerados; estudos com foco na comparação entre enxertos ósseos, quimioterapia e diferentes tipos de terapia de radiação como fator de desfecho mais importante
População	Pacientes que necessitavam de reabilitação oral com implante
Exposição	Instalação de implantes em pacientes irradiados
Comparação	Implantes instalados em áreas não irradiadas nos mesmos pacientes ou entre diferentes pacientes relatados no mesmo estudo
Desfechos	Sobrevivência de implantes e qualidade de vida
Risco de viés	ROBINS-I
Principais resultados	A estratégia de busca recuperou 636 registros. Destes, 15 estudos foram incluídos na revisão. A metanálise indicou diferença estatisticamente significativa a favor dos implantes instalados em sítios não irradiados em comparação com os sítios irradiados. (OR: 2,95; IC 95%: 1,93-4,50; $I^2=50\%$; $p<0,0001$). No entanto, a sobrevivência cumulativa ao longo de um período de 7-10 anos foi relatada como comparáveis
Conclusões	Embora estatisticamente a metanálise tenha revelado maior taxa de sobrevivência para implantes instalados em sítios não irradiados, devido a múltiplos fatores de confusão, uma criteriosa seleção de pacientes, o tempo da instalação dos implantes após a radioterapia, a dosagem de irradiação e manutenção regular da higiene oral podem minimizar as chances de falha do implante em pacientes irradiados

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 9 – Síntese da revisão sistemática de In' t Veld *et al.* (2021) (continua)

Autoria (ano)	In' t Veld <i>et al.</i> (2021)
Título	<i>Immediate dental implant placement and restoration in the edentulous mandible in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis</i>

Quadro 9 – Síntese da revisão sistemática de in ‘t Veld *et al.* (2021) (conclusão)

Objetivos	Avaliar o desempenho e a sobrevivência de implantes dentários instalados imediatamente na mandíbula edêntula durante a panendoscopia ou cirurgia ablativa em pacientes com câncer de cabeça e pescoço anterior à radioterapia
Critério de inclusão	Estudos publicados em inglês; publicados antes de 3 de outubro de 2019; pacientes com câncer de cabeça e pescoço encaminhados para panendoscopia ou cirurgia ablativa; pacientes com câncer de cabeça e pescoço que eram edêntulos ou se tornaram edêntulos durante a panendoscopia ou cirurgia ablativa; implantes dentários instalados durante o intraoperatório; implantes dentários instalados no osso mandibular nativo
Critério de exclusão	Estudos com animais ou cadáveres e artigos de pesquisa que não sejam originais
População	Pacientes adultos com câncer de cabeça e pescoço que são ou se tornaram edêntulos antes da radioterapia pós operatória
Exposição	Instalação imediata de implante dentário durante panendoscopia ou cirurgia ablativa
Comparação	Instalação tardia dos implantes e o efeito da radioterapia
Desfechos	Sobrevivência do implante dentário, funcionalidade do implante dentário e funcionalidade da overdenture
Risco de viés	Não mencionado
Principais resultados	A metanálise não mostrou diferença estatisticamente significativa para a sobrevivência de implante dentário instalado imediatamente em comparação ao implante com instalação retardada (RR: 0,92; IC 95%: 0,48-1,78; $I^2=0\%$; $p=0,81$) Outra metanálise não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência dos implantes dentários instalados imediatamente que receberam radioterapia pós-operatória em comparação com os que não receberam radioterapia (RR: 5,02; IC 95%: 0,92-27,38; $I^2=56\%$; $p=0,06$)
Conclusões	Uma diretriz precisa ser considerada para criar uniformidade em relação à instalação imediata de implantes dentários mandibulares durante procedimentos cirúrgicos para permitir homogeneidade e, assim, a comparação dos resultados do tratamento

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 10 – Síntese da revisão sistemática de Nobrega *et al.* (2016) (continua)

Autoria (ano)	Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016)
Título	<i>Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis</i>
Objetivo	Comparar a taxa de sucesso de implantes dentários instalados em pacientes irradiados com as de pacientes não irradiados
Critério de inclusão	Estudos em humanos no idioma inglês, que continham pelo menos 5 participantes que realizaram radioterapia e receberam implantes dentários; os estudos deveriam relatar dados completos da sobrevivência de implantes nessas regiões
Critério de exclusão	Estudos duplicados; estudos que descreviam a técnica cirúrgica ou enfocavam o tratamento radioterápico; revisão ou estudos de casos clínicos ($n \leq 5$); estudos publicados há mais de 20 anos; artigos que não avaliavam a sobrevivência dos próprios implantes dentários; publicações não revisadas por pares; estudos que consideravam o enxerto ósseo como fator de análise mais importante; estudos em animais ou implantes extraorais; estudos analisando mini-implantes, periimplantite e/ou perimucosite; questionários sobre qualidade de vida sem considerar a longevidade dos implantes; estudos de participantes que receberam apenas quimioterapia ou aqueles que se concentraram na análise histológica e histomorfométrica
População	Pacientes que necessitaram de reabilitação oral com implante dentário
Exposição	Instalação de implante em pacientes irradiados
Comparação	Sobrevivência de implantes instalados em áreas não irradiadas
Desfecho	Sobrevivência de implante dentário
Risco de viés	Não há relato no estudo
Principais resultados	A curva de sobrevivência para implantes instalados em osso irradiado mostrou uma taxa de sobrevivência de 84,33% em 16 anos de acompanhamento A metanálise mostrou diferença estatisticamente significativa a favor do implante instalado em osso não irradiado em comparação ao implante instalado em tecido ósseo irradiado (RR: 2,63; IC 95%: 1,93-3,58; $I^2=56\%$; $p<0.001$)

Quadro 10 – Síntese da revisão sistemática de Nobrega *et al.* (2016) (conclusão)

Conclusões	Implantes dentários instalados em áreas irradiadas têm alta sobrevivência, mas é preciso um acompanhamento rigoroso para prevenir complicações, reduzindo assim possíveis falhas
------------	--

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 11 – Síntese da revisão sistemática de Chrcanovic *et al.* (2016)

Autoria (ano)	Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)
Título	<i>Dental implants in irradiated versus non irradiated patients: A meta-analysis</i>
Objetivos	Comparar a sobrevivência de implantes dentários, infecções pós-operatória e perda óssea marginal em implantes inseridos em pacientes irradiados e não irradiados
Critério de inclusão	Estudos clínicos em humanos, randomizados ou não, comparando falha de implante, infecção pós-operatória e/ou perda óssea marginal em pacientes irradiados para câncer de cabeça e pescoço versus pacientes não irradiados
Critério de exclusão	Relatos de caso, relatórios técnicos, estudos em animais, estudos in vitro e artigos de revisão
Participantes	Pacientes reabilitados por implantes dentários sendo irradiados ou previamente irradiados na região de cabeça e pescoço
Exposição	Irradiação em pacientes submetidos a instalação de implantes
Comparação	Pacientes não irradiados
Desfechos	Sobrevivência do implante, infecção pós operatória e perda óssea marginal
Risco de viés	Cochrane Risk of Bias
Principais resultados	A metanálise sobre o evento falha do implante mostrou diferença estatística significativa a favor dos pacientes não irradiados em comparação com pacientes irradiados (RR: 2,18; IC 95%: 1,71-2,79; I ² : 52%; $p < 0,0001$) A metanálise sobre a falha do implante irradiado mostrou diferença estatística significativa a favor dos implantes instalados na mandíbula em comparação com aqueles instalados na maxila (RR: 3,16; IC 95%: 1,76-5,68; I ² : 70%; $p = 0,0001$) A metanálise mostrou para o evento falha do implante que não há diferença estatística significativa entre os grupos pacientes irradiados com e sem oxigenoterapia hiperbárica (RR: 0,61; IC 95%: 0,27-1,39; I ² : 86%; $p = 0,24$)
Conclusões	A irradiação afeta negativamente a sobrevivência dos implantes dentários, bem como a diferença na localização do implante (maxila versus mandíbula). Observou-se que houve uma tendência a menor sobrevida para implantes instalados em pacientes submetidos a maiores doses de irradiação. O estudo falhou em apoiar a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica em pacientes irradiados que necessitam de implantes dentários. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido à presença de fatores de confusão não controlados nos estudos primários incluídos

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 12 – Síntese da revisão sistemática de Shiegnitz *et al.* (2014) (continua)

Autoria (ano)	Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)
Título	<i>Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival</i>
Objetivos	Avaliar o tratamento com implantes dentários em pacientes com histórico de irradiação na região de cabeça e pescoço, e comparar a sobrevivência do implante dentário em pacientes irradiados versus não irradiados
Critério de inclusão	Participação de mais de 10 indivíduos irradiados; publicado em inglês ou alemão; estudos prospectivos: randomizados controlados, não randomizados controlados, coorte; estudos retrospectivos: controlados, caso-controle, coorte única Para metanálise, foram considerados apenas estudos com seguimento superior a 5 anos
Critério de exclusão	Estudos que não atendiam a todos os critérios de inclusão
População	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço reabilitados com implantes dentários
Exposição	Radioterapia de cabeça e pescoço (antes e/ou após a instalação do implante)

Quadro 12 – Síntese da revisão sistemática de Shiegnitz *et al.* (2014) (conclusão)

Comparação	Pacientes não irradiados
Desfecho	Sobrevivência de implante
Risco de viés	Não citou a utilização de uma ferramenta, mas sugeriu cuidado com a interpretação dos dados devido ao alto risco de viés nos estudos primários
Principais resultados	A metanálise de 2007-2013 não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência de implantes instalados em osso nativo irradiado em comparação com osso nativo não irradiado (OR: 1,44; IC 95%: 0,67-3,10; $I^2=75\%$; $p=0,35$) A metanálise de 1990-2006 mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência de implantes instalados em paciente irradiado em comparação com paciente não irradiado, a favor do paciente não irradiado (OR: 2,11; IC 95%: 1,69-2,65; $I^2=72\%$; $p<0,00001$) A metanálise sobre a sobrevivência de implante mostrou diferença estatisticamente significativa a favor dos implantes instalados em osso nativo irradiado em comparação com osso enxertado irradiado (OR: 1,82; IC 95%: 1,14-2,90; $I^2=32\%$; $p=0,01$)
Conclusões	Dentro dos limites desta revisão sistemática com metanálise, este estudo descreve pela primeira vez a sobrevivência de implante comparável em osso nativo irradiado e não irradiado. O osso enxertado combinado com radioterapia foi identificado como fator prognóstico negativo na sobrevivência do implante. O paciente com histórico de câncer de cabeça e pescoço irradiado pode ser bem sucedido na instalação de implantes dentários

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Quadro 13 – Síntese da revisão sistemática de Chambrone *et al.* (2013)

Autoria (ano)	Chambrone <i>et al.</i> (2013)
Título	<i>Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review</i>
Objetivo	Avaliar a sobrevivência de implantes dentários instalados em maxilares irradiados não enxertados
Critério de inclusão	Implantes dentários instalados em pacientes submetidos à radioterapia na cabeça para tratar câncer; estudos com resultados de implantes irradiados e não irradiados relatados separadamente; estudos relatando dados em pacientes haviam sido submetidos a procedimentos de enxerto ósseo foram incluídos apenas quando os resultados de área enxertada foram relatados separadamente
Critério de exclusão	Estudos relatando dados sobre implantes instalados apenas em áreas enxertadas
População	Implantes de titânio instalados em paciente que haviam sido submetidos à radioterapia para tratar câncer de cabeça e pescoço
Exposição	Implante em paciente previamente irradiado
Comparação	Paciente não irradiado, e paciente irradiado tratado com ou sem oxigenoterapia hiperbárica
Desfecho	Falha de implante
Risco de viés	Para estudos observacionais uma versão adaptada da escala Newcastle Ottawa; para ensaios randomizados controlados e ensaios clínicos controlados foi utilizado a ferramenta da Cochrane Collaboration para avaliar risco de viés, conforme adaptada por Chambrone <i>et al.</i> (2010a)
Principais Resultados	A metanálise mostrou um aumento significativo no risco de falha do implante a favor de pacientes irradiados em comparação com pacientes não irradiados (RR: 2,74; IC 95%: 1,86-4,05; $I^2=0\%$; $p<0,00001$) A metanálise mostrou um aumento significativo no risco de falha do implante a favor de sítios maxilares irradiados em comparação com sítios mandibulares irradiados (RR: 5,96; IC 95%: 2,71-13,12; $I^2=33\%$; $p<0,00001$) A metanálise sobre a sobrevivência de implantes em pacientes irradiados recebendo ou não oxigenoterapia hiperbárica não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR: 1,28; IC 95%: 0,19-8,82; $I^2=91\%$; $p=0,80$)
Conclusões	Implantes dentários parece ser uma opção de tratamento viável para restabelecer oclusão e função mastigatória adequadas em pacientes irradiados

Fonte: elaborado pela autora (2024).

As Tabelas 2 e 3 apresentam as características gerais dos estudos elegíveis. Todos avaliaram a sobrevivência de implantes dentários instalados após o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. A faixa etária dos participantes variou de 6 a 94 anos, com um estudo não informando a idade da amostra (Chambrone *et al.*, 2013). Dentre as revisões incluídas, a maioria avaliou dados de estudos retrospectivos. Todos os estudos incluídos realizaram metanálise.

A dose mínima de radiação entre os estudos variou de 10 Gy a 40 Gy e a dose máxima de 72 Gy a 145 Gy, dois estudos não mencionaram a dose de radiação (Shahi *et al.*, 2023; Chambrone *et al.*, 2013). Em relação ao momento de instalação dos implantes, cinco artigos descreveram implantes instalados antes e depois da radioterapia (Kende *et al.*, 2022; Schiegnitz *et al.*, 2022; Smith Nobrega *et al.*, 2016; Chrcanovic *et al.*, 2016; Chambrone *et al.*, 2016; Chrcanovic *et al.*, 2016; Chambrone *et al.*, 2013), quatro relataram implantes instalados após radioterapia (Camolesi *et al.*, 2023; Shahi *et al.*, 2023; Shokouhi e Cerajewska, 2022; Gupta *et al.*, 2021), e um estudo avaliou a instalação do implante durante a panendoscopia ou cirurgia ablativa - antes da radioterapia (In' t Veld *et al.*, 2021). Todos os estudos selecionados avaliaram a sobrevivência de implantes instalados na maxila e mandíbula. Enquanto sete estudos investigaram implantes instalados em osso nativo e enxertado (Camolesi *et al.*, 2023; Kende *et al.*, 2022; Schiegnitz *et al.*, 2022; Gupta *et al.*, 2021; In' t Veld *et al.*, 2021; Smith Nobrega *et al.*, 2016; Chrcanovic *et al.*, 2016), dois analisaram implantes instalados apenas em osso nativo (Shokouhi e Cerajewska, 2022; Chambrone *et al.*, 2013), e um estudo não mencionou (Shahi *et al.*, 2013). Apenas um estudo investigou o intervalo de tempo entre a radioterapia e a implantação (Chrcanovic *et al.*, 2016). O tempo de acompanhamento entre os estudos variou de um mês a 23 anos, sendo que um estudo não mencionou o período de acompanhamento (Shahi *et al.*, 2023).

Tabela 2 – Características gerais das revisões sistemáticas incluídas (PARTE 1)

Estudo	N Participantes / Variação de idade (anos)	País	N Estudos primários / N Desenho de estudo	Presença de metanálise	Variação da dose de radiação (Gy) / Momento de implantação	(1) N Implantes falhos/instalados	Local de instalação do implante	Intervalo entre RT e instalação do implante, meses	Acompanhamento
Camolesi <i>et al.</i> (2023)	876 / acima de 60 (31,6%)	Espanha	19 / ER:17 EP:2	Sim	≥ 50 (17 EPr) < 50 (2 EPr) / Pós RT	286 (GRT) 194 (GNRT)	Mx/md ON/OE	6-12 Pós RT 13-20 Pós RT >21 Pós RT	5 anos
Shahi <i>et al.</i> (2023)	726 / 50,93 média	Irã	13 / ER:13	Sim	NM / Pós RT	136/1.226 (GRT) 41/932 (GNRT)	Mx/md	NM	NM
Kende <i>et al.</i> (2022)	1.246 / 51,43 média	Índia	23 / ER:21 EP:2	Sim	40-72 / Pré e pós RT	364/2.186 (GRT) 179/1.685 (GNRT)	Mx/md ON/OE	NM	52.5 meses - média
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022)	3.445 / 6-91	Alemanha	59 / ER:47 EP:12 ECS:1	Sim	20-81,6 / Pré e pós RT	500/3.269(GRT) 339/3.348 (GNRT)	Mx/md ON/OE	NM	3-120 meses
Shokouhi e Cerajewska (2022)	441 / 28-88	Reino Unido	07 / ER:3 EP:4	Sim	10-72 / Pós RT	62/508(GRT) 13/452 (GNRT)	Mx/md ON	NM	12-168 meses
Gupta <i>et al.</i> (2021)	1.097 / 13-89	Itália	15 / ER:5 EP:10	Sim	20-72 / Pós RT	323/2.203 (GRT) 141/2.349 (GNRT)	Mx/md ON/OE	NM	6-120 meses
In' t Veld <i>et al.</i> (2021)	1.148 / 17-91	Holanda	10 / ER:4 EP:6	Sim	30-72 / Pré RT	37/413 (GRT) 5/372 (GNRT)	Md/mx ON/OE	NM	12-174 meses
Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016)	2.220 / 58 média	Brasil	40 / ER:21 EP:18 RCT:1	Sim	10-145 / Pré e pós RT	629/3.773 (GRT) 191/3.228 (GNRT)	Mx/md ON/OE	NM	1-276 meses
Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)	4.431 / 6-94	Suécia	54 / ER:44 CCT:10	Sim	21-120 / Pré e pós RT	640/3.914 (GRT) 684/14.514 (GNRT)	Mx/md ON/OE	<12 Pós RT ≥12 Pós RT	Até 180 meses
Chambrone <i>et al.</i> (2013)	563 / NM	Brasil	15 / ER:11 EP:2 RCT:2	Sim	NM / Pré e pós RT	211/1,689 (GRT) 305/8,461 (GNRT)	Mx/md ON	NM	Até 181 meses

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Abreviaturas: CCT: ensaio clínico controlado do inglês *controlled clinical trial*; ECS: estudo transversal do inglês *cross section*; EP: estudo prospectivo; EPr: estudo primário; ER: estudo retrospectivo; GNRT: grupo pacientes não irradiados; GRT: grupo pacientes irradiados; Mx/md: maxila e mandíbula; N: número; NM: não mencionado; OE: osso enxertado; ON: osso nativo; RCT: ensaio controlado e randomizado do inglês *randomized controlled trial*; RT: radioterapia.

Notas:

(1) Números relatados em metanálises incluindo dados do período de acompanhamento mais longo.

Tabela 3 – Características gerais das revisões sistemáticas incluídas (PARTE 2)

Estudo	Características do implante	Características do câncer	Terapia adjuvante	Estabilidade da crista óssea	Complicações pós-operatória	Reabilitação protética
Camolesi <i>et al.</i> (2023)	NM	Câncer de cabeça e pescoço	QT + cirurgia (8 EPr)	NM	PI (7 EPr) ORN (5 EPr)	NM
Shahi <i>et al.</i> (2023)	NM	Câncer oral	NM	NM	NM	NM
Kende <i>et al.</i> (2022)	NM	Câncer na cavidade oral	NM	NM	NM	NM
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022)	NM	Câncer na cavidade oral e via aérea superior	QT; OHB; AntiB	NM	ORN, PI, Mucosite	NM
Shokouhi e Cerajewska (2022)	NM	Câncer de cabeça e pescoço	NM	NM	ORN	NM
Gupta <i>et al.</i> (2021)	Branemark, Frialit, TPS, SLA, ITI, IMZ, Xive, Astra tech, Steri-Oss, Camlog, Osteotite implants	NM	OHB; AntiB	NM	NM	NM
In' t Veld <i>et al.</i> (2021)	Osseospeed/Astra tech, Branemark machined surface or a Ti-Unite surface/Nobel Biocare, Branemark MK II/III 2-phase implants/Nobel Biocare, Frialit 2-phase implants/Nobel Biocare, ITI/Straumann, Neoss/Neoss implant	(1) câncer de cabeça e pescoço	OHB	NM	ORN, PI, Falta de osteointegração, Tumor recorrente	Overdenture
Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016)	Astra tech, Nobel biocare, Serf, Friatec, Lifecore biomedical, Straumann, Osseous-mozograu, Sterio Os, Camlog, Friadent, Interpore, Internatonal, Imtec, Dyna, Screw-vent	NM	OHB	NM	ORN, PI	NM
Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)	Branemark, Bonedit, IMZ, Frialit-2 system, Astra, Bonedit, Steri-Oss, ITI, Ankylos, Dyna, Ciny, SLA, CAMLOG, Branemark MKII, MKIII, Endopore, MG Osseus-mozograu, TiUnite, Neoss	Câncer de cabeça e pescoço	QT; AntiB; Bochecho; OHB	Perda óssea marginal	Infecção pós-operatória	Fixa overdenture
Chambrone <i>et al.</i> (2013)	Branemark, TPS, SLA, SLActive	Câncer de cabeça	OHB	NM	NM	NM

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Abreviatura: AntiB: antibiótico; NM: não mencionado; EPr: estudo primário; OHB: oxigenoterapia hiperbárica; ORN: osteorradionecrose; PI: periimplantite; QT: quimioterapia, SLA: do inglês *sandblasted and acid etched*; SLActive: do inglês *modified sandblasted and acid etched*, TPS: *titanium plasma sprayed*.

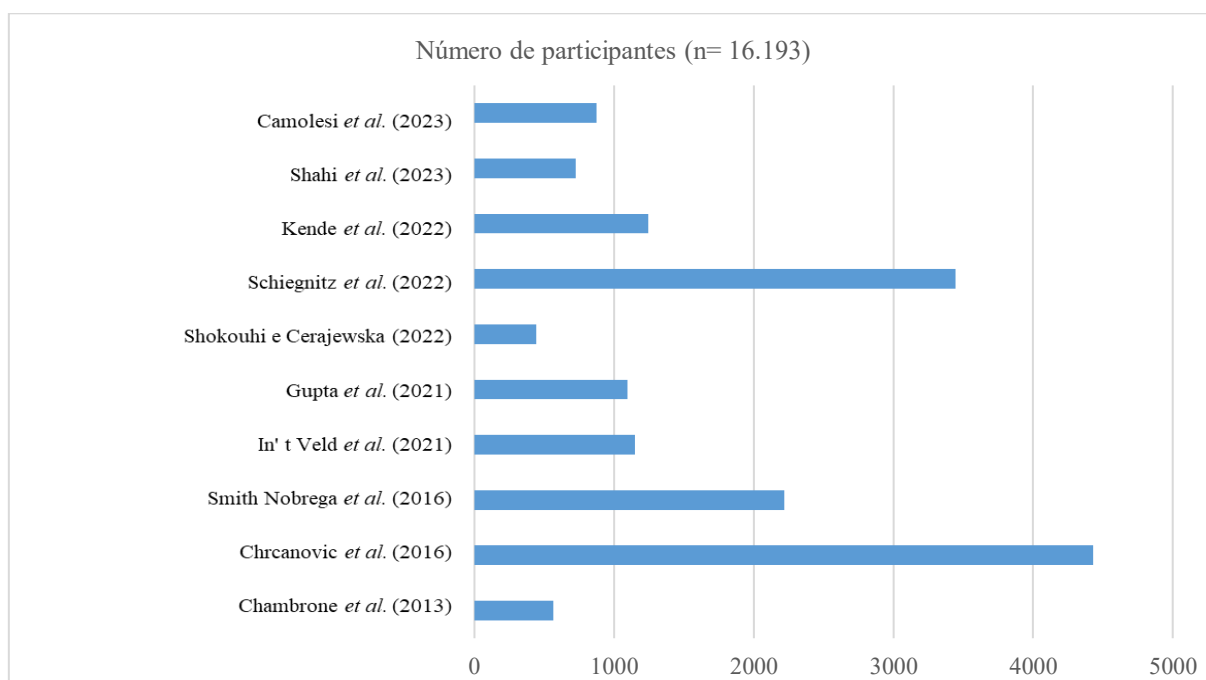
Notas:

(1) Pacientes que receberam implantes durante a cirurgia ablativa.

4.2.1 Comparação entre o número de participantes

O número de participantes incluídos nos estudos está apresentado no gráfico ilustrado na Figura 3. No geral foram incluídos 16.193 pacientes. Os estudos com maior número de participantes foram os estudos de Schiegnitz *et al.* (2022) e Chrcanovic *et al.* (2016), sendo também os estudos que incluíram o maior número de artigos primários.

Figura 3 – Número de participantes nos estudos incluídos



Fonte: elaborada pela autora (2024).

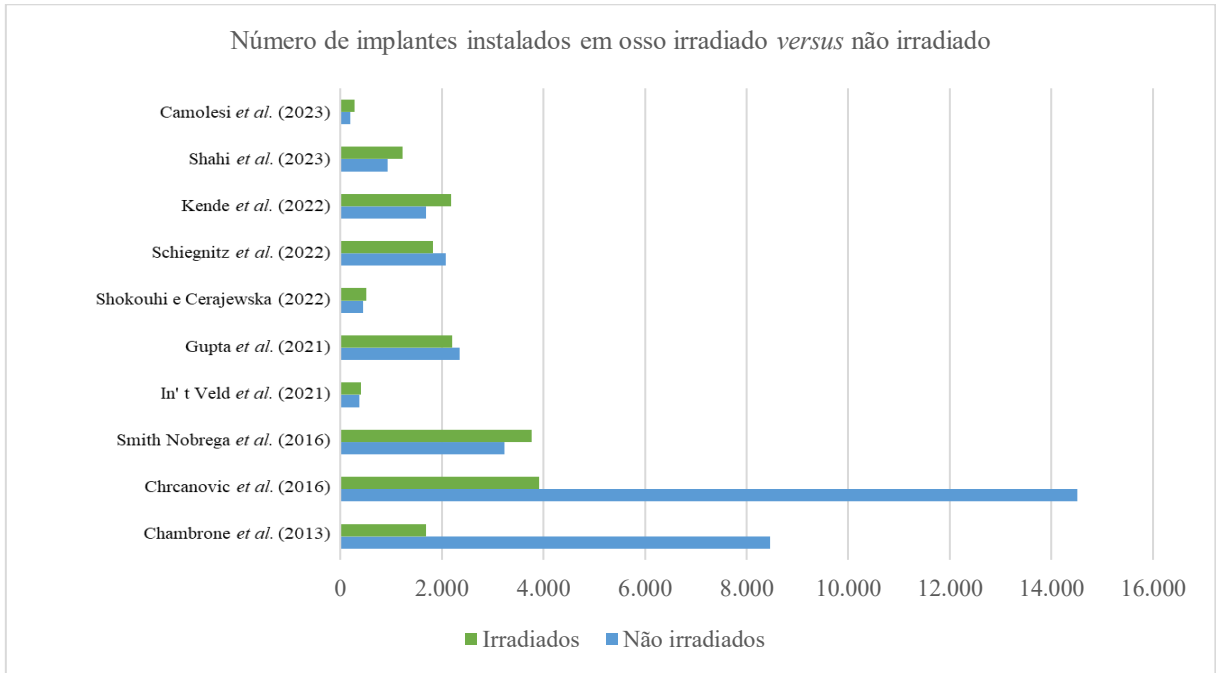
4.2.2 Comparação entre o número de implantes instalados

No geral, foram avaliados 18.023 implantes instalados em osso irradiado *versus* 34.264 em osso não irradiado (Figura 4).

4.2.3 País de origem das revisões sistemáticas

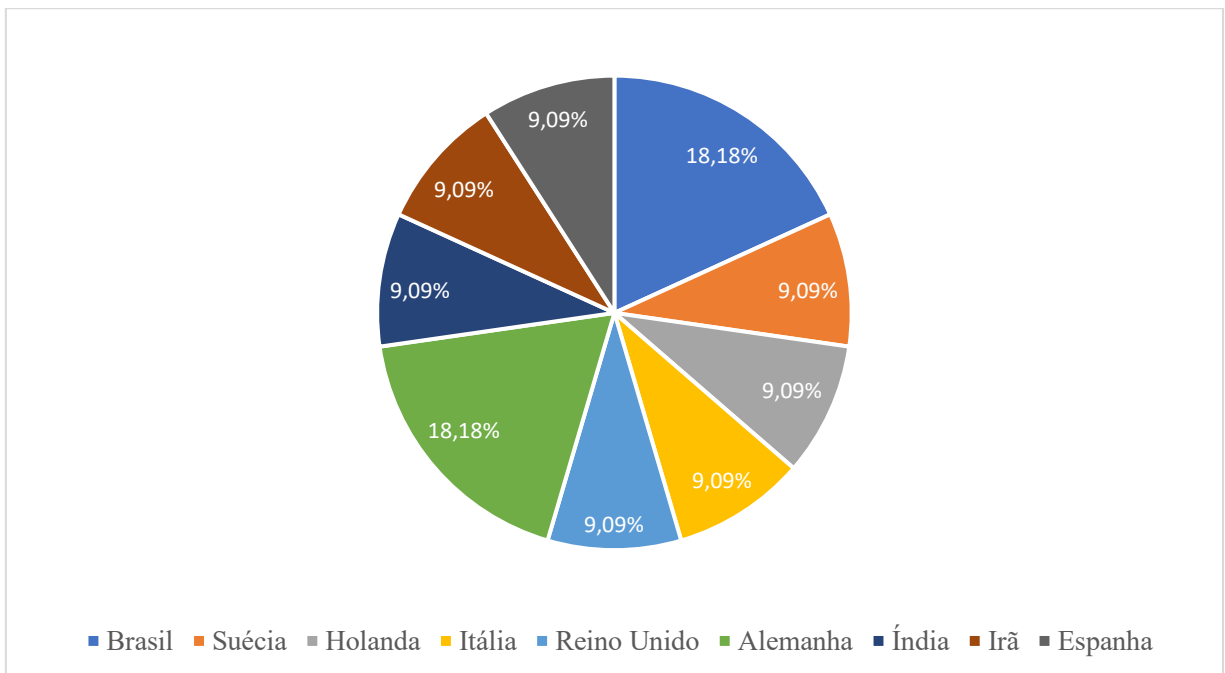
As revisões sistemáticas são originadas de nove países diferentes. A maioria das publicações é do continente europeu (Espanha, Alemanha, Itália, Holanda, Reino Unido e Suécia). Além disso, completam a lista dois países asiáticos (Irã e Índia) e um país da América do Sul (Brasil) (Figura 5).

Figura 4 – Número de implantes instalados em osso irradiado *versus* não irradiado



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Figura 5 – País de origem das revisões sistemáticas



Fonte: elaborada pela autora (2024).

4.2.4 Metanálises presentes

A lista dos agrupamentos utilizados nas revisões sistemáticas incluídas para a análise quantitativa da sobrevivência dos implantes está apresentada na Tabela 4. No total, foram realizadas 35 metanálises sobre a falha do implante. Destas, 15 investigaram a sobrevivência do implante comparando osso irradiado *versus* não irradiado.

Tabela 4 – Agrupamentos utilizados nas metanálises (continua)

Autor (ano)	Grupo experimental <i>versus</i> grupo controle
Camolesi <i>et al.</i> (2023)	Taxa de sobrevivência de implantes em osso irradiado x não irradiado
Shahi <i>et al.</i> (2023)	Implantes irradiados x não irradiados
Kende <i>et al.</i> (2022)	Implantes instalados em osso irradiado x não irradiado Implantes instalados maxila Implantes instalados na mandíbula Instalação imediata Instalação tardia
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022)	Osso irradiado x não irradiado – período de acompanhamento ≥ 36 meses (1990 a 2021) Osso irradiado x não irradiado – período de acompanhamento ≥ 60 meses (1990 a 2021) Osso irradiado x não irradiado – período de acompanhamento ≥ 36 meses (2013 a 2021) Osso irradiado x não irradiado – período de acompanhamento ≥ 60 meses (2013 a 2021) Osso enxertado irradiado x osso nativo irradiado – período de acompanhamento ≥ 36 meses (1990 a 2021) Osso enxertado irradiado x osso nativo irradiado – período de acompanhamento ≥ 60 meses (1990 a 2021)
Shokouhi e Cerajewska (2022)	Osso irradiado x não irradiado Maxila x mandíbula
Gupta <i>et al.</i> (2021)	Sítios irradiados x não irradiados
In' t Veld <i>et al.</i> (2021)	Instalação imediata durante a cirurgia x instalação tardia após a cirurgia Implantes imediatos submetidos à radioterapia x não submetidos à radioterapia
Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016)	Osso irradiado x não irradiado
Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)	Pacientes irradiados x não irradiados Pacientes irradiados que receberam OHB x não receberam Maxila irradiada x mandíbula irradiada Maxila irradiada x não irradiada Mandíbula irradiada x não irradiada Osso enxertado irradiado x osso nativo irradiado Osso enxertado irradiado x não irradiado Osso nativo irradiado x não irradiado Altas doses de irradiação x baixas doses Instalação até 12 meses depois da radioterapia x depois de 12 meses após à radioterapia

Tabela 4 – Agrupamentos utilizados nas metanálises (conclusão)

Autor (ano)	Grupo experimental <i>versus</i> grupo controle
Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Maxilar nativo irradiado x não irradiado (2007 a 2013) Osso irradiado x não irradiado (1990 a 2006) Osso enxertado irradiado x osso nativo irradiado
Chambrone <i>et al.</i> (2013)	Pacientes irradiados x não irradiados Maxila irradiada x mandíbula irradiada Pacientes irradiados que receberam OHB x não receberam

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Abreviatura: OHB: oxigenoterapia hiperbárica.

4.2.5 Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas

O estudo primário ocorre quando os dados são coletados diretamente dos participantes da pesquisa. Por sua vez, uma revisão sistemática (estudo secundário) coleta dados de outros artigos científicos e uma overview (estudo terciário) coleta dados de um estudo secundário. A Tabela 5 apresenta o registro dos dados presentes nos artigos primários extraídos das revisões sistemáticas, detalhando o desenho de estudo, país de origem das publicações, o número de implantes instalados, o número de implantes falhos e percentagem de sobrevivência dos implantes. O número total de estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas foi de 255 artigos. Após análise e remoção de duplicatas, as revisões sistemáticas trabalharam com 108 estudos primários. Destes, o estudo publicado por Dholam *et al.* (2012) não analisou a falha do implante. O tempo de acompanhamento nesses estudos foi de no mínimo 1 mês a 23 anos no máximo. A maioria dos estudos avaliaram pacientes irradiados e não irradiados, incluindo 30.560 implantes dentários (11.072 implantes em pacientes irradiados e 18.038 em pacientes não irradiados). Após análise dos dados, observou-se que a maioria dos estudos primários são retrospectivos (n= 83) O percentual de sobrevivência foi de 87,8% para implantes instalados em pacientes submetidos à radioterapia, e para implantes instalados em pacientes não irradiados foi de 94,6%. Segundo os dados disponíveis em 43 artigos, as publicações são oriundas de 14 países diferentes (Índia, Suíça, Espanha, Alemanha, Estados Unidos, França, Itália, Holanda, Áustria, Austrália, Reino Unido, Suécia, China e Japão).

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continua)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Pieralli <i>et al.</i> (2021)	R	NR	322 geral Max 128 Man 194 217 pacientes com CCP (113 RT, 104 NRT) OE 47 ON 170	NR	81,2 ± 50,3	Grupo controle 100% Grupo CCP 98.2% RT 98.2% NRT 98.1% OE 97.9% Irrad. OE 95.2% N-irrad. OE 100% ON 98.2% Irrad ON 98.9% N-irrad ON 97.4%
Neckel <i>et al.</i> (2020)	P	NR	Irrad ON 81 Max 26 Man 55	NR	36	Geral: 97,5
Ettl <i>et al.</i> (2020) Resultados prévios publicados Ettl <i>et al.</i> (2016)	P	NR	234 177 RT 57 NRT Max 92 Man 142 OE 42 ON 192	NR	24	Geral 2 anos 92.3% 1 ano 94.4% Taxa de sucesso implante Geral 2 anos 78.6% 1 ano 86.3% Max 73.9% Man 81.7% ON 81.2% OE 69.1% RT 76.7% Dentro PTV 76.2% Fora PTV 77% NRT 86%
Patel <i>et al.</i> (2020)	R	NR	376 132 RT 244 NRT Max 99 Man 277 OE 43 ON 333 14 implantes zigomático	NR	46,92 (1,32 – 152,12)	Sem implante zigomático Geral 97.5% ON 98.1% Irrad ON 97.3% N-irrad ON 98.6% OE 93% Irrad OE 88.9% N-irrad OE 94.1% RT 96.7% NRT 97.9%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Albrega <i>et al.</i> (2020)	P	NR	58 42 RT 16 NRT	NR	Mediana 18,5	Geral: 93.1% RT 90.5% NRT 100%
Sandoval <i>et al.</i> (2020)	R	NR	29 (retalho livre de fíbula irradiada – pós RT)	NR	Da cirurgia 7 (3–14) Da conclusão RT 3.5 (0–11)	93.1%
Di Carlo <i>et al.</i> (2019)	R	NR	84 Max 36 Man 48 Todos em osso residual irradiad 102	NR	Depois da implantação: 22.9 (desvio padrão 15.5) Depois RT: 39.5 (desvio padrão 22.8)	Geral: 90.5% Max 94.4% Ant 92.3% Post 95.7% Man 87.5% Ant 100% Post 82.4%
Woods <i>et al.</i> (2019)	R	NR	51 RT 51 NRT OE 10 ON 92 Max e man Imediato 39 e Postergado 63	NR	23 (variação 2–140)	Geral 93.1% RT 90.2% NRT 96.1% OE 100% ON 92.4%
Laverty <i>et al.</i> (2019)	R	NR	779 Max 373 Man 406 OE 112 ON 650 ON+ALT e radial 667 RT 382 RCT: 143 RT/RCT 525 NRT 254 Inst. Primária 26 Postergada 753	NR	Média 43 (variação 1–142) Mediana 38	Geral 95.6% RT/RCT 95% RT 96.1% RCT 92.3% NRT 96.9% ON 98.2% ON+ALT e retalho radial 97.8% OE 83% escápula 100% fíbula 83.1% DCIA 76.0% Crista ilíaca (n-vascular) 80%
Moore <i>et al.</i> (2019)	R	NR	Implante dental 78 OE 38 ON 40 RT 63 NRT 15	NR	25.7 (6–89)	Implante dental Geral 85.9% ON 87.5% OE 84.2% RT 82.5% NRT 100%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Papi <i>et al.</i> (2019)	P	NR	113 Max 35 Man 78 Osso residual irradiado.	NR	24–30 Depois da reabilitação protética	Geral 94.7% Max 91.4% Man 96.2%
Curi <i>et al.</i> (2018)	R	NR	169 Max 79 Man 90 Todos em osso irradiado	NR	89,6 (3,6 – 176,4)	Geral: 92.9% Max 91.1% Man 94.4% Taxa de sucesso 5 anos Max 92.4% Man 90.9%
Flores-Ruiz <i>et al.</i> (2018)	R	NR	106 Max 43 Man 63 OE 15 (Max 7, Man 8) ON 91 (36 Max, Man 55) RT 78 NRT 28	NR 13	60	Geral 87.7% Max 79.1% Man 93.7% OE 73.3% Irrad OE 71.4% N-irrad OE 75% ON 90.1% Irrad ON 87.3% N-irrad ON 100% RT/RCT 85.9% NRT 92.9%
Menapace <i>et al.</i> (2018)	R	NR	121	NR	NR	NR
Pellagrino <i>et al.</i> (2018)	R	NR	108	NR	NR	NR
Sozzi <i>et al.</i> (2017)	R	FFF 100 RT 26 NRT 74	NR	NR	NR	Taxa geral de sucesso 97,9% (60 meses) 72,8% (120 meses)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Burgess <i>et al.</i> (2017)	R	NR	199 FF 96 DCIA 64 Escapula 37 Rádio 2 RT 45 NRT 154 Todos em OE	NR	24 (6-60) da cirurgia	Geral 94.5% RT 84.4% NRT 97.4% FF 91.7% DCIA 96.9% Escapula 97.3% Rádio 100%
Woods <i>et al.</i> (2017)	R	NR	156	NR	NR	NR
Wu <i>et al.</i> (2016)	R	NR	198	NR	NR	93,6% após 10 anos
Ettl <i>et al.</i> (2016)	P	NR	309 Implante osso irradiado	NR	12	95,2% (osso irradiado)
Rana <i>et al.</i> (2016)	R	NR	162 Max 70 ant 35, post 35 Man 92 ant 52, post 40 osso Irrad	NR	60	Geral: 67.9% Max 71.4% Ant 65.7% Post 77.1% Man 65.2% Ant 65.4% Post 65%
Ernest <i>et al.</i> (2016)	R	NR	194 Max 73 Man 121 OE 12 ON 182 RT 88 NRT 106	NR	52,92 (24 – 117)	Geral 97.9% Max:100% Man 96.7% OE (n-irradiado) 100% ON 97.8% Irrad ON 96.6% N-irradiado ON 98.9% RT: 96.6% NRT: 99.1%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Barber <i>et al.</i> (2016)	R	NR	82 FFF 35 (RT 12; NRT 23) BIFFF 47 (RT 13; NRT 34) RT 25 NRT 57 Todos OE	NR	60	Geral 87.8% RT 84% NRT 89.5% FFF 77.1% RT FFF 83.3% NRT FFF 73.9% BIFFF 95.7% RT BIFFF 84.6% NRT BIFFF 100% >10 maços de cigarro por ano 93.1%
Ch'ng <i>et al.</i> (2016)	R	NR	1132 ON 889 Max 271 Man 618 OE (FFF) 243 RT 795 preop 100 postop 695 NRT 337	NR	Mediana 33,7 (0,9 – 92,7)	Geral 96.3% (3 anos 92.8%, 5 anos 92.2%) Max 97.8% Man 97.4% OE (FFF) 91.8% Irrad OE 83.3% Non-irrad OE 94.9% ON 97.5% Irrad ON 97.4% N-irrad ON 98.1% RT 96.2% preop RT 92% postop RT 96.8% NRT 96.4%
Jackson <i>et al.</i> (2016)	R	NR	15	NR	NR	NR
Kobayashi <i>et al.</i> (2016)	R	NR	134	NR	NR	NR

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Wetzels <i>et al.</i> (2016)	P	NR	NR	NR	60	NR
Wetzels <i>et al.</i> (2017)	R	NR	NR	NR	60	NR
Pompa <i>et al.</i> (2015) Dados de pacientes correspondem parcialmente com Di Carlo <i>et al.</i> (2019)	R	NR	168 Max 72 (26 ant, 46 post) Man 96 (28 ant, 68 post) RT 51 NRT 117	NR	Depois RT 39,5 SD 22,8 Depois instalação do implante 22,9 SD 15,5	Geral 90.5% Max 94.4% Man 87.5% RCT 76.5% NRT 96.6% Max ant 92.3%, post 95.7% Man ant 100%, post 82.4%
Hessling <i>et al.</i> (2015)	R	NR	272 Max 83 Man 189 ON 179 OE 93 RCT 223: [neoadjuvante (pré-operatória). 95; adjuvante (pós-operatória). 128] NRT 49	NR	30,9 (3 – 82)	Geral 2 anos 98.9%, 5 anos 97.1% Durante o tempo de observação: (≤82 meses) 96.3% Depois 5 anos OE 94,6% ON 98.3% RCT 96.4% Neoadjuvante 97.9% Adjuvante 95.3% NRT 100%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Nack <i>et al.</i> (2015) 5 anos de acompanhamento de publicação prévia Heberer <i>et al.</i> (2011)	R	NR	97 (48 SLA, 49 SLActive) (102 no início 50 SLA, 52 SLActive) Max 47 Man 35 Osso irradiado (Max 55; Man 47 no início)	NR	60 (36 – 72)	Geral (depois 5 anos) 79.4% SLA 79.2% SLActive 79.6%
Doll <i>et al.</i> (2015) parcialmente baseado em dados publicados por Nelson <i>et al.</i> (2007)	R	NR	830 Max 450 Man 380 RT 292 (Max 74; Man 118) NRT 538	NR	121 (37 – 240)	Geral 92.2% Max 92% Man 92.4% NRT 93.5% RT 89.7%
Hakim <i>et al.</i> (2015)	R	NR	119 Max and Man Todos OE (retalho livre fibula) RT 48 NRT 71	NR 9 implantes explantados (reabsorção óssea/osteomielite) 1 implante dormindo (mal posicionado)	94,5 ± 37,3 (3 – 172)	Geral 92.4% RT 89.6% NRT 94.4%
Saracoglu <i>et al.</i> (2015)	P	NR	40 Irrad 40 N-irrad Max 40 Man 40	NR	T1: 6 T2: 12	Nenhuma diferença significativa
Jacobsen <i>et al.</i> (2014)	R	NR	140 RT 47 NRT 93 OE 99 (Irrad OE 13, N-irrad OE 86) ON 41 (Irrad ON 34, N-irrad ON 7)	14 RT 13 NRT 13 OE 6 ON 12 N-irrad OE 1 N-irrad ON	67	Geral 80.7% 1 ano 93.6% 5 anos 83.3% RT 70.2% NRT 86% OE 79.8% Irrad OE 38.5% N-irrad OE 86% ON 85.4% Irrad ON 82.4% N-irrad ON 85.7%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Korfage <i>et al.</i> (2014)	P	NR	524 RT 318 NRT 206 Mandíbula nativa	NR	45,6 (0 – 174)	Geral 93,1% RT 90,3% NRT 97,6%
Gander <i>et al.</i> (2014)	R	NR	136 OE 48 AB 88 RT 84 NRT 52 Todos em Man	NR	20	Geral: depois 20 meses 87.5% depois 12 meses 92.7% OE 87.5% ON 87.5% RT 85.7% NRT 90.4%
Dholam <i>et al.</i> (2013)	P	Índia	85 OE 40 ON 45 RT 59 NRT 26	NR	60	Taxa de sobrevivência ND Taxa de osteointegração: Geral 88% OE 93% ON 85% RT 83% NRT 100% Taxa de sucesso: Geral 76.5% OE 72.5% ON 80% RT 71.2% NRT 88.5%
Buurman <i>et al.</i> (2013)	R	NR	73 Man irradi	NR	48,6 (14 – 132)	Sobrevivência 97.3% Taxa de sucesso 95.9%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Fierz <i>et al.</i> (2013)	R	Suíça	104 Max 28 Man 76 OE 46 ON 58 RT 62 NRT 42	NR	36 – 72	Geral 82.7% OE 82.6% Irra OE 70% N-irra OE 92.3% ON 82.8% Irrad ON 81% N-irrad ON 87.5% RT 77.4% NRT 90.5%
Katsoulis <i>et al.</i> (2013)	R	NR	104 64 (RT) 42 (NRT) 24 (Max) 80 (Man) 20 (Irrad OE) 42 (Irrad ON) 26(N-irrad OE) 16 (N-irrad ON)	18 14 (RT) 4 (NRT) 4 (Max) 10 (Man) 6 (Irrad OE) 8 (Irrad ON) 2 (N-irrad OE) 2 (N-irrad ON)	24 – 60	86,53 Geral 77,42% (RT) 90,48% (NRT) 83,33% (Max) 87,5% (Man) 70% (Irrad OE) 80,95% (Irrad ON) 92,31% (N-irrad OE) 87,5% (N-irrad ON)
Mizbah <i>et al.</i> (2013)	R	NR	NR	NR	60	NR
Buddula <i>et al.</i> (2012)	R	NR	271	NR	60	Geral 89.9% Max 80.5% Man 93.6% ON 93.4% OE 83.3%
Mancha de La Plata <i>et al.</i> (2012)	R	Espanha	355 225 RT 130 NRT 94 Irrad Max 131 Irrad Man	28 22 RT 6 NRT 7 Irrad Max 15 Irrad Man	45 (6 – 96)	(1) Geral 91,64 RT 90,22% NRT 95,38% Irrad Max 92,55% Irrad Mad 88,55%
Linsen <i>et al.</i> (2012)	R	Alemanha	262 127 (GRT) 135 (GNRT)	14 8 (GRT) 6 (GNRT)	42	Geral 86.9% (10 anos) RT 95.6% (10 anos) RT e quimioterapia 91.5% (5 anos) NRT 84.7% (10 anos)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Fenlon <i>et al.</i> (2012)	T	NR	145 35 RT 110 NRT	18 15 RT 3 NRT	36	(1) Geral 87.58% RT 57% NRT 97% Instalação imediata 35% Não imediata 96%
Al-Nawas <i>et al.</i> (2012)	R	Alemanha	516 87 RT 429 NRT	2 RT 7 NRT	120	NR
Buddula <i>et al.</i> (2011) Rugoso ou torneado	R	Estados Unidos	271 OE 118 ON 212	NR	23 (5 – 203) ON/EO: 36	Implante torneado Max 72.6% (5 anos) Implante torneado Man 91.7% (5 anos) Implante rugoso Max 87.5% (5 anos) Implante rugoso Man 100% (5 anos) OE, Max 82.3% OE, Man 98.1%, ON; Max 79.8% ON, Man 100%
Buddula <i>et al.</i> (2011) Osso nativo ou enxertado	R	Estados Unidos	62 Irrad Max 209 Irrad Mad 59 Irrad OE 212 Irrad ON	20 Irrad Max 13 Irrad Mad 8 Irrad OE 25 Irrad ON	144	67,64% (Irrad Max) 93,78% (Irrad Mad) 86,14% (Irrad OE) 88,21% (Irrad ON)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Bodard <i>et al.</i> (2011)	R	France	75 (Irrad OE)	6 (Irrad OE)	27,5	Irrad. OE 80%
Sammartino <i>et al.</i> (2011)	P	Itália	188 Irrad Max 42 Irrad Man 130 <12 127 ≥12 61	NR Irrad Max 18 Irrad Man 2 <12 12 ≥12 8	36	Geral 89.4% Irrad Max 57.1% Irrad Man 98.4% >50 Gy 78.6% < 50 Gy 93.6% <12 meses 91% ≥12 meses 87%
Heberer <i>et al.</i> (2011) (resultados iniciais). Os resultados finais foram reportados por Nack <i>et al.</i> (2015)	P	Alemanha	102 SLA 50 SLActive 52 Irrad Max 55 Irrad Man 42	Irrad Max 0 Irrad Man 2	14,4 (12 – 26)	SLA 96% SLActive 100% Irrad Max 100% Irrad Man 95,24
Salinas <i>et al.</i> (2011)	R	Estados Unidos	206 90 RT 116 NRT	31 23 RT 8 NRT	41,1 (4 – 108)	Geral 85% RT 74.4% NRT 93.1% Irrad OE 72.5% N-irrad OE 90.4% Irrad. ON 76.9% N-irrad ON 96.2%
Barrowman <i>et al.</i> (2011)	R	Austrália	115 48 RT 67 NRT 35 Max 80 Mad 9 N-irrad ON Max	5 5 RT 0 NRT 0 Max 5 Mad 0 N-irrad ON Max	192	(1) 95,65% geral 89,58% RT 100% NRT 100% Max 93,75% Mad

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Korfage <i>et al.</i> (2010)	P	Holanda	195 123 RT 72 NRT	14 13 RT 1 NRT	60	(1) Geral 92,82% RT 89.4% NRT 98.6%
Klein <i>et al.</i> (2009)	R	NR	190 116 RT 74 NRT 55 <50 Gy 61 ≥50 Gy	25 13 RT 12 NRT 4 <50 Gy 9 ≥50 Gy	60	Geral 86.8% RT 88.8% RT ≥50 Gy 85.2% RT <50 Gy 92.7% NRT 83.8% Irrad OE 89.2% N-irrad OE 68.6% Irrad ON 97.4% Non-irrad ON 91.3% <50 Gy 92,73% ≥50 G 85,25%y
Cuesta-Gil <i>et al.</i> (2009)	R	Espanha	706 395 RT 311 NRT	81 75 RT 6 NRT	72 – 108	92.9% 81,01% RT 98,07% NRT
Schoen <i>et al.</i> (2008)	P	Holanda	186 124 RT 62 NRT	NR	18 – 24	RT (ON): 97% NRT (ON): 97%
Alsaadi <i>et al.</i> (2008)	R	NR	15 RT 1499 NRT	3 RT 98 NRT	NR	80% RT 93,46% NRT

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Nelson <i>et al.</i> (2007)	R	Alemanha	435 124 RT 311 NRT	11 7 RT 4 NRT	120 (5 – 161)	(1) Geral 97,47% RT 94,35% NRT 98,71% Geral: 70% (8 anos) Geral: 69% (13 anos) RT: 84% (3.8 anos) RT: 54% (13.5 anos)
Schoen <i>et al.</i> (2007)	ERC	Holanda	103 54 OHB 49 N-OHB	11 8 OHB 3 N-OHB	12	(1) 89,32% geral 85,19% OHB 93,88% N-OHB
Yerit <i>et al.</i> (2006)	R	Áustria	316 154 RT 162 NRT 154 Irrad ON 78 N- irradi OE 84 N-irrad ON 143 (G<12 meses) 173 (G>12 meses)	44 29 RT 15 NRT 29 Irrad ON 13 N- irradi OE 2 N-irrad ON 29 (G<12 meses) 15 (G>12 meses)	60 (4 – 151)	81,17% RT 90,70% NRT 81,17% Irrad ON 83,33% N- irradi OE 97,62% N-irrad ON 79,72 (G<12 meses) 91,33 (G>12 meses)
Schepers <i>et al.</i> (2006)	R	Holanda	139 61 RT 78 NRT	2 2 RT 0 NRT	96	(1) Geral 98,56% RT 97% NRT: 100%
Landés and Kovács (2006)	P	Alemanha	114 72 RT 42 NRT	1 1 RT 0 NRT	Média 36 (24 – 46)	(1) Geral 99,12% 98,61% RT 100% NRT
Bodard <i>et al.</i> (2006)	R	NR	68 6 Irrad Max 62 Irrad Mad	0 Irrad Max 0 Irrad Mad	Média 31,9	(1) Geral 100% 100% Irrad Max 100% Irrad Mad

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Chispasco <i>et al.</i> (2006)	R	NR	71	NR	NR	NR
Teoh <i>et al.</i> (2005)	R	NR	102 30 RT 72 NRT 15 GOHB 15 Gn-OHB	6 5 RT 1 NRT 5 GOHB 0 Gn-OHB	Média 51,7 (1,3 – 138)	(1) Geral 94,11% 83,33% RT 98,61% NRT 66,67% GOHB 100% Gn-OHB
Shaw <i>et al.</i> (2005)	R	Reino Unido	364 172 (GRT) 192 (GNRT) 123 (GOE) 241 (GON) 77 (GOHB) 95 (Gn-OHB) 98 (GRMd) 110 (Gn-RMd) 44 (G<50Gy) 78 (G=50Gy) 33 (G>50Gy) 42 (GMx) 199 (GMd)	56 31 (GRT) 25 (GNRT) 32 (GOE) 24 (GON) 15 (GOHB) 17 (Gn-OHB) 1 (GRMd) 15 (Gn-RMd) 11 (G<50 Gy) 12 (G=50 Gy) 8 (G>50 Gy) 8 (GMx) 16 (GMd)	Média 3,5 anos (0,3 – 14)	(1) Geral 84,61% 81,98% (GRT) 86,98% (GNRT) 73,98% (GOE) 90,04% (GON) 85,71% (GOHB) 82,11% (Gn-OHB) 98,88% (GRMd) 86,36% (Gn-RMd) 75% (G<50 Gy) 84,62% (G=50 Gy) 75,76% (G>50 Gy) 80,95% (GMx) 91,96% (GMd)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Granström (2005)	R	Suécia	1245 631 (GRT) 614 (GNRT) 340 (GOHB) 291 (Gn-OHB)	223 147 (GRT) 76 (GNRT) 29 (GOHB) 117 (Gn-OHB)	72 (6 – 276)	(1) Geral 82,08% RT: 75% NRT: 87% 91,47% (GOHB) 59,79% (Gn-OHB)
Granström (2003)	R	Suécia	206 133 (GOHB) 73 (Gn-OHB) 109 (GRMx) 97 (GRMd) 40 GROE) 14(GRON)	22 5 (GOHB) 17 (Gn-OHB) 14 (GRMx) 8 (GRMd) 0 GROE) 2 (GRON)	Média 9,8 anos (2,2 – 22)	(1) Geral 89,32% 96,2% (GOHB) 76,7% (Gn-OHB) 87,2% (GRMx) 91,8% (GRMd) 100% GROE) 85,7%(GRON)
Cao <i>et al.</i> (2003)	R	China	131 53 (GRT) 78 (GNRT)	29 18 (GRT) 11 (GNRT)	60	Overall: 65% RT: 49,44% NRT: 77,8%
Schoen <i>et al.</i> (2003)	P	NR	NR	NR	13 – 40	NR
Visch <i>et al.</i> (2002)	P	Holanda	446 108 (GRMx) 338 (GRMd) 207 (G<50 Gy) 239 (G≥50 Gy) 175 (G<12 meses) 271 (G≥12 meses)	64 33 (GRMx) 31 (GRMd) 19 (G<50 Gy) 45 (G≥50 Gy) 29 (G<12 meses) 35 (G≥12 meses)	120	Geral 78% 88,04% (GRMx) 95,45% (GRMd) 78,85% (G<50 Gy) 96,87% (G≥50 Gy) 94,12% (G<12 meses) 90,18% (G≥12 meses)
Van Steen-berghe <i>et al.</i> (2002)	ERC	NR	1266 33 (GRT) 1230 (GNRT)	27 2 (GRT) 25 (GNRT)	Média 1881 dias (72 – 3901)	(1) Geral 97,86% 93,945 (GRT) 97,975 (GNRT)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Goto <i>et al.</i> (2002)	R	Japão	180	15	2 – 130	(1) Geral 91,66%
			92 (GRT)	11 (GRT)		88,04% (GRT)
			88 (GNRT)	4 (GNRT)		95,45% (GNRT)
			52 (GMx)	11 (GMx)		78,85% (GMx)
			128 (GMd)	4 (GMd)		96,87% (GMd)
			68 (GROE)	4 (GROE)		94,14% (GROE)
			112 (GRON)	11 (GRON)		90,18% (GRON)
Grötz <i>et al.</i> (1999)	R	NR	197	NR	72	72%
Betz <i>et al.</i> (1999)	P	NR	261	NR	NR	77,8%
Weischer and Mohr (1999)	R	Alemanha	175	15	37	Geral 91% (3 years)
			83 (GRT)	10 (GRT)		GRT 87,95%
			92 (GNRT)	5 (GNRT)		GNRT 94,57%
						RT 75% (7 years)
						NRT 86% (10 years)
Schliephake <i>et al.</i> (1999)	R	Alemanha	409	NR	120	Geral 56,6%
			145 (GRT)			RT 49,8%
			264 (GNRT)			NRT 57,7%
Werkmeister <i>et al.</i> (1999)	R	Alemanha	109	27	36	(1) Geral 75,22%
			30 (GRT)	8 (GRT)		RT 73%
			79 (GNRT)	19 (GNRT)		NRT 75,94%
			45 (Gn-ROE)	14 (Gn-ROE)		68,89% (Gn-ROE)
			30 (GRON)	8 (GRON)		73,33% (GRON)
			34 (Gn-RON)	5 (Gn-RON)		85,29% (Gn-RON)
			16 (G>54 Gy)	5 (G>54 Gy)		68,75% (G>54 Gy)
			14 (G<54 Gy)	3 (G<54 Gy)		78,57% (G<54 Gy)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Mericske-Stem <i>et al.</i> (1999)	ECC	Suíça	53	8	37 (12 – 84)	(1) Geral 84,90%
			33 (GRT)	8 (GRT)		75,76% (GRT)
			20 (GNRT)	0 (GNRT)		100% (GNRT)
			12 (GMx)	0 (GMx)		100% (GMx)
			41 (GMd)	8 (GMd)		80,49% (GMd)
Keller <i>et al.</i> (1999)	R	NR	248	33	120	(1) Geral 86,69%
			11 (GRT)	0 (GRT)		100% (GRT)
			237 (GNRT)	33 (GNRT)		86,08% (GNRT)
Granström <i>et al.</i> (1999)	R	Suécia	335	99	44,2 – 88,8	(1) Geral 70,44%
			246 (GRT)	87 (GRT)		64,63% (GRT)
			89 (GNRT)	12 (GNRT)		86,52% (GNRT)
			99 (GOBH)	8 (GOBH)		91,92% (GOBH)
			147 (Gn-OBH)	79 (Gn-OBH)		46,26% (Gn-OBH)
Foster <i>et al.</i> (1999)	R	NR	104	7	132	(1) Geral 93,26%
			15 (GROE)	0 (GROE)		100% (GROE)
			89 (Gn-ROE)	7 (Gn-ROE)		92,13% (Gn-ROE)
Esser <i>et al.</i> (1999)	R	NR	276	12	58,2	(1) Geral 95,65%
			148 (GRT)	9 (GRT)		93,92% (GRT)
			128 (GNRT)	3 (GNRT)		97,66% (GNRT)
Niimi <i>et al.</i> (1998)	R	Japão / Estados Unidos	228 (GRT)	20 (GRT)	49	(1) Geral 91,22%
			59 Max	17 Max		Japão 88,9%
			169 Man	3 Man		EUA 86%

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Ihara <i>et al.</i> (1998)	R	NR	74 39 (GRT) 35 (GNRT) 19 (GOBH) 20 (Gn-OBH)	15 6 (GRT) 9 (GNRT) 3 (GOBH) 3 (Gn-OBH)	27,6	(1) Geral 79,711% 84,62% (GRT) 74,29% (GNRT) 84,21% (GOBH) 85% (Gn-OBH)
Brogniez <i>et al.</i> (1998)	R	NR	53 3 (GRMx) 50 (GRMd)	2 0 (GRMx) 2 (GRMd)	38 (6 – 68)	(1) Geral 96,22% 100% (GRMx) 96% (GRMd)
Andersson <i>et al.</i> (1998)	R	Suécia	90 12 (GRMx) 78 (GRMd)	2 0 (GRMx) 2 (GRMd)	96	(1) Geral 97,77% 100% (GRMx) 97,44% (GRMd)
August <i>et al.</i> (1998)	R	Estados Unidos	40 38 (GRT) 2 (GNRT)	0	16,4	100%
Wagner <i>et al.</i> (1998)	R	Alemanha	275 145 (GRT) 130 (GNRT)	NR	65	Geral 97,9% (5 anos) Geral 72,8% (10 anos)
Niimi <i>et al.</i> (1997)	R	Japão	110 39 (GRMx) 71 (GRMd) 31 (GOBH) 79 (Gn-OBH) 67 (G≤45 Gy) 51 (G>45 Gy)	12 9 (GRMx) 3 (GRMd) 4 (GOBH) 8 (Gn-OBH) 7 (G≤45 Gy) 5 (G>45 Gy)	2 72	(1) Geral 89,09% 76,92% (GRMx) 95,77%(GRMd) 87,1% (GOBH) 89,87% (Gn-OBH) 89,55% (G≤45 Gy) 90,2% (G>45 Gy)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Keller <i>et al.</i> (1997)	R	Estados Unidos	98 26 (GROE) 72 (GRON)	1 1 (GROE) 0 (GRON)	120	(1) Geral 98,97 96,15% (GROE) 100% (GRON)
Marker <i>et al.</i> (1997)	R	NR	19 (GRT) 19 (GNRT)	0 (GRT) 0 (GNRT)	Média 14 (7 – 47)	100% (GRT) 100% (GNRT)
Chan <i>et al.</i> (1997)	R	NR	69 23 (GRT) 46 (GNRT)	4 4 (GRT) 0 (GNRT)	Média 32 (6 – 84)	(1) Geral 94,20 82,61% (GRT) 100% (GNRT)
Ali <i>et al.</i> (1997)	R	NR	42 10 (GRMx) 32 (GRMd)	6 6 (GRMx) 0 (GRMd)	Média 33 (11 – 64)	(1) Geral 85,71% 40% (GRMx) 100% (GRMd)
Esser and Wagner (1997)	R	Alemanha	320 249 (GRT) 71 (GNRT)	46 39 (GRT) 7 (GNRT)	60	(1) Geral 85,62% 84,34% (GRT) 90,14% (GNRT)
Jisander <i>et al.</i> (1997)	R	Suécia	103 38 (GRMx) 65 (GRMd)	5 3 (GRMx) 2 (GRMd)	21 (1 – 62)	(1) Geral 95,14% Max 92% (1 ano) Man 97% (1 ano)
Roumanas <i>et al.</i> (1997)	R	NR	80 45 (GRT) 35 (GNRT) 39 (GROE) 32 (Gn-ROE) 5 (GRON) 4 (Gn-ROE)	1 0 (GRT) 1 (GNRT) 0 (GROE) 1 (Gn-ROE) 0 (GRON) 0 (Gn-ROE)	1 – 49	(1) Geral 98,75% 100% (GRT) 90,1% (GNRT) 100% (GROE) 96,9% (Gn-ROE) 100% (GRON) 100% (Gn-ROE)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (continuação)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
McGhee <i>et al.</i> (1997)	R	Estados Unidos	26 21 (GRT) 5 (GNRT) 9 (GROE) 12 (GRON) 5 (Gn-ROE)	2 2 (GRT) 0 (GNRT) 0 (GROE) 2 (GRON) 0 (Gn-ROE)	3 anos	(1) Geral 92,30% 90,48% (GRT) 100% (GNRT) 100% (GROE) 83,33% (GRON) 100% (Gn-ROE)
Watzinger <i>et al.</i> (1996)	R	Áustria	138 Osso irradiado	42	36	ON 87.8% OE 58.3%
Weischer <i>et al.</i> (1996)	P	Alemanha	105 57 (GRT) 48 (GNRT)	7 4 (GRT) 3 (GNRT)	26	(1) Geral 93,33% 92,98% (GRT) 93,75 (GNRT)
Eckert <i>et al.</i> (1996)	R	NR	111 22 (GRMx) 89 (GRMd)	9 8 (GRMx) 1 (GRMd)	12 anos	(1) Geral 91,89 63,64 (GRMx) 98,88 (GRMd)
Aldegheri <i>et al.</i> (1996)	R	NR	19 6 (GRMx) 13 (GRMd)	0 0 (GRMx) 0 (GRMd)	Média 2,7 anos (1 – 4)	(1) Geral 100% 100% (GRMx) 100% (GRMd)
Franzén <i>et al.</i> (1995)	R	Suécia	20 13 (G<50Gy) 7 (G≥50Gy)	1 0 (G<50Gy) 1 (G≥50Gy)	36 – 72	(1) Geral 95% 100% (G<50Gy) 85,71% (G≥50Gy)
Sclaroff <i>et al.</i> (1994)	R	NR	114 80 (GRT) 34 (GNRT)	2 0 (GRT) 2 (GNRT)	3 anos 2 meses	(1) Geral 98,24% 100% (GRT) 94,1% (GNRT)

Tabela 5 – Dados agregados dos estudos primários, extraídos das revisões sistemáticas incluídas (conclusão)

Autor (ano)	Desenho de estudo	País	N Implantes instalados	N Implantes falhos	Acompanhamento, meses	Sobrevivência do implante
Albrektsson <i>et al.</i> (1988)	R	NR	8045	273	3 – 8 anos	(1) Geral 96,60%
			49 (GRT)	3 (GRT)		93,88 % (GRT)
			7996 (GNRT)	270 (GNRT)		96,62 (GNRT)
			16 (GRMx)	3 (GRMx)		81,25% (GRMx)
			33 (GRMd)	0 (GRMd)		100% (GRMd)
			3089 (Gn-RMx)	218 (Gn-RMx)		92,94% (Gn-RMx)
4907 (Gn-RMd)	52 (Gn-RMd)	98,94% (Gn-RMd)				

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Abreviaturas: ALT: do inglês anterolateral thigh flap, retalho anterolateral da cocha; Ant: anterior; BIFFF: do inglês bone-impacted fibula free flap, retalho livre da fíbula impactado no osso; CCP: câncer de cabeça e pescoço; DCIA: do inglês deep circumflex iliac artery, retalho de artéria circunflexa ilíaca profunda; ERC: ensaio randomizado controlado; FFF: do inglês fibula free flap, retalho livre da fíbula; G: grupo; Gn-OHB: grupo de implantes não submetido a oxigenioterapia hiperbárica; Gn-RMd: grupo de implantes instalados em mandíbulas não irradiadas; Gn-RMx: grupo de implantes instalados em maxilas não irradiadas; Gn-ROE: grupo de implantes instalados em osso enxertado não irradiado; Gn-RON: grupo de implantes instalados em osso nativo não irradiado; GNRT: grupo pacientes não submetidos a radioterapia; GROE: grupo de implantes instalados em osso enxertado irradiado; GRON: grupo de implantes instalados em osso nativo irradiado; GRMd: grupo de implantes instalados em mandíbula irradiada; GRMx: grupo de implantes instalados em maxila irradiada; GRT: grupo pacientes submetidos a radioterapia; Irrad: irradiado; Mad: mandíbula; Max: maxila; N-irrad: não irradiado; NR: não relatado; OE: osso enxertado; GOHB: grupo de implantes instalados em pacientes submetidos a oxigenioterapia hiperbárica; ON osso nativo; P: prospectivo; Post: posterior; PTV: do inglês planning target volume, planejamento do volume alvo; RCT: do inglês chemoradiotherapy, quimiorradioterapia; R: retrospectivo; RT: radioterapia, T: transversal.

Nota: (1) dado obtido por conta aritmética realizada pela autora.

4.3 Avaliação da qualidade metodológica

A ferramenta AMSTAR 2 (ANEXO C) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas. Esta ferramenta possui 16 itens divididos em críticos e não críticos (Quadro 14). Os itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15 são considerados críticos. Caso o autor receba não em um item crítico, esse erro compromete a qualidade metodológica do estudo.

No geral, de acordo com os domínios avaliados pela ferramenta AMSTAR 2, as revisões sistemáticas mostraram qualidade criticamente baixa (Tabela 6). As justificativas para o rebaixamento dos estudos estão detalhadas na Tabela 7. A Figura 6 apresenta o gráfico com a distribuição das respostas aos domínios avaliados e a Figura 7 relaciona-se aos itens críticos.

Quadro 14 – Itens avaliados pela ferramenta AMSTAR 2

ITEM 1	As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?
ITEM 2	O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?
ITEM 3	Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?
ITEM 4	Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica?
ITEM 5	Os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?
ITEM 6	Os revisores realizaram a extração de dados em duplicata?
ITEM 7	Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?
ITEM 8	Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?
ITEM 9	Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?
ITEM 10	Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?
ITEM 11	Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para análise estatística? combinação de resultados?
ITEM 12	Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidências?
ITEM 13	Os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?
ITEM 14	Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?
ITEM 15	Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma análise adequada investigação do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutir seu provável impacto nos resultados da revisão?
ITEM 16	Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Tabela 6 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas usando a ferramenta AMSTAR 2

Revisão Sistemática	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Classificação Geral
Camolesi <i>et al.</i> (2023)	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	N	Criticamente baixa
Shasi <i>et al.</i> (2023)	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	S	S	S	Criticamente baixa
Kende <i>et al.</i> (2022)	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022)	N	PS	S	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Criticamente baixa
Shokouhi e Cerajewska (2022)	S	N	S	PS	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa
Gupta <i>et al.</i> (2021)	S	N	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	N	S	Criticamente baixa
In' t Veld <i>et al.</i> (2021)	S	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa
Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016)	S	N	S	N	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	N	Criticamente baixa
Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)	S	N	S	PS	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	N	Criticamente baixa
Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	N	N	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	Criticamente baixa
Chambrone <i>et al.</i> (2013)	S	N	S	PS	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Abreviaturas: N: não; PS: parcialmente sim; Q: questão; S: sim

Q1: As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? Q2: o relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? Q3: os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? Q4: os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Q5: os revisores

realizaram a seleção dos estudos em duplicata? Q6: os revisores realizaram a extração de dados em duplicata? Q7: os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? Q8: os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? Q9: os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? Q10: os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? Q11: se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para análise estatística? combinação de resultados? Q12: se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidências? Q13: os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? Q14: os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? Q15: se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma análise adequada investigação do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutir seu provável impacto nos resultados da revisão? Q16: os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Tabela 7 – Justificativa para o rebaixamento dos estudos avaliados pela ferramenta AMSTAR 2 (continua)

Item	Estudo rebaixado	Justificativa
Q1	Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Schiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Inclusão de participantes com tumores e cistos odontogênicos - não incluídos no acrônimo PICO
Q2	Shahi <i>et al.</i> (2023); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Shokouhi e Cerajewska (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014); Chambrone <i>et al.</i> (2013)	Não declararam que os métodos da revisão foram estabelecidos antes do início do estudo
Q3	In' t Veld <i>et al.</i> (2021)	Não explicaram a seleção do desenho de estudo para inclusão na revisão
Q4	Camolesi <i>et al.</i> (2023); Shahi <i>et al.</i> (2023); Kende <i>et al.</i> (2022); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Realizaram restrição de linguagem sem justificativa
Q5	Shahi <i>et al.</i> (2023); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Shokouhi e Cerajewska (2022)	Não selecionaram os estudos em duplicata
Q6	Shahi <i>et al.</i> (2023); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Shokouhi e Cerajewska (2022); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016)	Não realizaram extração de dados em duplicata
Q7	Camolesi <i>et al.</i> (2023); Shahi <i>et al.</i> (2023); Kende <i>et al.</i> (2022); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Shokouhi e Cerajewska (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Não forneceram lista de estudos excluídos, justificados
Q8	Shahi <i>et al.</i> (2023); Kende <i>et al.</i> (2022)	Não descreveram detalhadamente os estudos incluídos

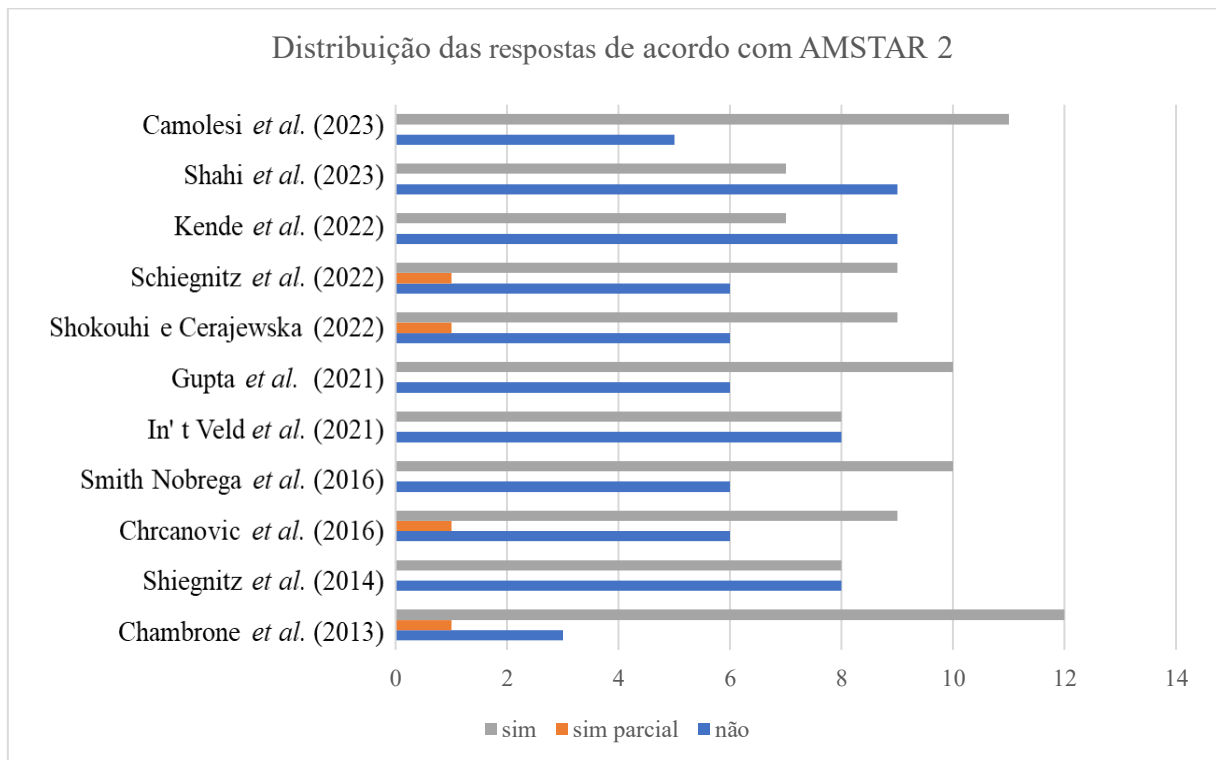
Tabela 7 – Justificativa para o rebaixamento dos estudos avaliados pela ferramenta AMSTAR 2 (conclusão)

Q9	In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Não utilizaram técnica adequada para avaliar o risco de viés em estudos primários
Q10	Camolesi <i>et al.</i> (2023); Shahi <i>et al.</i> (2023); Kende <i>et al.</i> (2022); Schiegnitz <i>et al.</i> (2022); Shokouhi e Cerajewska (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014); Chambrone <i>et al.</i> (2013)	Não informaram a fonte de financiamento nos estudos primários
Q11	Kende <i>et al.</i> (2022)	Os resultados da metanálise não são consistentes entre si
Q12	Shahi e al. (2023); Kende <i>et al.</i> (2022); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Não avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos primários nos resultados da metanálise
Q13	Camolesi <i>et al.</i> (2023); Shahi <i>et al.</i> (2023); Kende <i>et al.</i> (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021)	Não levaram em consideração o risco de viés em estudos primários ao discutir/interpretar os resultados da revisão
Q14	Kende <i>et al.</i> (2022)	Não forneceram uma explicação para a heterogeneidade observada nos resultados da revisão
Q15	Shokouhi e Cerajewska (2022); Gupta <i>et al.</i> (2021); In' t Veld <i>et al.</i> (2021); Chambrone <i>et al.</i> (2013)	Não investigaram o viés de publicação
Q16	Camolesi <i>et al.</i> (2023); Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016); Chrcanovic <i>et al.</i> (2016); Shiegnitz <i>et al.</i> (2014)	Não relataram quaisquer fontes de conflitos de interesse

Fonte: elaborada pela autora (2024).

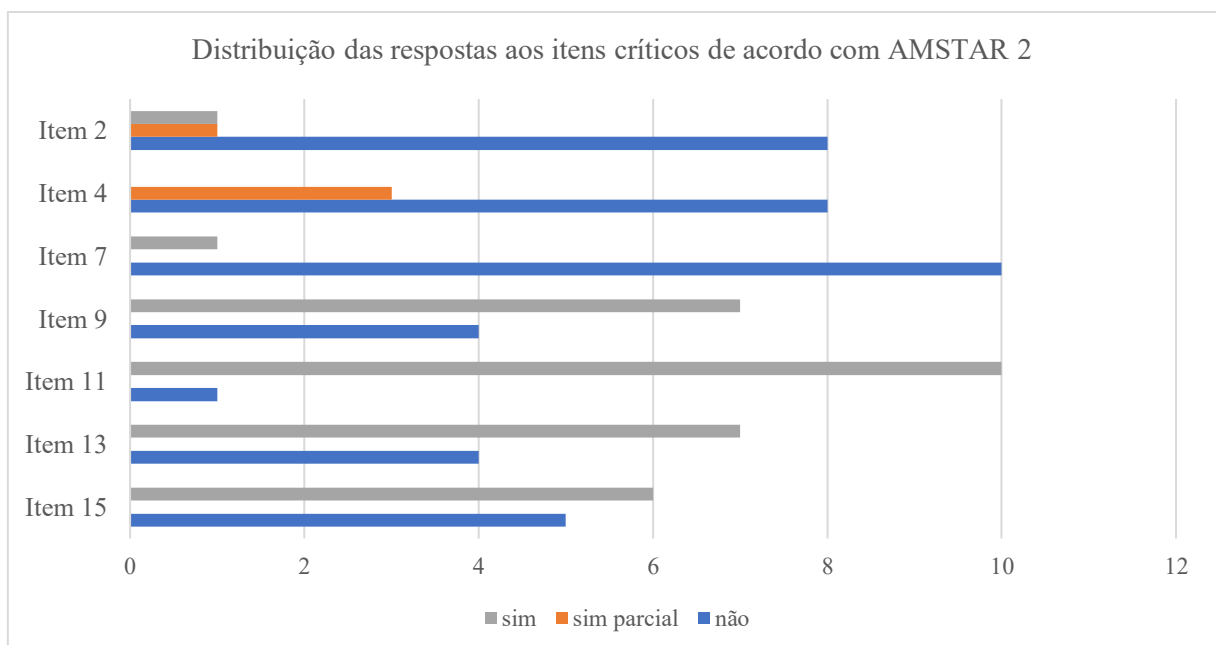
Abreviaturas: Q1: As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? Q2: o relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? Q3: os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? Q4: os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Q5: os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? Q6: os revisores realizaram a extração de dados em duplicata? Q7: os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? Q8: os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? Q9: os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? Q10: os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? Q11: se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para análise estatística? combinação de resultados? Q12: se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidências? Q13: os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? Q14: os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? Q15: se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma análise adequada investigação do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutir seu provável impacto nos resultados da revisão? Q16: os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Figura 6 – Distribuição das respostas para a avaliação metodológica das revisões sistemáticas utilizando a ferramenta AMSTAR 2



Fonte: elaborada pela autora (2024).

Figura 7 – Distribuição das respostas às questões de domínio crítico avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Nota: Item 2: o relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? Item 4: os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? Item 7: os autores da

revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? Item 9: os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? Item 11: se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para análise estatística? combinação de resultados? Item 13: os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? Item 15: se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma análise adequada investigação do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutir seu provável impacto nos resultados da revisão?

4.4 Síntese dos dados

4.4.1 Sobrevivência de implantes dentários instalados em osso irradiado versus não irradiado

Onze metanálises mostraram diferença significativa a favor do grupo controle não irradiado. Em contrapartida, três metanálises não demonstraram diferença significativa entre os grupos avaliados (Kende *et al.*, 2022; In' t Veld *et al.*, 2021; Shiegnitz *et al.*, 2014 – literatura entre os anos 2007 a 2013). Os resultados das metanálise são apresentados na Tabela 8. Informações adicionais sobre quais artigos primários avaliados e número de implantes falhos/instalados são mostrados na Tabela 8. A representação gráfica dos implantes falhos/instalados e o seu percentual de sobrevivência estão apresentados nas Figuras 8, 9 e 10.

No geral, foram avaliados 48.563 implantes, incluindo 14.471 com 2.674 falhas no grupo ósseo irradiado e 34.092 com 1.825 falhas no grupo ósseo não irradiado. O percentual geral de sobrevivência foi de 81,52% e de 94,64%, respectivamente.

Tabela 8 – Resumo das metanálises sobre a falha de implantes em osso irradiado *versus* não irradiado (continua)

Metanálise período de acompanhamento	Número de implantes falhos/instalados	Resultado	Artigo primário avaliado
Camolesi <i>et al.</i> (2023) 5 anos	Irradiado: 286 Não irradiado: 194	PP (GRT): 93,13%; IC 95%: 87,20-99,6; $p < 0,001$; $eu^2 = 85\%$ PP (GNRT): 98,52%; IC 95%: 97,56-99,48; $p < 0,001$; $eu^2 = 0\%$	Pellegrino <i>et al.</i> (2018); Hessling <i>et al.</i> (2015); Sozzi <i>et al.</i> (2017)
Shahi <i>et al.</i> (2023) não relatado	Irradiado: 136/1.226 Não irradiado: 41/932	OR: 1,79; IC 95%: 1,35-2,23; $p < 0,01$; $I^2 = 62,89\%$	Pellegrino <i>et al.</i> (2018); Woods <i>et al.</i> (2017); Chang <i>et al.</i> (2016); Jackson <i>et al.</i> (2015); Pompa <i>et al.</i> (2015); Dholam <i>et al.</i> , (2013); Mancha <i>et al.</i> (2012); Sammartino <i>et al.</i> (2011); Katsoulis <i>et al.</i> (2013)

Tabela 8 – Resumo das metanálises sobre a falha de implantes em osso irradiado *versus* não irradiado (continuação)

Metanálise período de acompanhamento	Número de implantes falhos/instalados	Resultado	Artigo primário avaliado
Kende <i>et al.</i> (2022) média de 52,5 meses	Irradiado: 364/2.186 Não irradiado: 179/1.685	OR: 0,24; IC 95%: 0,14 - 0,40; $p < 0,01$; $I^2 = 73\%$	Pellagrino <i>et al.</i> (2018); Woods <i>et al.</i> (2017); Chang <i>et al.</i> (2016); Jackson <i>et al.</i> (2015); Pompa <i>et al.</i> (2015); Dholam <i>et al.</i> , (2013); Mancha <i>et al.</i> (2012); Katsoulis <i>et al.</i> (2013); Korfage <i>et al.</i> (2014); Linsen <i>et al.</i> (2009); Fenlon <i>et al.</i> (2009); Schepers <i>et al.</i> (2006); Scalroff <i>et al.</i> (1994); Schliephake <i>et al.</i> (1999); Werkmeisyer <i>et al.</i> (1999); Granstrom <i>et al.</i> (1999)
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022) (2013 - 2021) ≥ 3 anos	NR	OR 2,07; IC 95%: 1.54 - 2,97; $p < 0,00001$	NR
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022) (2013 - 2021) ≥ 5 anos	NR	OR 1,8; IC 95%: 1,21 - 2,67; $p = 0,003$	NR
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022) (1990 - 2021) 3 anos	Irradiado: 500/3.269 Não irradiado: 339/3.348	OR 2,06; IC 95%: 1.75 - 2,42; $p < 0,00001$; $I^2 = 33\%$	Pieralli <i>et al.</i> (2021); Patel <i>et al.</i> (2020); Lavert <i>et al.</i> (2019); Flores Ruiz <i>et al.</i> (2018); Barber <i>et al.</i> (2016); Ernest <i>et al.</i> (2016); Doll <i>et al.</i> (2015); Hakin <i>et al.</i> (2015); Jacobsen <i>et al.</i> (2014); Korfage <i>et al.</i> (2014); Fierz <i>et al.</i> (2013); Linsen <i>et al.</i> (2012); Korfage <i>et al.</i> (2010); Salinas <i>et al.</i> (2010); Klein <i>et al.</i> (2009); Yerit <i>et al.</i> (2006); Granström (2005); Cao <i>et al.</i> (2003); Schliephake <i>et al.</i> (1999); Weischer <i>et al.</i> (1999); Werkmeister <i>et al.</i> (1999)
Schiegnitz <i>et al.</i> (2022) (1990 - 2021) 5 anos	Irradiado: 373/1.825 Não irradiado: 278/2.077	OR: 1.97; IC 95%: 1,63 - 2,37; $p < 0,00001$; $I^2 = 47\%$	Pieralli <i>et al.</i> (2021); Flores Ruiz <i>et al.</i> (2018); Barber <i>et al.</i> (2016); Hakin <i>et al.</i> (2015); Doll <i>et al.</i> (2015); Jacobsen <i>et al.</i> (2014); Korfage <i>et al.</i> (2014); Korfage <i>et al.</i> (2010); Klein <i>et al.</i> (2009); Yerit <i>et al.</i> (2006); Granström (2005); Cao <i>et al.</i> (2003); Schliephake <i>et al.</i> (1999)
Shokouhi e Cerajewska (2022) 1-3,8 anos	Irradiado: 62/508 Não irradiado: 13/452	OR: 4,77; IC 95%: 2,57 - 8,89; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$	Ettl <i>et al.</i> (2016); Korfage <i>et al.</i> (2014); Pompa <i>et al.</i> (2015); Schepers <i>et al.</i> (2006)

Tabela 8 – Resumo das metanálises sobre a falha de implantes em osso irradiado *versus* não irradiado (continuação)

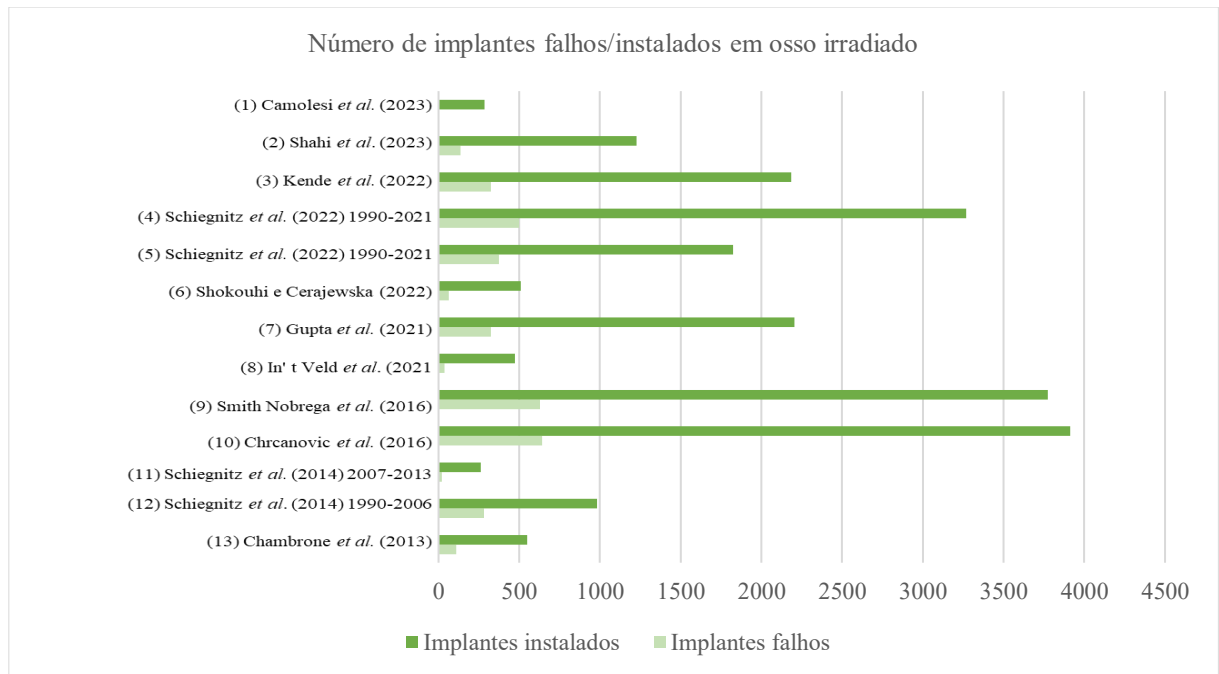
Metanálise período de acompanhamento	Número de implantes falhos/instalados	Resultado	Artigo primário avaliado
Gupta <i>et al.</i> (2021) 6-12 meses	Irradiado: 323/2.203 Não irradiado: 141/2.349	OR: 2,95; IC: 1,93 - 4,50; $p < 0,00001$; $I^2 = 50\%$	Granström (2015); Saracoglu <i>et al.</i> (2015); Doll <i>et al.</i> (2015); Korfage <i>et al.</i> (2014); Pompa <i>et al.</i> (2014); Gander <i>et al.</i> (2014); Dholam <i>et al.</i> (2013); Linsen <i>et al.</i> (2012); Korfage <i>et al.</i> (2010); Nelson <i>et al.</i> (2007); Yerit <i>et al.</i> (2006); Landes <i>et al.</i> (2006); Cao <i>et al.</i> (2003); Werkmeister <i>et al.</i> (1999)
In' t Veld <i>et al.</i> (2021) não relatado	Irradiado: 37/473 Não irradiado: 5/372	RR: 5,02; IC 95%: 0,92 - 27,38; $p = 0,06$; $I^2 = 56\%$	Wetzels <i>et al.</i> (2017); Korfage <i>et al.</i> (2014); Shepers <i>et al.</i> (2006)
Smith Nobrega <i>et al.</i> (2016) 16 anos	Irradiado: 629/3.773 Não irradiado: 191/3.328	RR: 2,63; IC 95%: 1,93 - 3,58; $p < 0,001$; $I^2 = 56\%$	Dholan <i>et al.</i> (2013); Fierz <i>et al.</i> (2013); Linsen <i>et al.</i> (2012); Mancha del la Plata <i>et al.</i> (2012); Al-Nawas <i>et al.</i> (2012); Barrowman <i>et al.</i> (2011); Korfage <i>et al.</i> (2010); Salinas <i>et al.</i> (2010); Schepers <i>et al.</i> (2006); Yerit <i>et al.</i> (2006); Landes <i>et al.</i> (2006); Granström (2005); Shae <i>et al.</i> (2005); Schoen <i>et al.</i> (2004); Schoen <i>et al.</i> (2004); Cao <i>et al.</i> (2003); Goto <i>et al.</i> (2002); Weischer <i>et al.</i> (1999); Werkmeister <i>et al.</i> (1999); Cuesta-Gil <i>et al.</i> (1999); Schliephake <i>et al.</i> (1999); Wagner <i>et al.</i> (1998); Esser <i>et al.</i> (1997); Weischer <i>et al.</i> (1996)
Chrcanovic <i>et al.</i> (2016) não relatado	Irradiado: 640/3.914 Não irradiado: 684/14.514	RR: 2,18; IC 95%: 1,71 - 2,79; $p < 0,00001$; $I^2 = 52\%$	Jacobsen <i>et al.</i> (2014); Katsoulis <i>et al.</i> (2013); Fenlon <i>et al.</i> (2012); Lisen <i>et al.</i> (2012); Mancha de la Plata <i>et al.</i> (2012); Barrowman <i>et al.</i> (2011); Salinas <i>et al.</i> (2010); Korfage <i>et al.</i> (2010); Cuest-Gil <i>et al.</i> (2009); Klein <i>et al.</i> (2009); Schoen <i>et al.</i> (2008); Alsaadi <i>et al.</i> (2008); Nelson <i>et al.</i> (2007); Schepers <i>et al.</i> (2006); Yerit <i>et al.</i> (2006); Landes and Kovács (2006); Granström (2005); Shaw <i>et al.</i> (2005); Teoh <i>et al.</i> (2005); Cao e Weischer (2003); Van Steenbergue <i>et al.</i> (2002); Goto <i>et al.</i> (2002); Esser <i>et al.</i> (1999); Werkmeister <i>et al.</i> (1999); Esser <i>et al.</i> (1999); Weischer e Mohr (1999); Keller <i>et al.</i> (1999); Mericske-Stern <i>et al.</i> (1999); Granström <i>et al.</i> (1999); Ihara <i>et al.</i> (1998); McGhee <i>et al.</i> (1997); Roumanas <i>et al.</i> (1997); Marker <i>et al.</i> (1997); Chan <i>et al.</i> (1997); Weischer <i>et al.</i> (1996); Sclaroff <i>et al.</i> (1994); Albrektsson <i>et al.</i> (1988);

Tabela 8 – Resumo das metanálises sobre a falha de implantes em osso irradiado *versus* não irradiado (conclusão)

Metanálise período de acompanhamento	Número de implantes falhos/instalados	Resultado	Artigo primário avaliado
Shiegnitz <i>et al.</i> (2014) (2007 - 2013) ≥ 5 anos	Irradiado: 19/263 Não irradiado: 13/241	OR: 1,44; IC 95%: 0,67 - 3,10; $p=0,35$; $I^2=75\%$	Linson <i>et al.</i> (2012); Korfage <i>et al.</i> (2010); Klein <i>et al.</i> (2009)
Shiegnitz <i>et al.</i> (2014) (1990 - 2006) ≥ 5 anos	Irradiado: 281/983 Não irradiado: 203/1.040	OR: 2,11; IC 95%: 1,69 - 2,65; $p<0,00001$; $I^2=72\%$	Yerit <i>et al.</i> (2006); Granström (2005); Cao <i>et al.</i> (2003); Schliephake <i>et al.</i> (1999)
Chambrone <i>et al.</i> (2013) não relatado	Irradiado: 110/549 Não irradiado: 293/8383	RR: 2,74; IC 95%: 1,86 - 4,05; $p<0,00001$; $I^2=0\%$	Landes e Kovács (2006); Katsoulis <i>et al.</i> (2006); Schepers <i>et al.</i> (2006); Werkmeister <i>et al.</i> (1999); Esser <i>et al.</i> (1999); Granström <i>et al.</i> (1999); Albrektsson <i>et al.</i> (1988)

Fonte: elaborada pela autora (2024).

Figura 8 – Número de implantes falhos/instalados em osso irradiado

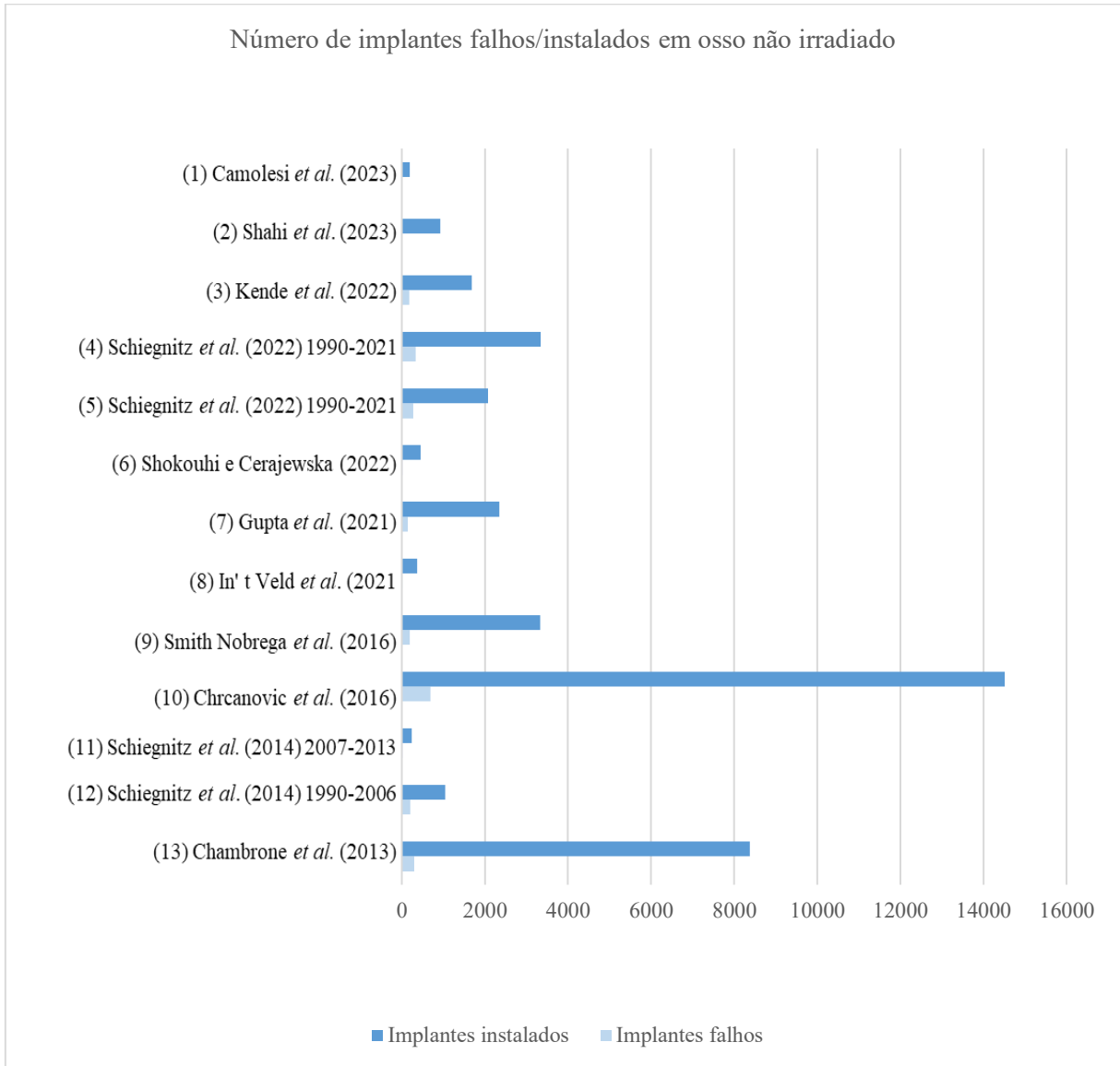


Fonte: elaborada pela autora (2024).

Notas: Períodos avaliados nas metanálises sobre a falha de implante – osso irradiado versus não irradiado.

- (1) Acompanhamento de 5 anos.
- (2) Período de acompanhamento não relatado.
- (3) Período médio de acompanhamento 52,5 meses.
- (4) Acompanhamento ≥ 3 anos.
- (5) Acompanhamento ≥ 5 anos.
- (6) Acompanhamento de 1 a 3,8 anos.
- (7) Período de acompanhamento de 6 a 12 meses.
- (8) Período de acompanhamento não relatado.
- (9) Acompanhamento de 16 anos.
- (10) Período de acompanhamento não relatado.
- (11) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (12) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (13) Período de acompanhamento não relatado.

Figura 9 – Número de implantes falhos/instalados em osso não irradiado

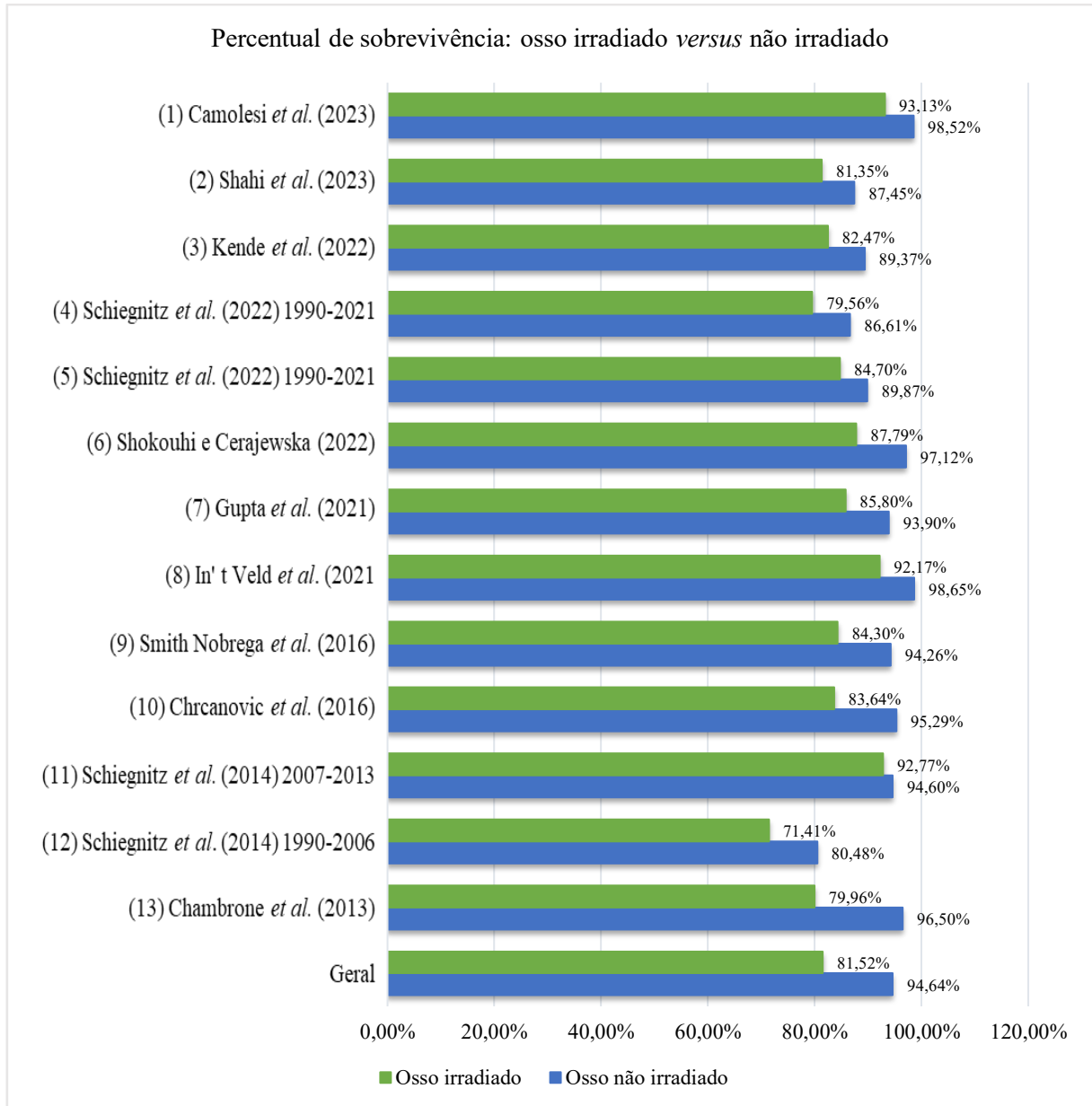


Fonte: elaborada pela autora (2024).

Notas: Períodos avaliados nas metanálises sobre a falha de implantes – osso irradiado *versus* não irradiado.

- (1) Acompanhamento de 5 anos.
- (2) Período de acompanhamento não relatado.
- (3) Período médio de acompanhamento 52,5 meses.
- (4) Acompanhamento \geq 3 anos.
- (5) Acompanhamento \geq 5 anos.
- (6) Acompanhamento de 1 a 3,8 anos.
- (7) Acompanhamento de 6 a 12 meses.
- (8) Período de acompanhamento não relatado.
- (9) Acompanhamento de 16 anos.
- (10) Período de acompanhamento não relatado.
- (11) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (12) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (13) Período de acompanhamento não relatado.

Figura 10 – Percentual de sobrevivência de implantes dentários instalados em osso irradiado *versus* não irradiado



Fonte: elaborado pela autora (2024).

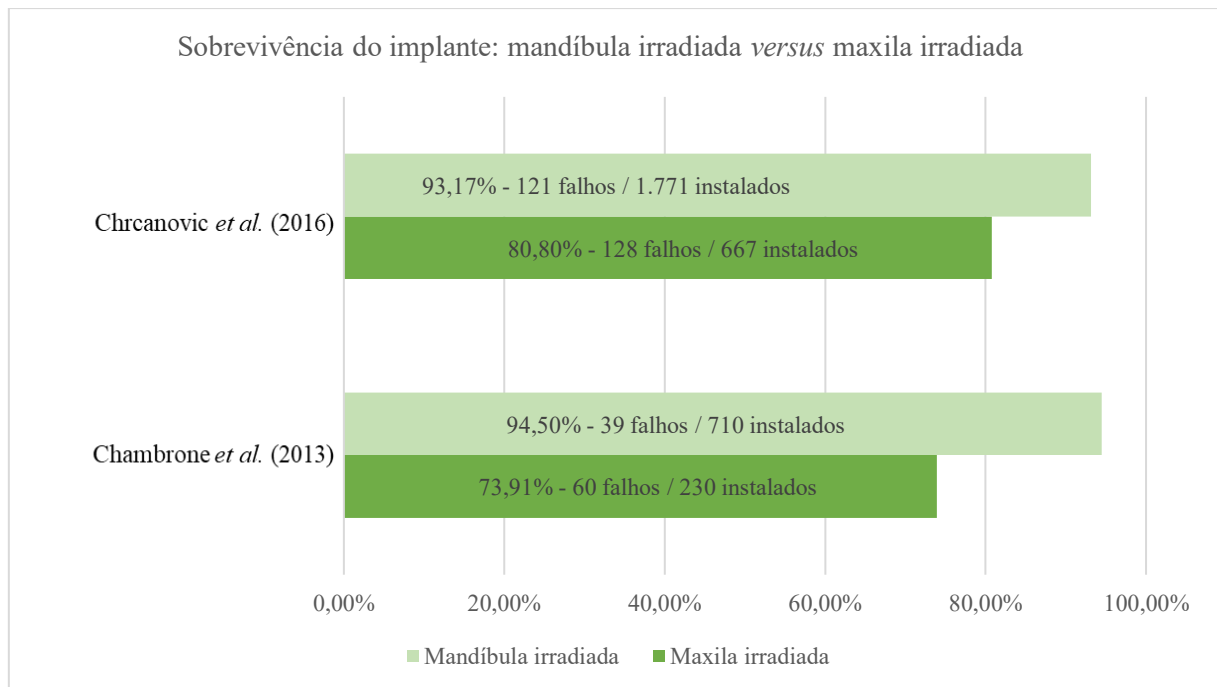
Notas: Períodos avaliados nas metanálises sobre a falha de implantes – osso irradiado *versus* não irradiado.

- (1) Acompanhamento de 5 anos.
- (2) Período de acompanhamento não relatado.
- (3) Período médio de acompanhamento 52,5 meses.
- (4) Acompanhamento \geq 3 anos.
- (5) Acompanhamento \geq 5 anos.
- (6) Acompanhamento de 1 a 3,8 anos.
- (7) Acompanhamento de 6 a 12 meses.
- (8) Período de acompanhamento não relatado.
- (9) Acompanhamento de 16 anos.
- (10) Período de acompanhamento não relatado.
- (11) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (12) Acompanhamento de pelo menos 5 anos.
- (13) Período de acompanhamento não relatado.

4.4.2 Influência do local de instalação na sobrevivência do implante dentário

Dois metanálises (Chrcanovic *et al.*, 2016; Chambrone *et al.*, 2013) mostraram maior sobrevivência do implante instalado na mandíbula irradiada em comparação à maxila irradiada. Uma metanálise avaliou 17 estudos primários (RR: 3,16; IC 95%: 1,76-5,68; $p=0,0001$; $I^2=70\%$). A outra avaliou 07 estudos primários (RR: 5,96; IC 95%: 2,71-13,12; $p<0,00001$; $I^2=33\%$), respectivamente. O percentual de sobrevivência e o número de implantes falhos/instalados nos estudos estão apresentados no gráfico ilustrado na Figura 11. No geral, 3.378 implantes foram avaliados, incluindo 2.481 com 160 falhas no grupo de mandíbula irradiada e 897 com 188 falhas no grupo de maxila irradiada. A porcentagem geral de sobrevivência foi de 93,55% e 79,04%, respectivamente.

Figura 11 - Percentual de sobrevivência e número de implantes dentários falhos/instalados: mandíbula irradiada *versus* maxila irradiada



Fonte: elaborada pela autora (2024).

No estudo de Shokouhi e Cerajewska (2022), em três estudos primários avaliados, 207 implantes foram instalados na maxila e ocorreram 45 falhas, e 575 implantes foram instalados na mandíbula e ocorreram 39 falhas. Os implantes instalados na maxila tiveram significativamente mais probabilidade de falhar do que aqueles instalados na mandíbula (OR: 5,03; IC 95%: 1,07, 23,58; $p=0,04$; $I^2=87\%$).

A sobrevivência de implantes comparando maxila irradiada *versus* não irradiada, e mandíbula irradiada *versus* não irradiada foi avaliada na revisão sistemática de Chrcanovic *et al.* (2016). Uma metanálise avaliou, em dois estudos primários, 33 implantes instalados na maxila irradiada em comparação com 3.121 implantes instalados na maxila não irradiada, e ocorreram 4 e 218 falhas, respectivamente (RR: 2,85; IC 95%: 1,07-7,57; $p=0,04$; $I^2=0\%$). Outra metanálise avaliou, em quatro estudos primários, 453 implantes instalados na mandíbula irradiada onde ocorreram 41 falhas em comparação com 5.191 implantes instalados na mandíbula não irradiada onde ocorreram 80 falhas (RR: 0,80; IC 95%: 0,27-2,34; $p=0,68$; $I^2=58\%$). A sobrevivência do implante foi significativamente maior para o grupo maxila não irradiado. Entretanto, nenhuma diferença estatística significativa foi observada comparando mandíbula irradiada *versus* não irradiada.

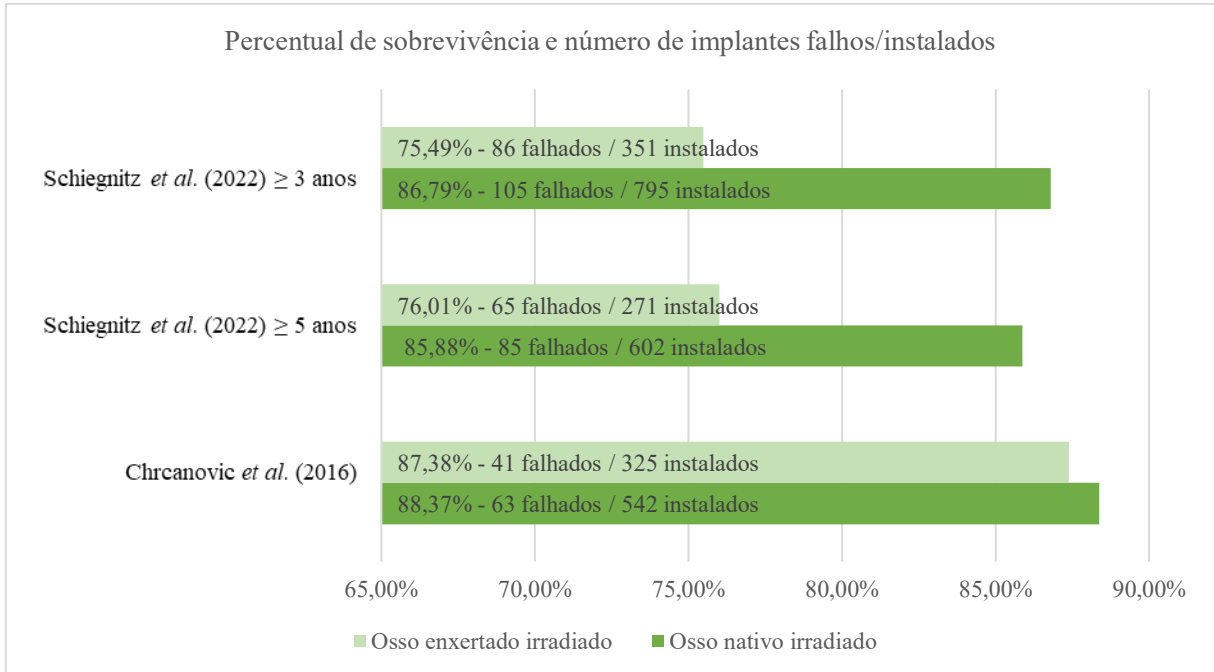
4.4.3 Influência da origem óssea na sobrevivência do implante dentário

Duas metanálises (Shiegnitz *et al.*, 2022) (literatura 1990 – 2021), mostraram maior sobrevivência do implante em osso nativo irradiado em comparação ao osso enxertado e irradiado (período de acompanhamento ≥ 36 meses - OR: 2.06; IC 95%: 1,44-2,94; $p<0,0001$; $I^2=0\%$). (período de acompanhamento ≥ 60 meses - OR: 2.26; IC 95%: 1,50-3,40; $p<0,0001$; $I^2=12\%$). Por outro lado, uma metanálise (Chrcanovic *et al.*, 2016), não mostrou diferença significativa entre osso nativo irradiado *versus* osso enxertado irradiado (RR: 1,35; IC 95%: 0,93-1,94; $p=0,11$; $I^2=48\%$). O percentual de sobrevivência e o número de implantes falhos/instalados nos estudos estão apresentados no gráfico ilustrado na Figura 12. No geral, foram avaliados 1.740 implantes, incluindo 596 com 106 falhas no grupo do osso enxertado irradiado e 1.144 com 148 falhas no grupo de osso nativo irradiado. A porcentagem geral de sobrevivência foi de 82,21% e 87,06%, respectivamente.

A sobrevivência de implantes comparando osso enxertado irradiado *versus* não irradiado, e osso nativo irradiado *versus* não irradiado foi avaliada na revisão sistemática de Chrcanovic *et al.* (2016). A metanálise avaliando osso enxertado em 06 estudos primários mostrou que 147 implantes foram instalados em osso irradiado e ocorreram 28 falhas com percentual de sobrevivência de 80,95%, e para 301 implantes instalados em osso não irradiado ocorreram 28 falhas com percentual de sobrevivência percentual de 90,69% (RR: 3,31; IC 95%: 2,02-5,41; $p<0,00001$; $I^2=27\%$). A metanálise avaliando osso nativo em 06 estudos primários mostrou que 304 implantes foram instalados em osso irradiado e ocorreram 60 falhas com percentual de sobrevivência de 80,26%, e para 198 implantes instalados em osso não irradiado

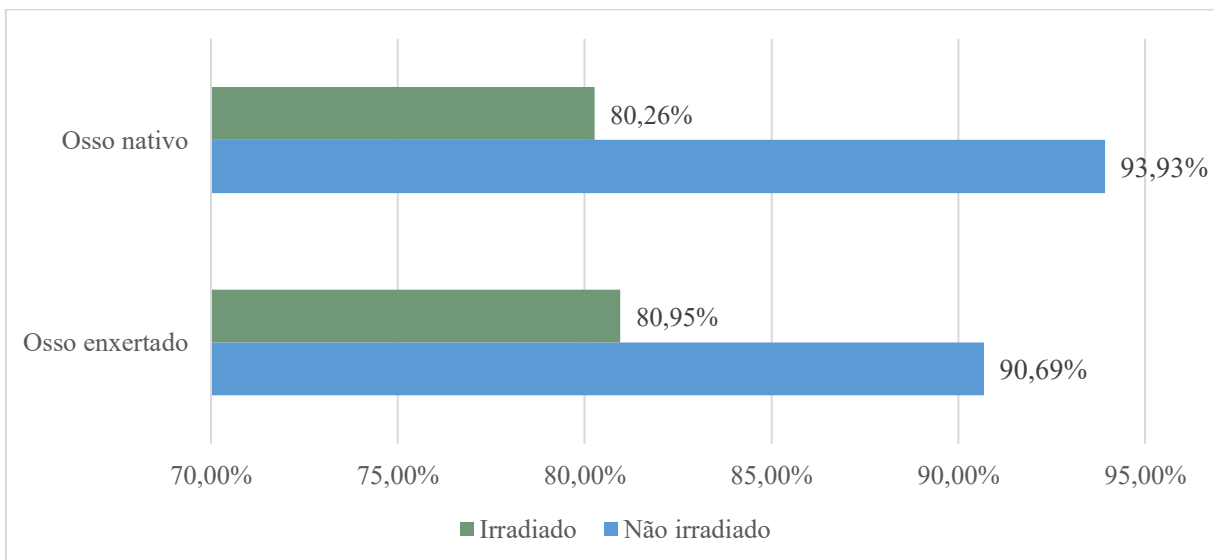
ocorreram 12 falhas com percentual de sobrevivência de 93,93% (RR: 2,74; IC 95%: 1,49-5,04; $p=0,001$; $I^2=24\%$) (Figura 13). As metanálises mostraram que a sobrevivência dos implantes foi significativamente maior tanto para o grupo ósseo enxertado não irradiado, quanto para o grupo ósseo nativo não irradiado.

Figura 12 – Percentual de sobrevivência e número de implantes falhos/instalados em osso enxertado irradiado *versus* osso nativo irradiado



Fonte: elaborada pela autora (2024).

Figura 13 – Porcentagem de sobrevivência: osso nativo e osso enxertado irradiado *versus* osso nativo e osso enxertado não irradiado

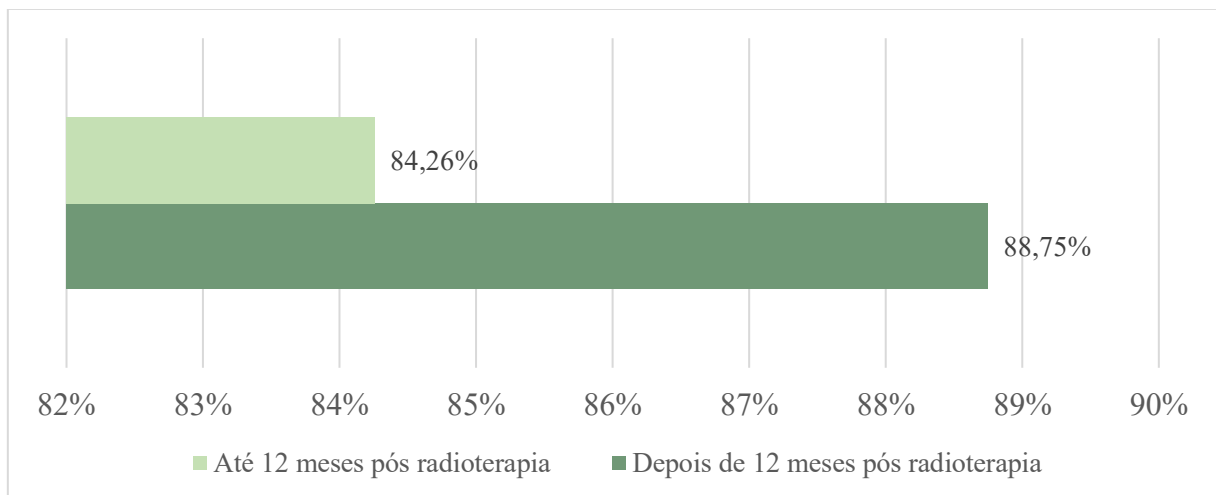


Fonte: elaborada pela autora (2024).

4.4.4 Influência do intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante na sobrevivência do implante dentário

Uma metanálise mostrou que não foi observada diferença estatisticamente significativa quando os implantes são instalados antes ou após 12 meses da radioterapia (Chrcanovic *et al.* 2016), avaliando em três estudos primários, para 445 implantes instalados em até 12 meses após a radioterapia ocorreram 79 falhas com percentual de sobrevivência de 84,26%, e no grupo de implantes instalados depois de 12 meses da aplicação da radioterapia ocorreram 58 falhas em 505 implantes com percentual de sobrevivência de 88,51% (RR: 1,37; IC 95%: 0,76-2,45; $p=0,29$; $I^2=64\%$) (Figura 14).

Figura 14 – Percentagem de sobrevivência: implantes instalados até 12 meses após a radioterapia *versus* depois de 12 meses pós radioterapia

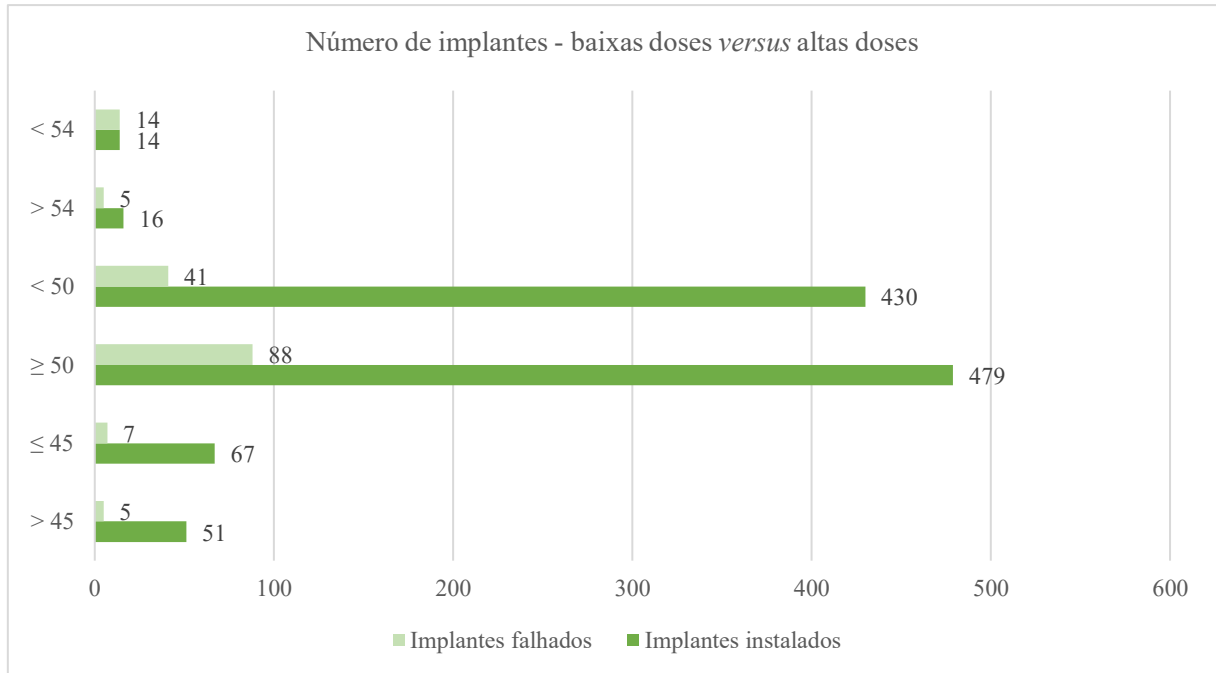


Fonte: elaborada pela autora (2024).

4.4.5 Influência da dose de radiação na sobrevivência do implante dentário

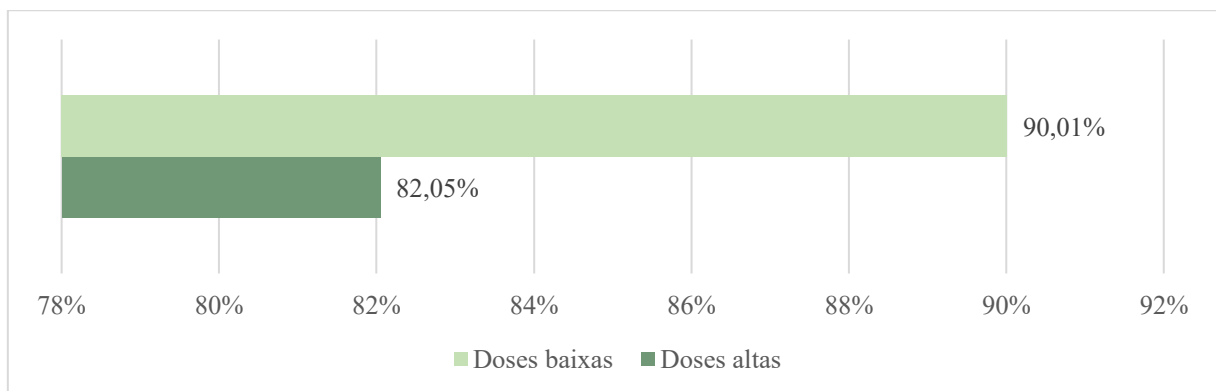
Uma metanálise, avaliando sete estudos primários, mostrou que houve uma tendência a implantes submetidos a doses menores de radioterapia apresentarem uma maior sobrevivência de implante. No entanto, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos avaliados (Chrcanovic *et al.* 2016). O número de implantes falhos/instalados está presente no gráfico da Figura 15. O percentual de sobrevivência para implantes submetidos a altas doses foi de 82,05% e para doses mais baixas foi de 90,01% (RR: 1,59; IC 95%: 0,98-2,59; $p=0,06$; $I^2=47\%$) (Figura 16).

Figura 15 – Número de implantes falhos/instalados comparado baixas doses à altas doses de radiação



Fonte: elaborada pela autora (2024).

Figura 16 – Percentual de sobrevivência de implantes: doses baixas *versus* doses altas de radiação



Fonte: elaborada pela autora (2024).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta *overview* de revisões sistemáticas mostraram que:

- A sobrevivência de implantes instalados em pacientes irradiados foi considerada inferior em comparação com aqueles instalados em pacientes não irradiados.
- A sobrevivência de implantes instalados na mandíbula irradiada foi significativamente maior em comparação a maxila irradiada.
- A sobrevida do implante foi significativamente maior no grupo de maxila não irradiada em comparação com o grupo de maxila irradiada. Entretanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada comparando a mandíbula irradiada *versus* a não irradiada.
- Implantes instalados em osso nativo irradiado têm menos probabilidade de falhar em comparação com aqueles instalados em osso enxertado irradiado.
- A sobrevivência do implante foi significativamente maior tanto para o grupo de osso enxertado não irradiado em comparação ao grupo de osso enxertado irradiado, como para o grupo de osso nativo não irradiado em comparação com o grupo de osso nativo irradiado.
- Em relação ao intervalo de tempo entre o término da radioterapia e a instalação do implante (até 12 meses *versus* após 12 meses) e a avaliação da dose absorvida de radiação (doses baixas *versus* doses altas), não houve influência dessas variáveis na falha do implante.
- A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi considerada criticamente baixa.

Algumas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados desta *overview*:

- A estratégia de busca identificou apenas onze revisões sistemáticas.
- Classificação metodológica criticamente baixa para todos os estudos.
- Natureza retrospectiva da maioria dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.
- Dados relatados notavelmente heterogêneos, especialmente para questões relacionadas às características do implante, radiação e período de acompanhamento.
- A medida de efeito utilizada na condução das revisões sistemáticas selecionadas foi o número de implantes que falharam e o número de implantes instalados,

não incluindo detalhes sobre paciente ou radiação para responder à questão de pesquisa.

Apesar das fracas evidências sobre falha de implantes dentários em pacientes irradiados, é importante avaliar a sobrevivência dos implantes instalados antes e/ou após a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o que pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Novas revisões sistemáticas com alta qualidade metodológica são necessárias para aumentar o poder da evidência na sobrevivência de implantes dentários em pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço.

A literatura é pouco explorada a respeito da influência da radioterapia em implantes instalados antes do diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço, pesquisas futuras são indicadas neste sentido.

REFERÊNCIAS

- Alberga JM, Korfage A, Bonnema I, Witjes MJH, Vissink A, Raghoobar GM. Mandibular dental implant placement immediately after teeth removal in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020 Dec;28(12):5911-5918. doi: 10.1007/s00520-020-05431-y. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279135; PMCID: PMC7686200.
- Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, Feldmann G, Freiberg N, Glantz PO, Kjellman O, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol*. 1988 May;59(5):287-96. doi: 10.1902/jop.1988.59.5.287. PMID: 3290429.
- Aldegheri A, Beloni D, Blanc JL, Kaplanski P, Legre R, Zanaret M. La réhabilitation dentaire par fixtures ostéo-intégrables: traitement des cancers oro-maxillo-faciaux. Etude préliminaire de 7 cas [Dental rehabilitation using osseointegrated implants: treatment of oro-maxillo-facial cancer. A preliminary study of 7 cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1996;97(2):108-16. French. PMID: 8685617.
- Ali A, Patton DW, el-Sharkawi AM, Davies J. Implant rehabilitation of irradiated jaws: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Jul-Aug;12(4):523-6. PMID: 9274081.
- Al-Nawas B, Kämmerer PW, Morbach T, Ladwein C, Wegener J, Wagner W. Ten-year retrospective follow-up study of the TiOblast dental implant. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Mar;14(1):127-34. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00237.x. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20156231.
- Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Jul;19(7):670-6. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01534.x. Epub 2008 May 19. PMID: 18492080.
- Anderson L, Meraw S, Al-Hezaimi K, Wang HL. The influence of radiation therapy on dental implantology. *Implant Dent*. 2013 Feb;22(1):31-8. doi: 10.1097/ID.0b013e31827e84ee. PMID: 23287974.
- Andersson G, Andreasson L, Bjelkengren G. Oral implant rehabilitation in irradiated patients without adjunctive hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998 Sep-Oct;13(5):647-54. PMID: 9796148.
- Asikainen P, Klemetti E, Kotilainen R, Vuillemin T, Sutter F, Voipio HM, Kullaa A. Osseointegration of dental implants in bone irradiated with 40, 50 or 60 Gy doses. An experimental study with beagle dogs. *Clin Oral Implants Res*. 1998 Feb;9(1):20-5. doi: 10.1034/j.1600-0501.1998.090103.x. PMID: 9590941.
- Atanásio Pitorro TE, de Araújo Reis NT, Paranhos LR, Ferreira Soares PB. Survival of Dental Implants Placed Pre-Radiotherapy Versus Post-Radiotherapy in Native Bone: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2022 Nov-Dec;37(6):1100-1109. doi: 10.11607/jomi.9756. PMID: 36450015.
- August M, Bast B, Jackson M, Perrott D. Use of the fixed mandibular implant in oral cancer patients: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Mar;56(3):297-301. doi: 10.1016/s0278-2391(98)90102-1. PMID: 9496839.

Barber AJ, Butterworth CJ, Rogers SN. Systematic review of primary osseointegrated dental implants in head and neck oncology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jan;49(1):29-36. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.12.007. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079957.

Barber BR, Dziegielewski PT, Chuka R, O'Connell D, Harris JR, Seikaly H. Bone-impacted fibular free flap: Long-term dental implant success and complications compared to traditional fibular free tissue transfer. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E1783-7. doi: 10.1002/hed.24315. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26681661.

Barrowman RA, Wilson PR, Wiesenfeld D. Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment. *Aust Dent J.* 2011 Jun;56(2):160-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01318.x. PMID: 21623807.

Benites Condezo AF, Araujo RZ, Koga DH, Curi MM, Cardoso CL. Hyperbaric oxygen therapy for the placement of dental implants in irradiated patients: systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Jul;59(6):625-632. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.050. Epub 2020 Aug 19. PMID: 33952404.

Betz T, Purps S, Pistner H, Bill J, Reuther J. Orale Rehabilitation von Tumorpatienten mit enossalen Implantaten. Implantationserfolg unter besonderer Berücksichtigung der periimplantären Gewebe [Oral rehabilitation of tumor patients with endosseous implants. Implant success with special reference to peri-implant tissue]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1999 May;3 Suppl 1:S99-105. German. doi: 10.1007/PL00014529. PMID: 10414094.

Bodard AG, Bémer J, Gourmet R, Lucas R, Coroller J, Salino S, Breton P. Dental implants and free fibula flap: 23 patients. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2011 Apr;112(2):e1-4. doi: 10.1016/j.stomax.2011.01.008. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21371725.

Bodard AG, Gourmet R, Lucas R, Bonnet E, Breton P. Implants dentaires en territoire irradié: série de 33 patients [Dental implants in irradiated areas: a series of 33 patients]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2006 Jun;107(3):137-42; discussion 143-4. French. doi: 10.1016/s0035-1768(06)77007-3. PMID: 16804478.

Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100. doi: 10.3109/02844316909036699. PMID: 4924041.

Brognez V, Lejuste P, Pecheur A, Reychler H. Dental prosthetic reconstruction of osseointegrated implants placed in irradiated bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Jul-Aug;13(4):506-12. PMID: 9714957.

Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012 Oct;14(5):716-22. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00307.x. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20977609.

Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012 Oct;14(5):716-22. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00307.x. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20977609.

Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI, Volz JE, Weaver AL. Survival of turned and roughened dental implants in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis.

J Prosthet Dent. 2011 Nov;106(5):290-6. doi: 10.1016/S0022-3913(11)60133-9. PMID: 22024178.

Buddula A, Assad DA, Salinas TJ, Garces YI. Survival of dental implants in native and grafted bone in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Indian J Dent Res.* 2011 Sep-Oct;22(5):644-8. doi: 10.4103/0970-9290.93449. PMID: 22406706.

Burgess M, Leung M, Chellapah A, Clark JR, Batstone MD. Osseointegrated implants into a variety of composite free flaps: A comparative analysis. *Head Neck.* 2017 Mar;39(3):443-447. doi: 10.1002/hed.24609. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27880030.

Buurman DJ, Vaassen LA, Bockmann R, Kessler P. Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *Int J Prosthodont.* 2013 Nov-Dec;26(6):557-62. doi: 10.11607/ijp.3496. PMID: 24179970.

Camolesi GCV, Veronese HRM, Celestino MA, Blum DFC, Márquez-Zambrano JA, Carmona-Pérez FA, Jara-Venegas TA, Pellizzon ACA, Bernaola-Paredes WE. Survival of osseointegrated implants in head and neck cancer patients submitted to multimodal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2023 Oct 18;31(12):641. doi: 10.1007/s00520-023-08088-5. PMID: 37851170.

Cao Y, Weischer T. Comparison of maxillary implant-supported prosthesis in irradiated and non-irradiated patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003;23(2):209-12. doi: 10.1007/BF02859961. PMID: 12973954.

Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T, Alejo M, Holzinger D, Cadena E, Claros E, Hall G, Laco J, Poljak M, Benevolo M, Kasamatsu E, Mehanna H, Ndiaye C, Guimerà N, Lloveras B, León X, Ruiz-Cabezas JC, Alvarado-Cabrero I, Kang CS, Oh JK, Garcia-Rojo M, Iljazovic E, Ajayi OF, Duarte F, Nessa A, Tinoco L, Duran-Padilla MA, Pirog EC, Viarheichyk H, Morales H, Costes V, Félix A, Germar MJ, Mena M, Ruacan A, Jain A, Mehrotra R, Goodman MT, Lombardi LE, Ferrera A, Malami S, Albanesi EI, Dabed P, Molina C, López-Revilla R, Mandys V, González ME, Velasco J, Bravo IG, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, de Sanjosé S, Xavier Bosch F; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jan 28;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.

Chambrone L, Mandia J Jr, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *J Dent Res.* 2013 Dec;92(12 Suppl):119S-30S. doi: 10.1177/0022034513504947. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24158336; PMCID: PMC3860067.

Chan MF, Hayter JP, Cawood JI, Howell RA. Oral rehabilitation with implant-retained prostheses following ablative surgery and reconstruction with free flaps. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997 Nov-Dec;12(6):820-7. PMID: 9425763.

Chen H, Liu N, Xu X, Qu X, Lu E. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Aug 5;8(8):e71955. doi: 10.1371/journal.pone.0071955. PMID: 23940794; PMCID: PMC3733795.

Chiapasco M, Biglioli F, Autelitano L, Romeo E, Brusati R. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Apr;17(2):220-8. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01212.x. PMID: 16584419.

Ch'ng S, Skoracki RJ, Selber JC, Yu P, Martin JW, Hofstede TM, Chambers MS, Liu J, Hanasono MM. Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E321-7. doi: 10.1002/hed.23993. Epub 2015 Jun 29. PMID: 25546139.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil*. 2014 Jun;41(6):443-76. doi: 10.1111/joor.12157. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24612346.

Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;14(1):3-16. doi: 10.1007/s10006-009-0198-9. PMID: 20119841.

Claudy MP, Miguens SA Jr, Celeste RK, Camara Parente R, Hernandez PA, da Silva AN Jr. Time interval after radiotherapy and dental implant failure: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015 Apr;17(2):402-11. doi: 10.1111/cid.12096. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23742098.

Colella G, Cannavale R, Pentenero M, Gandolfo S. Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007 Jul-Aug;22(4):616-22. PMID: 17929523.

Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003603. doi: 10.1002/14651858.CD003603. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003603. PMID: 12137701.

Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2020 Aug 5;8(3):87. doi: 10.3390/dj8030087. PMID: 32764305; PMCID: PMC7559189.

Cuesta-Gil M, Ochandiano Caicoya S, Riba-García F, Duarte Ruiz B, Navarro Cuéllar C, Navarro Vila C. Oral rehabilitation with osseointegrated implants in oncologic patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Nov;67(11):2485-96. doi: 10.1016/j.joms.2008.03.001. PMID: 19837322.

Curi MM, Cardoso CL, de Lima HG, Kowalski LP, Martins MD. Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jan;74(1):190-9. doi: 10.1016/j.joms.2015.07.009. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26253013.

Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro KDCB, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jun;47(6):783-788. doi: 10.1016/j.ijom.2018.01.012. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29426738.

Dekker H, Bravenboer N, van Dijk D, Bloemena E, Rietveld DHF, Ten Bruggenkate CM, Schulten EAJM. The irradiated human mandible: A quantitative study on bone vascularity. *Oral Oncol.* 2018 Dec;87:126-130. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.030. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30527227.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004 Nov;73(2):119-31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021. PMID: 15542158.

Dholam KP, Gurav SV. Dental implants in irradiated jaws: a literature review. *J Cancer Res Ther.* 2012 Jan;8 Suppl 1:S85-93. doi: 10.4103/0973-1482.92220. PMID: 22322737.

Dholam KP, Gurav SV. Dental implants in irradiated jaws: a literature review. *J Cancer Res Ther.* 2012 Jan;8 Suppl 1:S85-93. doi: 10.4103/0973-1482.92220. PMID: 22322737.

Dholam KP, Pusalkar HA, Yadav PS, Quazi GA, Somani PP. Implant-retained dental rehabilitation in head and neck cancer patients: an assessment of success and failure. *Implant Dent.* 2013 Dec;22(6):604-9. doi: 10.1097/ID.0b013e3182a4d7bc. PMID: 24149001.

Di Carlo S, De Angelis F, Ciolfi A, Quarato A, Piccoli L, Pompa G, Brauner E. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. *Clin Ter.* 2019 Sep-Oct;170(5):e345-e351. doi: 10.7417/CT.2019.2153. PMID: 31612191.

Doll C, Nack C, Raguse JD, Stricker A, Duttonhoefer F, Nelson K, Nahles S. Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years. *Clin Oral Investig.* 2015 Jul;19(6):1347-52. doi: 10.1007/s00784-014-1359-2. Epub 2014 Nov 23. PMID: 25416636.

Eckert SE, Desjardins RP, Keller EE, Tolman DE. Endosseous implants in an irradiated tissue bed. *J Prosthet Dent.* 1996 Jul;76(1):45-9. doi: 10.1016/s0022-3913(96)90345-5. PMID: 8814634.

Ernst N, Sachse C, Raguse JD, Stromberger C, Nelson K, Nahles S. Changes in Peri-Implant Bone Level and Effect of Potential Influential Factors on Dental Implants in Irradiated and Nonirradiated Patients Following Multimodal Therapy Due to Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;74(10):1965-73. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.005. Epub 2016 Jun 12. PMID: 27376183.

Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003603. doi: 10.1002/14651858.CD003603.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD003603. PMID: 18254025.

Esposito M, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 30;2013(9):CD003603. doi: 10.1002/14651858.CD003603.pub3. PMID: 24085641; PMCID: PMC6787936.

Esser E, Neukirchen S, Wagner W. Vergleichende Untersuchungen von Bränemark-Implantaten im bestrahlten und nicht bestrahlten Unterkiefer [Comparative studies of Bränemark implants in the irradiated and not irradiated mandible]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1999 May;3 Suppl 1:S125-9. German. doi: 10.1007/PL00014498. PMID: 10414098.

Esser E, Wagner W. Dental implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Jul-Aug;12(4):552-7. PMID: 9274085.

Estafanous E, Osswald M, Ellingsen J-E, Oates TW, Chvartzaid D, Stanford CM. Dental implant success: systematic reviews and clinical outcomes. *International Journal of oral and Maxillofacial Implants*. 2022;37(2):231-234.

Ettl T, Junold N, Zeman F, Hautmann M, Hahnel S, Kolbeck C, Müller S, Klingelhöffer C, Reichert TE, Meier JK. Implant survival or implant success? Evaluation of implant-based prosthetic rehabilitation in head and neck cancer patients-a prospective observational study. *Clin Oral Investig*. 2020 Sep;24(9):3039-3047. doi: 10.1007/s00784-019-03172-9. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31832793.

Ettl T, Weindler J, Gosau M, Müller S, Hautmann M, Zeman F, Koller M, Papavasileiou D, Bürgers R, Driemel O, Schneider I, Klingelhöffer C, Meier J, Wahlmann U, Reichert TE. Impact of radiotherapy on implant-based prosthetic rehabilitation in patients with head and neck cancer: A prospective observational study on implant survival and quality of life-Preliminary results. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1453-62. doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.016. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27519660.

Fenlon MR, Lyons A, Farrell S, Bavisha K, Banerjee A, Palmer RM. Factors affecting survival and usefulness of implants placed in vascularized free composite grafts used in post-head and neck cancer reconstruction. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Apr;14(2):266-72. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00250.x. Epub 2009 Oct 16. PMID: 19843102.

Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R. Patients with oral tumors. Part 1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013;123(2):91-105. English, German. PMID: 23512240.

Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937. PMID: 29930780; PMCID: PMC6005093.

Foster RD, Anthony JP, Sharma A, Pogrel MA. Vascularized bone flaps versus nonvascularized bone grafts for mandibular reconstruction: an outcome analysis of primary bony union and endosseous implant success. *Head Neck*. 1999 Jan;21(1):66-71. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199901)21:1<66::aid-hed9>3.0.co;2-z. PMID: 9890353.

Franzén L, Rosenquist JB, Rosenquist KI, Gustafsson I. Oral implant rehabilitation of patients with oral malignancies treated with radiotherapy and surgery without adjunctive hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995 Mar-Apr;10(2):183-7. PMID: 7744437.

Gander T, Studer S, Studer G, Grätz KW, Bredell M. Medium-term outcome of Astra Tech implants in head and neck oncology patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Nov;43(11):1381-5. doi: 10.1016/j.ijom.2014.05.005. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24907130.

Garg A, Guez G. Head and neck cancer, dental implants, and dental oncology. *Dent Implantol Update*. 2011 Jan;22(1):1-8. PMID: 21323003.

Goto M, Jin-Nouchi S, Ihara K, Katsuki T. Longitudinal follow-up of osseointegrated implants in patients with resected jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002 Mar-Apr;17(2):225-30. PMID: 11958405.

Granström G, Tjellström A, Brånemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 May;57(5):493-9. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90059-9. PMID: 10319821.

Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 May;63(5):579-85. doi: 10.1016/j.joms.2005.01.008. PMID: 15883929.

Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000. 2003;33:145-62. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.03312.x. PMID: 12950848.

Grötz KA, Wahlmann UW, Krummenauer F, Wegener J, al-Nawas B, Kuffner HD, Wagner W. Prognose und Prognosefaktoren endossaler Implantate im bestrahlten Kiefer [Prognosis and prognostic factors of endosseous implants in the irradiated jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1999 May;3 Suppl 1:S117-24. German. doi: 10.1007/PL00014497. PMID: 10414097.

Gupta S, Mortellaro C, Panda S, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, Greco Lucchina A, Del Fabbro M. Dental implant survival rate in irradiated and non-irradiated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 Mar-Apr;35(2 Suppl. 1):53-65. doi: 10.23812/21-2suppl-5. PMID: 34281302.

Hakim SG, Kimmerle H, Trenkle T, Sieg P, Jacobsen HC. Masticatory rehabilitation following upper and lower jaw reconstruction using vascularised free fibula flap and endossal implants-19 years of experience with a comprehensive concept. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar;19(2):525-34. doi: 10.1007/s00784-014-1247-9. Epub 2014 May 7. PMID: 24802630.

Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 576 p.

Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist.* 2003 Nov-Dec;23(6):223-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2003.tb00316.x. PMID: 15085959.

Heberer S, Kilic S, Hossamo J, Raguse JD, Nelson K. Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study. *Clin Oral Implants Res.* 2011 May;22(5):546-51. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02050.x. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21121960.

Hessling SA, Wehrhan F, Schmitt CM, Weber M, Schlittenbauer T, Scheer M. Implant-based rehabilitation in oncology patients can be performed with high long-term success. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;73(5):889-96. doi: 10.1016/j.joms.2014.11.009. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25773649.

Hugentobler M, Guyot JP. Implants dentaires et radiothérapie [Dental implants and radiotherapy]. *Rev Med Suisse.* 2009 Sep 30;5(219):1936-9. French. PMID: 19946996.

Ihara K, Goto M, Miyahara A, Toyota J, Katsuki T. Multicenter experience with maxillary prostheses supported by Brånemark implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Jul-Aug;13(4):531-8. PMID: 9714960.

In 't Veld M, Schulten EAJM, Leusink FKJ. Immediate dental implant placement and restoration in the edentulous mandible in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Apr 1;29(2):126-137. doi: 10.1097/MOO.0000000000000685. PMID: 33278135; PMCID: PMC7969163.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa / 2023 Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. [acessado 11 Dez 2023]. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

Instituto Nacional de Câncer. Manual de bases técnicas da oncologia – SAI/SUS. Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI; 2022. [acessado 23 maio 2023]. 203 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus>

Jackson RS, Price DL, Arce K, Moore EJ. Evaluation of Clinical Outcomes of Osseointegrated Dental Implantation of Fibula Free Flaps for Mandibular Reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. 2016 May 1;18(3):201-6. doi: 10.1001/jamafacial.2015.2271. PMID: 26868226.

Jacobsen C, Kruse A, Lübbers HT, Zwahlen R, Studer S, Zemmann W, Seifert B, Grätz KW. Is mandibular reconstruction using vascularized fibula flaps and dental implants a reasonable treatment? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014 Jun;16(3):419-28. doi: 10.1111/cid.12004. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998581.

Javed F, Al-Hezaimi K, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE. Implant survival rate after oral cancer therapy: a review. *Oral Oncol*. 2010 Dec;46(12):854-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.10.004. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21055997.

Jisander S, Grenthe B, Alberius P. Dental implant survival in the irradiated jaw: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Sep-Oct;12(5):643-8. PMID: 9337025.

Jung RE, Zembic A, Pjetursson BE, Zwahlen M, Thoma DS. Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Oct;23 Suppl 6:2-21. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x. PMID: 23062124.

Karayazgan-Saracoglu B, Atay A, Zulfikar H, Erpardo Y. Assessment of implant stability of patients with and without radiotherapy using resonance frequency analysis. *J Oral Implantol*. 2015 Feb;41(1):30-5. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-12-00107. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23270595.

Katsoulis J, Fierz J, Iizuka T, Mericske-Stern R. Prosthetic rehabilitation, implant survival and quality of life 2 to 5 years after resection of oral tumors. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 Feb;15(1):64-72. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00328.x. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21435159.

Keller EE, Tolman DE, Eckert SE. Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Sep-Oct;14(5):707-21. PMID: 10531743.

Keller EE, Tolman DE, Zuck SL, Eckert SE. Mandibular endosseous implants and autogenous bone grafting in irradiated tissue: a 10-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Nov-Dec;12(6):800-13. PMID: 9425761.

Kende PP, Ranganath S, Landge JS, Sarda A, Wadewale M, Patil A, Singhavi HR. Survival of Dental Implants on Irradiated Jaws: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022 Sep;21(3):787-795. doi: 10.1007/s12663-022-01686-6. Epub 2022 Jan 15. PMID: 36274870; PMCID: PMC9474974.

Klein MO, Grötz KA, Walter C, Wegener J, Wagner W, Al-Nawas B. Functional rehabilitation of mandibular continuity defects using autologous bone and dental implants - prognostic value of bone origin, radiation therapy and implant dimensions. *Eur Surg Res.* 2009;43(3):269-75. doi: 10.1159/000229027. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19628944.

Kobayashi Y, Sumida T, Ishikawa A, Mori Y. The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial Restoration After Treatment of Oral Cancer. *Anticancer Res.* 2016 Jun;36(6):3053-6. PMID: 27272826.

Korfage A, Dijkstra PU, Roodenburg JL, Reintsema H, Raghoobar GM, Vissink A. Dental implants in irradiated patients: which factors influence implant survival? *Clin Oral Investig.* 2015 Sep;19(7):1689-90. doi: 10.1007/s00784-015-1435-2. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25735845.

Korfage A, Raghoobar GM, Slater JJ, Roodenburg JL, Witjes MJ, Vissink A, Reintsema H. Overdentures on primary mandibular implants in patients with oral cancer: a follow-up study over 14 years. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Nov;52(9):798-805. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.05.013. Epub 2014 Jun 17. Erratum in: *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Apr;53(4):e23-5. PMID: 24951245.

Korfage A, Schoen PJ, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Vissink A, Reintsema H. Benefits of dental implants installed during ablative tumour surgery in oral cancer patients: a prospective 5-year clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Sep;21(9):971-9. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01930.x. PMID: 20701621.

Kotsakis GA, Ioannou AL, Hinrichs JE, Romanos GE. A systematic review of observational studies evaluating implant placement in the maxillary jaws of medically compromised patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015 Jun;17(3):598-609. doi: 10.1111/cid.12240. Epub 2014 May 30. PMID: 24889264.

Koudougou C, Bertin H, Lecaplain B, Badran Z, Longis J, Corre P, Hoornaert A. Postimplantation radiation therapy in head and neck cancer patients: Literature review. *Head Neck.* 2020 Apr;42(4):794-802. doi: 10.1002/hed.26065. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31898358.

Landes CA, Kovács AF. Comparison of early telescope loading of non-submerged ITI implants in irradiated and non-irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Aug;17(4):367-74. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01227.x. PMID: 16907766.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159-74. PMID: 843571.

Laverty DP, Addison O, Wubie BA, Heo G, Parmar S, Martin T, Praveen P, Pearson D, Newsum D, Murphy M, Bateman G. Outcomes of implant-based oral rehabilitation in head and neck oncology patients-a retrospective evaluation of a large, single regional service cohort. *Int J Implant Dent.* 2019 Mar 5;5(1):8. doi: 10.1186/s40729-019-0161-y. PMID: 30834461; PMCID: PMC6399356.

Li J, Feng K, Ye L, Liu Y, Sun Y, Wu Y. Influence of radiotherapy on dental implants placed in individuals before diagnosed with head and neck cancer: focus on implant-bed-specific radiation dosage. *Clin Oral Investig.* 2022 Sep;26(9):5915-5922. doi: 10.1007/s00784-022-04549-z. Epub 2022 May 16. PMID: 35578112.

Linsen SS, Martini M, Stark H. Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Apr;14(2):250-8. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00248.x. Epub 2009 Oct 16. PMID: 19843104.

Lu B, Zhang X, Liu B. A systematic review and meta-analysis on influencing factors of failure of oral implant restoration treatment. *Ann Palliat Med*. 2021 Dec;10(12):12664-12677. doi: 10.21037/apm-21-3449. PMID: 35016469.

Mancha de la Plata M, Gías LN, Díez PM, Muñoz-Guerra M, González-García R, Lee GY, Castrejón-Castrejón S, Rodríguez-Campo FJ. Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 May;70(5):1052-63. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.032. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21778009.

Marker P, Siemssen SJ, Bastholt L. Osseointegrated implants for prosthetic rehabilitation after treatment of cancer of the oral cavity. *Acta Oncol*. 1997;36(1):37-40. doi: 10.3109/02841869709100729. PMID: 9090963.

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Oct;64(4):379-90. doi: 10.1016/0030-4220(87)90136-8. PMID: 3477756.

Marx RE, Morales MJ. The use of implants in the reconstruction of oral cancer patients. *Dent Clin North Am*. 1998 Jan;42(1):177-202. PMID: 9421676.

McGhee MA, Stern SJ, Callan D, Shewmake K, Smith T. Osseointegrated implants in the head and neck cancer patient. *Head Neck*. 1997 Dec;19(8):659-65. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199712)19:8<659:aid-hed3>3.0.co;2-4. PMID: 9406744.

Menapace DC, Van Abel KM, Jackson RS, Moore EJ. Primary vs Secondary Endosseous Implantation After Fibular Free Tissue Reconstruction of the Mandible for Osteoradionecrosis. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018 Sep 1;20(5):401-408. doi: 10.1001/jamafacial.2018.0263. PMID: 29801119; PMCID: PMC6233614.

Menezes FDS, Latorre MDRDO, Conceição GMS, Curado MP, Antunes JLF, Toporcov TN. The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. *PLoS One*. 2020 May 14;15(5):e0232871. doi: 10.1371/journal.pone.0232871. PMID: 32407339; PMCID: PMC7224475.

Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Sep-Oct;14(5):673-80. PMID: 10531739.

Mizbah K, Dings JP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Koole R, Meijer GJ, Merks MA. Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed? A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 May;42(5):651-5. doi: 10.1016/j.ijom.2012.09.013. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102901.

Moore P, Grinsell D, Lyons B, Hewson I. Outcomes of dental and craniofacial osseointegrated implantation in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2019 Sep;41(9):3290-3298. doi: 10.1002/hed.25845. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31215724.

Nack C, Raguse JD, Stricker A, Nelson K, Nahles S. Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up. *J Oral Rehabil.* 2015 Jan;42(1):57-64. doi: 10.1111/joor.12231. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25231029.

Neckel N, Wagendorf P, Sachse C, Stromberger C, Vach K, Heiland M, Nahles S. Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2021 Feb;32(2):249-261. doi: 10.1111/clr.13696. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33278849.

Nelson K, Heberer S, Glatzer C. Survival analysis and clinical evaluation of implant-retained prostheses in oral cancer resection patients over a mean follow-up period of 10 years. *J Prosthet Dent.* 2007 Nov;98(5):405-10. doi: 10.1016/S0022-3913(07)60125-5. PMID: 18021829.

Niimi A, Ueda M, Keller EE, Worthington P. Experience with osseointegrated implants placed in irradiated tissues in Japan and the United States. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 May-Jun;13(3):407-11. PMID: 9638012.

Niimi A, Ueda M, Keller EE, Worthington P. Experience with osseointegrated implants placed in irradiated tissues in Japan and the United States. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 May-Jun;13(3):407-11. PMID: 9638012.

Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013 Sep-Oct;28(5):1233-42. doi: 10.11607/jomi.3045. PMID: 24066313.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160. PMID: 33781993; PMCID: PMC8005925.

Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen RJ Jr, Hernandez M, Ganly I, Boyle JO, Matros E, Nelson JA. Dental Implant Survival in Vascularized Bone Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Sep;146(3):637-648. doi: 10.1097/PRS.0000000000007077. PMID: 32459736; PMCID: PMC8435212.

Papi P, Brauner E, Di Carlo S, Musio D, Tombolini M, De Angelis F, Valentini V, Tombolini V, Polimeni A, Pompa G. Crestal bone loss around dental implants placed in head and neck cancer patients treated with different radiotherapy techniques: a prospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 May;48(5):691-696. doi: 10.1016/j.ijom.2018.10.021. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471831.

Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, Conway DI, Glenny AM, Clarkson JE, Worthington HV, Chan KK. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Dec 20;12(12):CD006386. doi: 10.1002/14651858.CD006386.pub4. PMID: 34929047; PMCID: PMC8687638.

Patel J, Antov H, Nixon P. Implant-supported oral rehabilitation in oncology patients: a retrospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Oct;58(8):1003-1007. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.05.016. Epub 2020 May 27. PMID: 32474015.

Pellegrino G, Tarsitano A, Ferri A, Corinaldesi G, Bianchi A, Marchetti C. Long-term results of osseointegrated implant-based dental rehabilitation in oncology patients reconstructed with a fibula free flap. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018 Oct;20(5):852-859. doi: 10.1111/cid.12658. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30144257.

Petrovic I, Rosen EB, Matros E, Huryn JM, Shah JP. Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *J Surg Oncol.* 2018 Jun;117(8):1729-1735. doi: 10.1002/jso.25075. Epub 2018 May 3. PMID: 29723421; PMCID: PMC6135661.

Pieralli S, Spies BC, Schweppe F, Preissner S, Nelson K, Heiland M, Nahles S. Retrospective long-term clinical evaluation of implant-prosthetic rehabilitations after head and neck cancer therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2021 Apr;32(4):470-486. doi: 10.1111/clr.13716. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33501694.

Pompa G, Saccucci M, Di Carlo G, Brauner E, Valentini V, Di Carlo S, Gentile T, Guarino G, Polimeni A. Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2015 Jan 20;15:5. doi: 10.1186/1472-6831-15-5. PMID: 25599761; PMCID: PMC4324417.

Rana MC, Solanki S, Pujari SC, Shaw E, Sharma S, Anand A, Singh HP. Assessment of the Survival of Dental Implants in Irradiated Jaws Following Treatment of Oral Cancer: A Retrospective Study. *Niger J Surg.* 2016 Jul-Dec;22(2):81-85. doi: 10.4103/1117-6806.182741. PMID: 27843270; PMCID: PMC5013747.

Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017 Dec;118(6):359-362. doi: 10.1016/j.jormas.2017.07.005. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28838774.

Recani B, Dulcic N, Catic A, Cimic S. Influence of systemic diseases on the dental implants success rate: Review article. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014;5(4):1188-1193.

Roumanas ED, Markowitz BL, Lorant JA, Calcaterra TC, Jones NF, Beumer J 3rd. Reconstructed mandibular defects: fibula free flaps and osseointegrated implants. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Feb;99(2):356-65. doi: 10.1097/00006534-199702000-00008. PMID: 9030140.

Salinas TJ, Desa VP, Katsnelson A, Miloro M. Clinical evaluation of implants in radiated fibula flaps. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):524-9. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.104. PMID: 20171471.

Sammartino G, Marenzi G, Cioffi I, Teté S, Mortellaro C. Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg.* 2011 Mar;22(2):443-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e318207b59b. PMID: 21403560.

Samouhi P.; Buchbinder D. Rehabilitation of oral cancer patients with dental implants *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2000;8(4):305-313. doi: 10.1097/00020840-200008000-00006

Sandoval ML, Rosen EB, Robert AJ, Nelson JA, Matros E, Gelblum DY. Immediate dental implants in fibula free flaps to reconstruct the mandible: A pilot study of the short-term effects on radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2020 Feb;22(1):91-95. doi: 10.1111/cid.12870. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31777154; PMCID: PMC9348905.

Schepers RH, Slagter AP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Merckx MA. Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Sep;35(9):803-8. doi: 10.1016/j.ijom.2006.03.007. Epub 2006 May 11. PMID: 16697146.

Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Grötz KA. Dental implants in irradiated patients: which factors influence implant survival? *Clin Oral Investig*. 2015 Sep;19(7):1691-2. doi: 10.1007/s00784-015-1480-x. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25903062.

Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Grötz KA. Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. *Clin Oral Investig*. 2014 Apr;18(3):687-98. doi: 10.1007/s00784-013-1134-9. Epub 2013 Nov 24. Erratum in: *Clin Oral Investig*. 2015 Sep;19(7):1693. PMID: 24271500.

Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grötz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res*. 2022 Oct;33(10):967-999. doi: 10.1111/clr.13976. Epub 2022 Aug 26. PMID: 35841367.

Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Müller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018 Oct;29 Suppl 16:311-330. doi: 10.1111/clr.13288. PMID: 30328186.

Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Wichmann M. Long-term results of endosteal implants used for restoration of oral function after oncologic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999 Aug;28(4):260-5. PMID: 10416892.

Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Reintsema H, Burlage FR, Roodenburg JL, Vissink A. Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jan;37(1):8-16. doi: 10.1016/j.ijom.2007.07.015. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17766084.

Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Reintsema H, Vissink A, Sterk W, Roodenburg JL. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncol*. 2007 Apr;43(4):379-88. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.04.009. Epub 2006 Sep 25. PMID: 16996783.

Schoen PJ, Raghoobar GM, Vissink A, Roodenburg JL. Mandibulotomy and implant insertion. *Head Neck*. 2003 Sep;25(9):748-53. doi: 10.1002/hed.10284. PMID: 12953310.

Schoen PJ, Reintsema H, Raghoobar GM, Vissink A, Roodenburg JL. The use of implant retained mandibular prostheses in the oral rehabilitation of head and neck cancer patients. A review and rationale for treatment planning. *Oral Oncol*. 2004 Oct;40(9):862-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.024. PMID: 15380163.

- Schoen PJ, Reintsema H, Raghoobar GM, Vissink A, Roodenburg JL. The use of implant retained mandibular prostheses in the oral rehabilitation of head and neck cancer patients. A review and rationale for treatment planning. *Oral Oncol.* 2004 Oct;40(9):862-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.024. PMID: 15380163.
- Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):175-83. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70580-0. PMID: 16455482.
- Sciaroff A, Haughey B, Gay WD, Paniello R. Immediate mandibular reconstruction and placement of dental implants. At the time of ablative surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Dec;78(6):711-7. doi: 10.1016/0030-4220(94)90085-x. PMID: 7898907.
- Shahi A, Jebeli ZST, Yousefi H, Fazeli F, Fotovat F. Evaluation of the Success Rate of Dental Implants in Oral Cavity Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Journal of Health Sciences.* 2023 Mar;38(2):54-59. doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.54.
- Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck.* 2005 Jun;27(6):459-70. doi: 10.1002/hed.20176. PMID: 15880417.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.
- Shokouhi B, Cerajewska T. Radiotherapy and the survival of dental implants: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;60(4):422-429. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.09.006. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34903387.
- Shugaa-Addin B, Al-Shamiri HM, Al-Maweri S, Tarakji B. The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients. *J Clin Exp Dent.* 2016 Apr 1;8(2):e194-200. doi: 10.4317/jced.52346. PMID: 27034761; PMCID: PMC4808316.
- Smith Nobrega A, Santiago JF Jr, de Faria Almeida DA, Dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2016 Dec;116(6):858-866. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.04.025. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27460315.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004 Apr;4(4):277-84. doi: 10.1038/nrc1318. PMID: 15057287.
- Sozzi D, Novelli G, Silva R, Connelly ST, Tartaglia GM. Implant rehabilitation in fibula-free flap reconstruction: A retrospective study of cases at 1-18 years following surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Oct;45(10):1655-1661. doi: 10.1016/j.jcms.2017.06.021. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28823690.
- Tanaka TI, Chan HL, Tindle DI, Maceachern M, Oh TJ. Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *J Prosthodont.* 2013 Aug;22(6):432-8. doi: 10.1111/jopr.12028. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23388045.
- Tauhata L, Salati IPA, Di Prinzio R., Di Prinzio MARR. Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos. 9ª revisão. Rio de Janeiro: IRD/CNEN, novembro/2013. 345 p.

Teoh KH, Huryn JM, Patel S, Halpern J, Tunick S, Wong HB, Zlotolow IM. Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 Sep-Oct;20(5):738-46. PMID: 16274148.

Thanya K, Ganapathy D. A review on dental implants in irradiated bones. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;8(7):635-637.

Toneatti DJ, Graf RR, Burkhard JP, Schaller B. Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021 Oct;25(10):5579-5593. doi: 10.1007/s00784-021-04065-6. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34401944; PMCID: PMC8443505.

Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:617-622.

Visch LL, van Waas MA, Schmitz PI, Levendag PC. A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res*. 2002 Dec;81(12):856-9. doi: 10.1177/154405910208101212. PMID: 12454102.

Wagner W, Esser E, Ostkamp K. Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy. *Acta Oncol*. 1998;37(7-8):693-6. doi: 10.1080/028418698430061. PMID: 10050989.

Wagner W, Esser E, Ostkamp K. Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy. *Acta Oncol*. 1998;37(7-8):693-6. doi: 10.1080/028418698430061. PMID: 10050989.

Watzinger F, Ewers R, Henninger A, Sudasch G, Babka A, Woelfl G. Endosteal implants in the irradiated lower jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996 Aug;24(4):237-44. doi: 10.1016/s1010-5182(96)80007-2. PMID: 8880450.

Weischer T, Mohr C. Ten-year experience in oral implant rehabilitation of cancer patients: treatment concept and proposed criteria for success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Jul-Aug;14(4):521-8. PMID: 10453667.

Weischer T, Schettler D, Mohr C. Concept of surgical and implant-supported prostheses in the rehabilitation of patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996 Nov-Dec;11(6):775-81. PMID: 8990640.

Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999 Feb;27(1):38-41. doi: 10.1016/s1010-5182(99)80008-0. PMID: 10188126.

Wetzels JGH, Meijer GJ, Koole R, Adang EM, Merckx MAW, Speksnijder CM. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2017 Nov;28(11):1433-1442. doi: 10.1111/clr.13008. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28251678.

Wetzels JW, Koole R, Meijer GJ, de Haan AF, Merckx MA, Speksnijder CM. Functional benefits of implants placed during ablative surgery: A 5-year prospective study on the

prosthodontic rehabilitation of 56 edentulous oral cancer patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2103-11. doi: 10.1002/hed.24389. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26873437.

Wolf F, Spoerl S, Gottsauner M, Klingelhöffer C, Spanier G, Kolbeck C, Reichert TE, Hautmann MG, Ettl T. Significance of site-specific radiation dose and technique for success of implant-based prosthetic rehabilitation in irradiated head and neck cancer patients-A cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2021 Jun;23(3):444-455. doi: 10.1111/cid.13005. Epub 2021 May 4. PMID: 33949108.

Woods B, Schenberg M, Chandu A. A Comparison of Immediate and Delayed Dental Implant Placement in Head and Neck Surgery Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jun;77(6):1156-1164. doi: 10.1016/j.joms.2019.02.007. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30851250.

Woods BJ, Chandu A. Retrospective Study of Survival of Extraoral Endosseous Craniofacial Implants in Head and Neck Surgery Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017 Nov/Dec;32(6):1405-1411. doi: 10.11607/jomi.4734. PMID: 29140386.

Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2016 Dec;20(9):2457-2465. doi: 10.1007/s00784-016-1753-z. Epub 2016 Feb 24. Erratum in: *Clin Oral Investig*. 2017 Jun 21;; PMID: 26907545.

Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dörtbudak O, Turhani D, Ozyuvaci H, Watzinger F, Ewers R. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Jun;17(3):337-44. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01160.x. PMID: 16672031.

Zen Filho EV, Tolentino Ede S, Santos PS. Viability of dental implants in head and neck irradiated patients: A systematic review. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2229-40. doi: 10.1002/hed.24098. Epub 2015 Jul 15. PMID: 25926008.

Zhang L, Ding Q, Liu C, Sun Y, Xie Q, Zhou Y. Survival, Function, and Complications of Oral Implants Placed in Bone Flaps in Jaw Rehabilitation: A Systematic Review. *Int J Prosthodont*. 2016 Mar-Apr;29(2):115-25. doi: 10.11607/ijp.4402. PMID: 26929947.

ANEXO A – Checklist de itens da revisão sistemática segundo PRISMA 2020

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

SEÇÃO/ TÓPICO	#	DESCRIÇÃO DO ITEM
TÍTULO		
Título	1	Identificar a publicação como uma revisão sistemática.
RESUMO		
Resumo	2	Veja a lista de checagem PRISMA 2020 para resumo.
INTRODUÇÃO		
Justificativa	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita dos objetivos ou questões abordadas pela revisão.
MÉTODOS		
Critérios de elegibilidade	5	Especificar critérios de inclusão e exclusão da revisão e como os estudos foram agrupados na sumarização.
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados repositórios de revistas, sites, organizações, listas de referência e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.
Estratégia de busca	7	Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, repositórios de revistas e sites, incluindo filtros ou limites usados.
Processo de seleção dos estudos	8	Especifique os métodos utilizados para decidir se um estudo atende aos critérios de inclusão da revista, incluindo quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados das publicações, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada publicação, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados com os autores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.
Lista de dados	10 ^a	Liste e defina todos os desfechos cujos dados foram coletados. Especifique se foram coletados de cada estudo todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho (exemplo: para todas as medidas, pontos de tempo, análise), e se não, quais os métodos utilizados para decidir quais resultados coletar.
	10 ^b	Liste e defina todas as outras variáveis cujos os dados foram coletados(exemplo: características dos participantes e intervenção, fontes de financiamento). Descreva pressupostos adotados para casos de informações faltantes ou pouco claras.
Avaliação do risco de viés dos estudos	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) usada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação usadas no processo.

Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a(s) medida(s) de efeito (ex.: risco relativo, diferença de médias) usadas na sumarização ou apresentação dos resultados
	13 ^a	Descreva os processos usados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese [ex.: tabulação das características da intervenção do estudo e comparação com os grupos planejados para cada sumarização (item 5)].
	13b	Descreva métodos demandados para preparar os dados para apresentação ou síntese, como manejo de dados faltantes nas estatísticas de sumarização ou conversões de dados.
	13c	Descreva métodos usados para tabular ou ilustrar visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses.
Métodos de síntese	13d	Descreva métodos usados para sumarizar os resultados e apresente justificativa para a(s) escolha(s). Se uma metanálise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e o(s) pacote(s) de software utilizado(s).
	13e	Descreva métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (ex.: análise de subgrupo, metarregressão).
	13f	Descreva análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.
Avaliação de vieses de publicação	14	Descreva métodos usados para avaliar o risco de viés devido a resultados faltantes em uma sumarização (decorrente de vieses de publicação).
Avaliação da certeza	15	Descreva métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências de um desfecho.
RESULTADOS		
Seleção dos estudos	16 ^a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.
	16b	Cite estudos que parecem cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos e explique por que foram excluídos
Características dos estudos	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.
Riscos de viés nos estudos	18	Apresente as avaliações do risco de viés de cada estudo incluído.
Resultados dos estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresente para cada estudo: (a) estatística sumária para cada grupo (quando apropriado) e (b) estimativa de efeito e sua precisão (ex.: intervalo de confiança/credibilidade), idealmente utilizando tabelas estruturadas ou gráficos.
	20 ^a	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de viés entre os estudos contribuintes.
Resultados da síntese	20b	Apresenta os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas. Se metanálises foram feitas, apresente para cada uma a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se estiver comparando grupos, descreva a direção do efeito.
	20c	Apresente os resultados de todas as investigações das possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.
	20d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.

Vieses de publicação	21	Apresente avaliações de risco de viés devido a resultados faltantes (decorrentes de vieses de publicação) para cada sumarização avaliada.
Certeza da evidência	22	Apresente avaliações da certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.
DISCUSSÃO		
	23 ^a	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.
Sumário das evidências	23b	Discuta limitações das evidências incluídas na revisão.
	23c	Discuta limitações dos processos empregados na revisão
	23d	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.
OUTRAS INFORMAÇÕES		
	24 ^a	Forneça informações de registro da revisão, incluindo o nome do repositório e o número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada
Registro e protocolo	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique se o protocolo não foi preparado.
	24c	Descreva e explique quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.
Financiamento	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão
Conflito de interesse	26	Declare quaisquer conflitos de interesse dos autores da revisão.
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários para coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; comando analítico; outros materiais usados na revisão.

Tabela 2 – Lista de checagem PRISMA 2020 para resumos

SEÇÃO E TÓPICO	ITEM	ITEM DA LISTA DE CHECAGEM
TÍTULO		
Título	1	Identifique a publicação como revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Objetivos	2	Forneça uma declaração explícita dos objetivos ou perguntas principais que a revisão aborda.
MÉTODOS		
Critério de elegibilidade	3	Especifique os critérios de inclusão e exclusão da revisão.
Fontes de informações	4	Especifique as fontes de informação (ex.: bases de dados, repositórios) usadas para identificar os estudos e a data em que cada um foi pesquisado pela última vez.
Risco de viés	5	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos.
Síntese dos resultados	6	Especifique os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados.
RESULTADOS		
Estudos incluídos	7	Apresente o número total de estudos incluídos e participantes e resuma as características relevantes dos estudos.
Síntese dos resultados	8	Apresente os resultados para os desfechos primários, de preferência indicando o número de estudos incluídos e participantes de cada. Se metanálise foi feita, relate a estimativa sumária e o intervalo de confiança/credibilidade. Se estiver comparando grupos, indique a direção do efeito (ou seja, qual grupo é favorecido).

DISCUSSÃO		
Limitações das evidências	9	Forneça um breve resumo das limitações das evidências incluídas na revisão (ex.: risco de viés dos estudos, inconsistência e imprecisão).
Interpretação	10	Forneça uma interpretação geral dos resultados e implicações relevantes.
OUTROS		
Financiamento	11	Especifique a fonte primária de financiamento da revisão.
Registro	12	Informe o repositório e o número de registro.

ANEXO B – Estratégia de busca

Tabela 1 – Estratégia de busca em base de dados eletrônicas

Base eletrônica	Estratégia de busca
Pubmed	<p>(("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]) OR ("dental implantation"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "dental implantation"[All Fields]) OR ("dental prosthesis, implant supported"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields] AND "implant supported"[All Fields]) OR "implant-supported dental prosthesis"[All Fields] OR ("implant"[All Fields] AND "supported"[All Fields] AND "dental"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) OR "implant supported dental prosthesis"[All Fields]) OR ("dental implantation, endosseous"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implantation"[All Fields] AND "endosseous"[All Fields]) OR "endosseous dental implantation"[All Fields] OR ("endosseous"[All Fields] AND "dental"[All Fields] AND "implantation"[All Fields])) OR (("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields])) OR ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("surgical"[All Fields] AND "dental"[All Fields] AND "protheses"[All Fields])) OR ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("surgical"[All Fields] AND "dental"[All Fields] AND "prosthesis"[All Fields]) OR "surgical dental prosthesis"[All Fields]) OR (("teeth s"[All Fields] OR "teeths"[All Fields] OR "tooth"[MeSH Terms] OR "tooth"[All Fields] OR "teeth"[All Fields] OR "tooth s"[All Fields] OR "tooths"[All Fields]) AND ("drug implants"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "drug implants"[All Fields] OR "implant"[All Fields] OR "embryo implantation"[MeSH Terms] OR ("embryo"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "embryo implantation"[All Fields] OR "implantation"[All Fields] OR "implant s"[All Fields] OR "implantability"[All Fields] OR "implantable"[All Fields] OR "implantables"[All Fields] OR "implantate"[All Fields] OR "implantated"[All Fields] OR "implantates"[All Fields] OR "implantations"[All Fields] OR "implanted"[All Fields] OR "implanter"[All Fields] OR "implanters"[All Fields] OR "implanting"[All Fields] OR "implantion"[All Fields] OR "implantitis"[All Fields] OR "implants"[All Fields])) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "head and neck cancer"[All Fields] OR ("head neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields]) AND ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields])) OR ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields]) OR ("head neck oncol"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "oncology"[All Fields]) OR "head and neck oncology"[All Fields]) OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields]) OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "oral cancer"[All Fields])) AND ("radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiation"[All Fields]</p>

	AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]) OR "radiation therapies"[All Fields]) OR ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields]) OR ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields]) OR ("irradiance"[All Fields] OR "irradiances"[All Fields] OR "irradiant"[All Fields] OR "irradiates"[All Fields] OR "irradiating"[All Fields] OR "irradiations"[All Fields] OR "irradiative"[All Fields] OR "irradiator"[All Fields] OR "irradiators"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "irradiate"[All Fields] OR "irradiated"[All Fields] OR "irradiation"[All Fields]) OR ((("irradiance"[All Fields] OR "irradiances"[All Fields] OR "irradiant"[All Fields] OR "irradiates"[All Fields] OR "irradiating"[All Fields] OR "irradiations"[All Fields] OR "irradiative"[All Fields] OR "irradiator"[All Fields] OR "irradiators"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "irradiate"[All Fields] OR "irradiated"[All Fields] OR "irradiation"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields]))))
Embase	((('dental'/exp OR dental) AND ('implants'/exp OR implants)) OR (('dental'/exp OR dental) AND ('implant'/exp OR implant)) OR (('dental'/exp OR dental) AND ('implantation'/exp OR implantation)) OR ('implant supported' AND ('dental'/exp OR dental) AND ('prosthesis'/exp OR prosthesis)) OR (endosseous AND ('dental'/exp OR dental) AND ('implantation'/exp OR implantation)) OR (('dental'/exp OR dental) AND ('implant'/exp OR implant) AND ('survival'/exp OR survival)) OR (surgical AND ('dental'/exp OR dental) AND ('prostheses'/exp OR prostheses)) OR (surgical AND ('dental'/exp OR dental) AND ('prosthesis'/exp OR prosthesis)) OR (('tooth'/exp OR tooth) AND ('implant'/exp OR implant)) AND (((('head'/exp OR head) AND ('neck'/exp OR neck) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR (('head'/exp OR head) AND ('neck'/exp OR neck) AND ('tumors'/exp OR tumors)) OR (('head'/exp OR head) AND ('neck'/exp OR neck) AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)) OR (('head'/exp OR head) AND ('neck'/exp OR neck) AND ('oncology'/exp OR oncology)) OR (('mouth'/exp OR mouth) AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)) OR (oral AND ('cancer'/exp OR cancer))) AND (((('radiation'/exp OR radiation) AND ('therapy'/exp OR therapy)) OR (('radiation'/exp OR radiation) AND therapies) OR ('radiotherapy'/exp OR radiotherapy) OR radiotherapies OR ('irradiation'/exp OR irradiation) OR (('irradiation'/exp OR irradiation) AND ('patients'/exp OR patients))))
Cochrane Library	dental implants OR dental implant OR dental implantation OR implant-supported dental prosthesis OR endosseous dental implantation OR dental implant survival OR surgical dental prostheses OR surgical dental prosthesis OR tooth implant AND head and neck cancer OR head and neck tumors OR head and neck neoplasms OR head and neck Oncology OR mouth neoplasms OR oral cancer AND radiation therapy OR radiation therapies OR radiotherapy OR radiotherapies OR irradiation OR irradiation patients
Web of Science	(((((ALL=(dental implants OR dental implant OR dental implantation OR implant-supported dental prosthesis OR endosseous dental implantation OR dental implant survival OR surgical dental prostheses OR surgical dental prosthesis OR tooth implant AND head and neck cancer OR head and neck tumors OR head and neck neoplasms OR head and neck Oncology OR mouth neoplasms OR oral cancer AND radiation therapy OR radiation therapies OR radiotherapy OR radiotherapies OR irradiation OR irradiation patients)) AND ALL=(dental implant)) AND ALL=(radiotherapy)) AND ALL=(head and neck cancer)) AND ALL=(dental implants)) AND ALL=(radiotherapy)) AND ALL=(head and neck cancer)
Google scholar	dental implants OR dental implant OR dental implantation OR implant-supported dental prosthesis OR endosseous dental implantation OR dental implant survival OR surgical dental prostheses OR surgical dental prosthesis OR tooth implant AND head and neck cancer OR head and neck tumors OR head and neck neoplasms OR head and neck Oncology OR mouth neoplasms OR oral cancer AND radiation therapy OR radiation therapies OR radiotherapy OR radiotherapies OR irradiation OR irradiation patients

**ANEXO C – Domínios para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas
segundo AMSTAR 2**

Quadro 1 – AMSTAR 2: uma ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluam estudos randomizados ou não randomizados de intervenções em saúde, ou ambos

1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente sim <input type="checkbox"/> Não
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente sim <input type="checkbox"/> Não
5. Os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
6. Os revisores realizaram a extração de dados em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente sim <input type="checkbox"/> Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente sim <input type="checkbox"/> Não
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Inclui apenas NRSI <input type="checkbox"/> Inclui apenas ECR
10. Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para análise estatística? combinação de resultados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> metanálise não conduzida
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> metanálise não conduzida
13. Os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma análise adequada investigação do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutir seu provável impacto nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> metanálise não conduzida

16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Sim
 Não

ANEXO D - *Head and neck radiotherapy in patients with oral rehabilitation by dental implants: analysis of implant survival*

Artigo científico publicado na revista *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. DOI:
<https://doi.org/10.15392/2319-0612.2022.1758>.



Head and neck radiotherapy in patients with oral rehabilitation by dental implants: analysis of implant survival

Oliveira^a M.C.D.P., Costa^b D. V., Portela^a C. F. T., Campos^a T.P.R., Oliveira^a A.H.

^a Federal University of Minas Gerais / School of Engineering / Nuclear Engineering Department, Avenue Antônio Carlos, 6627, Pampulha. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^b Pontifical Catholic University of Minas Gerais / Post-graduation program in odontology, Avenue Dom José Gaspar, 500, Coração Eucarístico. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil bia.dpacheco@gmail.com

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) plays an important role in the treatment of patients with head and neck cancer. Clinical changes in the surrounding healthy tissue are often inevitable. The deleterious effects on the bones of the jaws have been considered a contraindication for rehabilitation with dental implants. However, in recent years, the installation of implants in irradiated patients has been consolidated as a valuable treatment option. The aim of this study was to evaluate the effect of RT on the survival of osseointegrated dental implants in patients with head and neck cancer. The applied methodology involved an electronic search in the MEDLINE database during the last five years. We identified 67 scientific documents related to the keywords: "radiotherapy", "dental implants" and "head and neck cancer", four articles were selected and reviewed, composing this analysis. It is concluded that dental implants installed in irradiated bone in the oral cavity have a high survival rate, 96,26%, provided that rigorous monitoring is instituted in RT in order to be successful in the long term. The percentage of dental implant failures tended to be higher in the group of irradiated patients.

Keywords: radiotherapy, dental implants, head and neck cancer.



1. INTRODUCTION

Head and neck cancer (HNC) is a collective term defined by anatomical basis to describe malignant tumors in the upper aerodigestive tract. This anatomical region corresponds to the nasal cavity and paranasal sinus, oral cavity, pharynx and larynx [1]. For Brazil, an estimated 11,180 new cases of oral cavity cancer in men and 4,010 in women, for each year of the 2020-2022 biennium, these values correspond to an estimated risk of 10.69 new cases per 100,000 men, and 3.71 per 100,000 women. The number of new cases expected for laryngeal cancer will be 6,470 in men and 1,180 in women, the estimated risk will be 6.20 new cases per 100,000 men and 1.06 new cases per 100,000 women. Cancer in the oral cavity occupies the fifth position and a percentage of 5% of all types of cancer in men [2].

The best-known risk factors for HNC include smoking and excessive alcohol consumption. Among other risk factors, there is unprotected sun exposure (important risk for lip cancer), excess body fat, human papillomavirus (HPV) infection (related to oropharynx cancer) and factors related to occupational exposure [2]. However, according to Castellsague et al. the classic risk factors for squamous cell carcinomas in the head and neck were smoking and excessive alcohol use, currently HPV infection, in a substantial and increasing way, presents high risk for the development of these tumors, originating mainly in the oropharynx and occurring particularly in the Western world [3].

The treatments used to combat HNC involve three modalities: surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy that can be administered exclusively or concomitantly. Patients undergoing tumor resection surgery for the HNC are potential candidates for implant-supported dental rehabilitation, since debilitating results and involvement of oral structures can be generated due to oncologic surgery, an acquired condition that often makes it impossible to use conventional prostheses. Moreover, and based on the concept of osseointegration advocated by Bränemark et al. [4], it should be considered that RT can cause changes in irradiated tissue and compromise the success of implant-supported rehabilitation.

The adverse side effects to bone tissue caused by ionizing radiation are very consistent with: (1) decrease in osteocytes numbers, (2) suppression of osteoblastic activity and (3) decreased vascularization. Bone regenerative capacity is affected due to reduced clonogenicity of osteoblasts, bone-formation cells, allowing osteoclastic cells responsible for bone resorption to act at the irradiated site, induced by the unbalance of cytokines and growth factors. Such events, over time, generate an imbalance between bone formation and resorption and may have a deleterious impact on implant osseointegration over time.

Dekker et al. did a quantitative study of bone marrow vascularization in irradiated human jaws [5]. The irradiated group consisted of fully edentulous patients diagnosed with HNC who underwent prosthetic rehabilitation with dental implants. Irradiation significantly decreases the number and density of blood vessels in this group. In sites with dosages greater than 50 Gy, the proportion of smaller vessels decreased significantly. This indicates that a local radiation dose greater than 50 Gy affects smaller blood vessels to a greater degree than larger blood vessels. Over time after irradiation, the participation of smaller vessels in the mandibular bone marrow

decreased. The formation of new vessels can be impaired causing a hypovascularization situation, which is more pronounced in the posterior phase of RT [5].

RT aggravates implant-supported oral rehabilitation in patients with HCN in a dose-dependent manner at the implant site, Wolf et al. evaluated the impact of irradiation at the implant site and parotid gland in a retrospective study with 121 patients with irradiated HNC [6]. Strong predictors of implant failure were correlated with a specific dose at the implant site greater than 50 Gy and a dose in the parotid greater than 30 Gy. Modern radiation techniques of modulated intensity with planning of several modulated fields were associated with less severe xerostomia rates compared to conventional radiotherapy techniques. Thus, the deleterious effects of RT are attributed to the high dose level of irradiation at the implant site and due to irradiation-induced xerostomia.

A prospective cutting study was developed by Papi et al. One group of 16 patients with HNC underwent intensity modulation radiotherapy (IMRT), while another group of 16 participants with HNC were treated with three-dimensional conformed radiotherapy (3D-CRD) [7]. The aim of this study was to evaluate how the irradiation technique can affect the level of the periimplant bone crest and the survival rate of implanted implants. In this study there was no significant difference in bone loss levels between groups.

Based on a review of the scientific literature, the aim of this article is to test the null hypothesis given by "there is no difference in failure rates of dental implants installed in patients submitted to head and neck RT". The null hypothesis is the fact that neck head RT does not interfere with dental implants.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. DATABASE

The electronic search was carried out on August 16, 2021, in the MEDLINE database, to retrieve the articles published in the last five years.

2.2. SEARCH STRATEGIES

The keywords used were "radiotherapy", "dental implants" and "head and neck cancer", the following combinations were used: (("radiotherapy" [MeSH terms] OR "radiotherapy" [All fields] OR "radiotherapies" [All fields] OR "radiotherapy" [MeSH Subheading] OR "radiotherapy s" [All Fields]) AND ("dental implants" [MeSH Terms] OR ("dental" [All Fields] AND "implants" [All Fields] OR "dental implants" [All Fields]) AND ("head and neck neoplasms" [MeSH terms] OR ("head" [All fields] AND "neck" [All fields] AND "neoplasms

[All fields] Fields)) OR "head and neck neoplasms " [All fields] OR ("head" [All fields] AND "neck" [All fields] AND "cancer" [All fields]) OR "head and neck cancer" [All fields])) AND (y_5[Filter]). The research was carried out using the publication date filter: 05 years.

2.3. SELECTION AND INCLUSION OF STUDIES

The following question structured the present study: is there a change in the survival rate of implants installed in patients undergoing head and neck RT? The search strategies recovered a total of 67 articles, of which, after reading the titles and abstracts, a partial sample of 14 articles was analyzed in full, according to the following eligibility criteria: (1) studies in individuals with head and neck cancer who underwent dental implants and RT as a test group, and individuals not treated with RT as a control group; (2) studies with a minimum follow-up of 12 months. After evaluating the full text, a final sample of four articles was selected, review studies were excluded. In each of the included studies, the following data were extracted and arranged comparatively: (1) author and year of publication; (2) number and average age of the participant; (3) number of implants installed; (4) type of prosthetic rehabilitation; (5) type of tumor; (6) technique and irradiation dose used; (7) follow-up time and implant survival rate. The distribution of the selection of studies is shown in Figure 1.

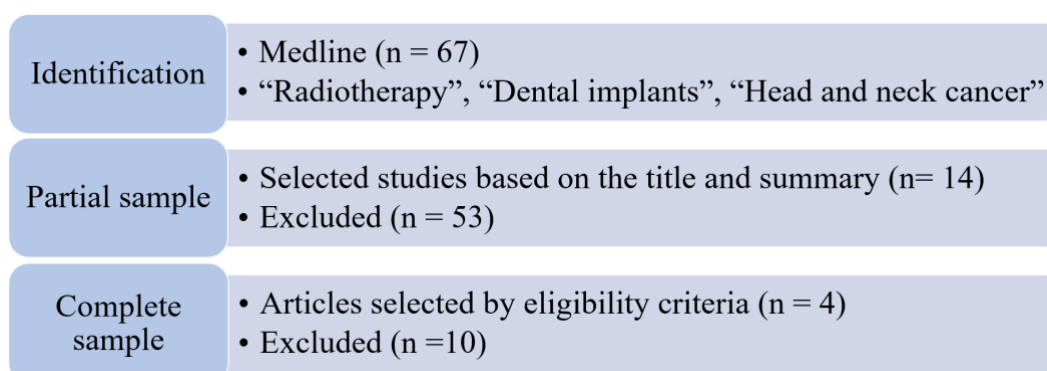


Figure 1: *Flowchart of selection and excluded studies.*

3. RESULTS AND DISCUSSION

Most of the selected studies are retrospective (75%), Ernst et al. [8] and Patel et al. [9] each of them made a retrospective cohort study, Pieralli et al. [11] produced a retrospective case-control study and Alberga et al. [10] conducted a clinical trial. All selected articles evaluated the survival rate of dental implants in irradiated and non-irradiated sites in patients submitted to RT as a treatment modality for HNC, associated or not, with other therapies. The total number of participants included in the final sample was 237, and the mean age was 64.6 years. A total of

950 implants were included in this review, a greater number of implants were installed in the mandible (654) than in the maxilla (295). The implants installed in irradiated bone tissue (375) were in smaller number than those installed in non-irradiated bone (470), in addition 105 implants were installed in a control group (healthy patients). Twenty-two implants failed; overall implant survival was 97.68%. The survival rate of implants installed in the control group was 100%, no implant was lost. Fourteen implants were lost in the group of irradiated patients, the survival rate of implants installed in irradiated sites was 96.26%. Eight implants were lost in the group of non-irradiated patients, the survival rate of the implant installed in non-irradiated bone tissue was 98.29%.

Two studies declared approval by the institutional ethics committee of the University of Charité, Berlin, Ernst et al. [8] and Pieralli et al. [11]. Of the articles included, only half of them, Alberga et al. [10] and Pieralli et al. [11] mentioned that the patients signed the free and informed consent form.

All studies analyzed the survival rate of implants installed through data extracted from clinical and radiographic analyses. The degree of satisfaction of patients in relation to their prostheses was the target of interest in two articles: Alberga et al. [10] and Pieralli et al. [11]. The study by Ernst et al. in patients treated at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Charité, Berlin, evaluated changes in the marginal bone level of dental implants in irradiated and non-irradiated sites after tumor resection in the mandible [8], and identified possible factors of influence that could impair osseointegration. Patel et al. [9] evaluated data collected from medical records of cancer patients who underwent oral rehabilitation with dental implants at Leeds Dental Institute, United Kingdom, and identified the survival rate of implants installed in irradiated and non-irradiated sites, in addition, they considered the best time to install the implants. The interest in the best moment of implant installation in RT is also present in the study by Alberga et al. [10] who evaluated the results of immediate implant installation after dentition removal in patients with HNC, research conducted at the head and neck center of the University Medical Center Groningen, the Netherlands. In turn, Pieralli et al. [11] evaluated the clinical results and those reported in forms on prosthetic rehabilitation supported by implants in patients treated surgically with HNC with or without adjuvant RT, compared to a healthy control group, and the treatments were performed in the Department of Maxillofacial Surgery of Charité, Berlin, the same institution of the study by Ernst et al. [8].

The relationship and detail of the location and number of implants installed in the studies were varied. One study evaluated implants installed only in the mandible [10], while the other studies evaluated implants installed in the maxilla and mandible [8,9,11]. In the study by Ernst et al. [8] of the 36 participants (7 women and 29 men), 17 patients were irradiated and received surgical therapy and adjuvant RT (n = 5) or radiochemotherapy (n = 12); and 19 non-irradiated patients received surgical resection followed by bone reconstruction, all bone grafts were performed in patients in the non-irradiated group; the number of implants installed in the mandible was higher than those installed in the maxilla, respectively, 121 and 73. The study by Patel et al. [9] evaluated a total of 115 participants, 376 implants were evaluated, of which 277 were installed in the mandible (108 in irradiated bone, and 169 in non-irradiated bone), and 99 were installed in the maxilla (24 in irradiated bone, and 75 in non-irradiated bone). Alberga et

al. [10] evaluated implants installed only in the mandible, and of the 29 participants (15 men and 14 women) 8 patients were treated only with resection surgery for HNC and 21 patients were treated with RT (8 patients underwent primary RT and 13 patients treated with postoperative RT); probably because is the only clinical trial in the sample evaluated a smaller number of implants ($n = 58$). In the study by Pieralli et al. [11], the 57 participants (28 women and 29 men) received 322 implants (124 in the maxilla and 198 in the mandible) and 79 prosthetic reconstructions. Data with the number of participants, mean age, number of implants, type of prosthetic structure, type of tumor, irradiation technique and dose, follow-up time and percentage of survival of the implants are described in table 1.

All studies implemented clinical and radiographic evaluation to monitor bone loss. In the study by Ernst et al. [8] all patients were clinically evaluated every six months through a standard protocol and evaluated with panoramic radiographic examinations at three specific times: group after implant installation, group after 12 months and group after 36 months. Patel et al. [9] collected data from the medical records of patients undergoing cancer treatment at Leeds Dental Institute, including clinical notes, radiographs, radiographic reports, registration of component applications, and letters. Alberga et al. [10] evaluated periimplant clinical parameters, specifically plaque index, bleeding index, gingiva index, probing pocket depth; all patients were clinically evaluated every six months and at least two panoramic radiographs were performed in each patient: one after implant installation and another during the final evaluation; the evaluation of oral function and the satisfaction of patients with prostheses was also the object of this study and were performed through questionnaires. Pieralli et al. [11] they used standardized protocols for surgical interventions of reconstruction and tissue augmentation, related to flaps, bone tissue graft, lifting of the floor of the maxillary sinus, vestibuloplasty, implant installation and prosthetic rehabilitation, in clinical monitoring included evaluation of periimplant conditions, such as: probing depth, attached periimplant mucosa, bleeding index and plaque index. In addition, the research on patient satisfaction with implant-retained prostheses was implemented through forms of patient-reported outcome measures (PROMs) or oral health impact form (OHIP).

In the study by Ernst et al. [8] the implants were installed six months after the completion of RT. Panoramic radiographic evaluation was used to quantify bone loss in the mesial and distal site. The statistical analysis showed no significant difference between changes in bone level and age, gender, or reconstruction procedure; however, there was a correlation between bone crest loss and RT ($p < 0,001$). In addition, the mean amount of bone alteration after three years was twice as high in irradiated patients as in non-irradiated patients, and due to the location of the tumor, the maxillary bone was not directly included in the radiation field; however, periimplant bone loss analyses showed a significant difference in the alteration of the level of the maxillary bone crest. Thus, bone loss was higher in irradiated patients than in non-irradiated patients. In view of these observations, the authors assume that factors such as: xerostomia and progressive progressive fibrosis also play a decisive role in bone losses, in addition to the RT dosimetric distribution at the implant site.

Table 1: Data from selected studies.

Study year	Participants, n / Mean age, y	Implants, n	Prosthetic superstructures	Type of tumor	Tec. / Radiation Dose, Gy	Follow-up, mo/ Survival Rate, %
Ernst et al., 2016	36/65,8	194	bar-retained overdenture, locator, screwfixed	SCC	IMRT / 55-72	Mean 52.92 / 98.4
Patel et al., 2020	115 / 61	376	overdenture (31%)	SCC (n=55)	ND / 61	Mean 46.92 / 97
Alberga et al., 2020	29 / 63,4	58	overdenture barclip	HNC	IMRT / 4670	Median 18.5 / 93.10
Pieralli et al., 2021	57 / 68.3	322	overdenture bar and locator, fixed prostheses	SCC (n=34)	2D-RT, 3DRT, IMRT, VMAT, / ≤78.2	Mean 81.2 / 98.1

Abbreviations: 2D-RT: conventional radiotherapy, 3D-RT: three-dimensional conformal radiotherapy, HNC: head and neck cancer, IMRT: radiotherapy with modulation of beam intensity, ND: nothing declared, RT: radiotherapy, SCC: squamous cell carcinoma, SR: survival rate, VMAT: volumetric modulated arc therapy.

In the study by Patel et al. [9] most implants were installed after resection of the primary tumor. This fact increases the time prescribed from diagnosis to implant placement. However, it was not possible to determine statistically whether the time of implant installation in relation to resective surgery of the tumor influenced the survival of the implants. The authors considered that there is an increasing trend of implant placement during primary resection, significantly reducing the time of prosthetic rehabilitation in this patient population. However, this management increases the complications that may impair the rehabilitation of oral health through implants, such as obtaining well-positioned implants and risk of implant failure associated with backscattering during RT. According to the study, the placement of the implant in the maxilla or grafted area in patients exposed to RT negatively influenced the survival of the implants, but did not represent significant results ($p > 0.05$).

Alberga et al. [10] they used periimplant clinical parameters as methods of analysis. There was no significant difference between irradiated and non-irradiated patients, except for the bleeding index that was higher in the non-irradiated group ($p = 0.004$). Radiographic analyses revealed greater bone loss around the implants in the irradiated group, but without statistical difference ($p = 0.17$). These results are comparable to the findings in the study by Patel et al. [9], showing that RT had a negative effect on implant survival, since all implant losses occurred in irradiated patients. However, due to the small sample size, no conclusion can be reliable about the survival rate of the implants. One factor that may have influenced the loss of these implants was the process of osseointegration not being complete when RT was initiated. The result of the investigation on oral function and patient satisfaction when the prosthesis was in operation, for

a minimum period of six months, validated the findings of: "reasonably satisfied" patients, there was no significant difference between irradiated and non-irradiated groups.

Pieralli et al. [11] concluded that irradiated and non-irradiated patients have similar survival rates at the implant and prosthesis level, and there was no significant difference in masticatory capacity and satisfaction rates between groups. The possible explanation is due to special care, with minimally invasive surgical procedures in nonsmokers, through the proper management of soft tissues and the rigorous maintenance of oral hygiene. Data on implants installed in irradiated and nonirradiated sites, control group, failed implants and survival rate are shown in table 2.

The results of this review indicate that the percentage of failures tended to increase in irradiated patients, except in the study by Pieralli et al, [11] that of the four implants that failed two were lost in patients in the HNC-TR/RT group (head and neck cancer – treated with surgical resection and radiotherapy) and the other two were lost in patients in the HNC-TR group (head and neck cancer treated with surgical resection). The only study that showed a statistically significant difference between bone loss and RT was the study by Ernst et al. [8].

Table 2: Data of implants installed in irradiated site, in non-irradiated site, control group, failure implant and survival rate

Study year	Irradiated implants sites, n	Non irradiated implants sites, n	Implants control group, n	Failure implant, n	SR irradiated implants, %	SR non irradiated implants, %
Ernst et al., 2016	88	106	0	4	96.59	99.05
Patel et al., 2020	132	244	0	10	96.06	97.90
Alberga et al., 2020	42	16	0	4	90.50	100
Pieralli et al., 2021	113	104	105	4	98.20	98.10

Abbreviation: SR: survival rate.

In the study by Ernst et al. [8] all tumors diagnosed were squamous cell carcinoma localized on the floor of the mouth or tongue and were surgically removed. Due to tumor resection and when the mucosa was not adequately able to ensure periimplant soft tissue stability, vestibuloplasty procedures were performed. In Patel et al. [9] not all tumors were identified as squamous cell carcinoma, although 47.82% were diagnosed as squamous cell carcinoma (n = 55), and a total of 56 participants had tumor resection involving dental alveolus. There was a significant association between the need for soft tissue revision and the installation of dental implants in areas associated with some type of reconstructive flap.

Alberga et al. [10] considered as a disadvantage the risk of recurrence of the neoplasm when the installation of implants occurs immediately after extraction of the remaining teeth during tumor resection, a fact that occurred in five patients in the study. In the study by Pieralli et al. [11] 91.89% of participants in the HNC group were diagnosed with squamous cell carcinoma. The implants were installed at least six months after RT; while, in cases where enhanced procedures of autogenous bone graft, xenografts or free flaps were performed, a minimum period of six months after RT was respected. In cases of insufficient adhered mucosa around the implants, partial-thickness skin grafts were performed from the thigh.

Condezo et al. [12] conducted a systematic review with meta-analysis to evaluate the influence of hyperbaric oxygen therapy (OHB) on the survival rate of dental implants installed in patients who underwent RT for HNC. There was no evidence that the risk for implant failure was different between patients who received OHB and those who did not receive therapy.

Modern RT techniques can vary widely the dose for organs and tissues of interest. Consequently, the dose for tumor volume does not reflect the irradiation dose in the specific area for implant installation. Neckel et al. [13] in an observational study, in 15 patients with irradiated HNC, investigated the influence of the current dose of specific irradiation at the site of implants installed after RT. The results revealed in the maxilla a correlation with the specific dose at the implant site and can be observed after 1 to 3 years, in the mandible a significant correlation was found after three years. In addition, another result found was the influence of gender on bone level changes in relation to the specific radiation dose at the implant site, and women showed higher rates of bone loss than men after one year, but these results stabilized after a period of three years.

Wolf et al [6] determined that the risk for the development of periimplant osteoradionecrosis with average doses of 60 Gy is rapidly increased, particularly for mandible implants. RT prevents the successful implantation in a manner dependent on the irradiated dose at the implant site. RT with a general average dose of more than 50 or 60 Gy was not decisive for implant failure; however, specific average doses in the implant bed exceeding 50 or 60 Gy are predictors of implant failure.

Nobrega et al. [14] conducted a systematic review and meta-analysis and indicated a statistically significant difference between the success rates of implants installed in irradiated bone tissue and those of implants installed in non-irradiated tissue. The survival rate of implants installed in irradiated area was lower than that of implants installed in non-irradiated areas. In another study, Panchal et al [15], through a systematic review and meta-analysis, determined the survival rate of dental implants installed in patients undergoing maxillary reconstruction or vascularized mandibular. Dental implants without exposure to RT had better survival than those implants exposed to radiation ($p < 0.01$) in an average follow-up of 36 months. Among the irradiated group, implant survival tended to be higher among patients who received RT after implant placement than those who received RT before implant placement, although this was not statistically significant.

The ideal time for the installation of the implant is controversial, it can be installed before RT, immediately after extraction during the removal of the tumor, or after the termination of RT at a later stage. Some studies recommend the installation of implants at the time of tumor removal. Veld et al. [16] conducted a systematic review to identify and evaluate the outcome of immediate installation treatment and loading of dental implants in edentulous jaws in patients with HCN prior to RT. The meta-analysis demonstrated a slightly higher survival of implants installed immediately compared to those of delayed installation. However, there was no significant difference between the groups characterized by patients who installed the implants immediately and received their prostheses earlier compared to delayed-on patients. The other meta-analysis comparing the number of implants that received RT after surgery and the number of implants that did not receive RT postoperatively showed that irradiation did not significantly affect the survival rate or functionality of implants installed immediately.

Two studies included in the present study evaluated the ideal time for implant installation, Alberga et al. [11] concluded that the placement of implants in the mandible during the removal of the remaining teeth and prior to the treatment of head and neck cancer is a favorable option, considering the potential benefits such as reduced rehabilitation time, decreased surgical procedures and increased quality of life. The other study that evaluated the best time was Patel et al. [10], which suggest a tendency to install implants earlier so that patients with HNC treatment can benefit from rehabilitation as soon as possible. However, contrary results are reported by Di Carlo et al. [17] in a retrospective study collected data from 17 individuals with oral cancer treated with RT and evaluated the best time for implant installation and loading. Statistical analysis showed significantly better results when the implant was installed at least 14 months after RT and implant loading up to at least 6 months after installation, and concluded that delay in implant installation and a delayed loading protocol will give better chances of osseointegration for implants, therefore the safest protocol [17].

4. CONCLUSION

Dental implants installed in the irradiated area have a high survival rate, provided that rigorous clinical and dosage monitoring is established as a treatment protocol to avoid complications. Since the late effects of RT may be present years after treatment, observational studies and controlled clinical trials in humans with long follow-up periods are necessary to confirm potential clinical changes and limitations in dental implant installations in this specific situation.

ACKNOWLEDGMENT

The present work was carried out with the support of Higher Education Coordination - Brazil (CAPES), Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG), the National Council for Scientific and Technological Development, (CNPq), National Nuclear Energy Commission (CNEN).

REFERENCES

- [1] CHOONG, N.; VOKES, E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. **A Cancer Journal for Clinicians**, v, 58, p. 32-53, 2008.
- [2] INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. **Estimativa / 2020 Incidência de câncer no Brasil**.
Rio de Janeiro: INCA; 2019. Available at:
 <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>> Last accessed: 06 de jul. 2021.
- [3] CASTELLSAGUE, X. *et al.* HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. **J. Natl. Cancer Inst**, v. 108, n. 6, djv 403, 2016.
- [4] BRÄNEMARK, P-I.; BREINE, U.; ADELL, R.; HANSSON, B. O.; LINDSTRÖM, J.; OHLSSON, Ä. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scandinavian. **Journal of Plastic Reconstructive Surgery**, v. 3, p. 81-100, 1969.
- [5] DEKKER, H.; BRAVENBOER, N.; DIJK, N.; BLOEMENA, E.; RIETVELDD, D. H. F.; BRUGGENKATE, M.; SCHULTEN, E. A. J. M. The irradiated human mandible: A quantitative study on bone vascularity. **Oral Oncology**, v. 87, p. 126-130, 2018.
- [6] WOLF, F.; SPOERL. S.; GOTTSAUNER, M.; KLIGELHÖFFER, C.; SPANIER, G.; REICHERT, T. E.; HAUTMANN, M. G.; ETTL, T. Significance of site-specific radiation dose
 and technique for success of implant-based prosthetic rehabilitation in irradiated head and neck cancer patients-A cohort study. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 23, p. 444-455, 2021.

- [7] PAPI, P.; BRAUNER, E.; DI CARLO, S.; MUSIO, D.; TOMBOLINI, M.; DE ANGELIS, F.; VALENTINI, V.; TOMBOLINI, V.; POLIMENI, A.; POMPA, G. Crestal bone loss around dental implants placed in head and neck cancer patients treated with different radiotherapy techniques: a prospective cohort study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, p. 691-696, 2019.
- [8] ERNST, N.; SACHSE, C.; RAGUSE, J. D.; STROMBERGER, C.; NELSON, K.; NAHLES, S.
Changes in Peri-Implant Bone Level and Effect of Potential Influential Factors on Dental Implants in Irradiated and Nonirradiated Patients Following Multimodal Therapy Due to Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 74, p. 1965-73, 2016.
- [9] PATEL, J.; ANTOV, H.; NIXON, P. Implant-supported oral rehabilitation in oncology patients: a retrospective cohort study. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 58, p. 1003-1007, 2020.
- [10] ALBERGA, J. M.; KORFAGE, A.; BONNEMA, I.; WITJES, M. J. H.; VISSINK, A.; RAGHOEBAR, G. M. Mandibular dental implant placement immediately after teeth removal in head and neck cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 28, p. 5911-5918, 2020.
- [11] PIERALLI, S.; SPIES, B. C.; SCHWEPPE, F.; PREISSNER, S.; NELSON, K.; HEILAND, M.; NAHLES, S. Retrospective long-term clinical evaluation of implant-prosthetic rehabilitations after head and neck cancer therapy. **Clin Oral Implants Res**, v. 32, p. 470-486, 2021.
- [12] CONDEZO, A. F. B.; ARAUJO, R. Z.; KOGA, D. H.; CURI, M. M.; CARDOSO, C. L.
Hyperbaric oxygen therapy for the placement of dental implants in irradiated patients: systematic review and meta-analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 29, p. 625-632, 2021.
- [13] NECKEL, N.; WAGENDORF, P.; SACHSE, C.; STROMBERGER, C.; VASCH, K.; HEILAND, M.; NAHLES, S. Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 32, p. 249261, 2021.

- [14] NOBREGA, A. S; SANTIAGO, J. F. JR.; ALMEIDA, D. A. F.; DOS SANTOS, D. M.; PELLIZZER, E. P.; GOIATO, M. C. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. **J Prosthet Dent**, v. 116, p. 858-866, 2016.
- [15] PANCHAL, H.; SHAMSUNDER, M. G.; PETROVIC, I.; ROSEN, E. B.; ALLEN, R. J. JR.; HERNANDEZ, M. GANLY, I.; BOYLE, J. O.; MATROS, E.; NELSON, J. A. Dental Implant Survival in Vascularized Bone Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plast Reconstr Surg**, v. 146, p. 637-648, 2020.
- [16] VELD, M.; SCHULTEN, E. A. J. M.; LEUSINK, F. K. J. Immediate dental implant placement and restoration in the edentulous mandible in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 29, p. 126137, 2021.
- [17] DI CARLO, S.; DE ANGELIS, F.; CIOLFI, A.; QUARATO, A.; PICCOLI, L.; POMPA, G.; BRAUNER, E. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. **Clin Ter**, v. 170, p. 345-351, 2019.

ANEXO E - Osteorradionecrose mandibular após IMRT para câncer de cabeça e pescoço

Artigo científico submetido a Editora Atena e publicado no livro eletrônico “Engenharias: pesquisa, desenvolvimento e inovação”. Endereço eletrônico: <https://sistema.atenaeditora.com.br>. Data de aceite: 04/07/2022. CAPÍTULO 13: OSTEORRADIONECROSE MANDIBULAR APÓS IMRT PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO. Data de submissão: 23/05/2022. Data da publicação: 03/08/2022. <https://doi.org/10.22533/at.ed.81122020813>.

**OSTEORADIONECCROSE MANDIBULAR APÓS IMRT PARA CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO
MANDIBULAR OSTEORADIONECCROSIS AFTER IMRT FOR HEAD AND NECK
CANCER**

Maria Cândida Dourado Pacheco Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/6406683348815455>

Danilo Viegas da Costa

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em
Odontologia

Belo Horizonte - Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/7600022643621469>

Caio Fernando Teixeira Portela

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/4759264102395816>

Tarcísio Passos Ribeiro Campos

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/2004647037137301>

Arno Heeren de Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Engenharia Nuclear
Belo Horizonte - Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/7257092578585046>

Data de submissão: 23/05/2022

RESUMO: A radioterapia (TR) desempenha um papel importante no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço (HNC) Efeitos deletérios no tecido saudável no entorno são presentes. Osteorradioneccrose (ORN) da mandíbula é uma complicação oral grave devido à toxicidade tardia causada pela irradiação no tecido ósseo, caracterizada pela presença de osso necrosado exposto que não sofre cicatrização espontânea por três meses. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de ORN mandibular em pacientes com HNC submetidos à radioterapia de intensidade modulada (IMRT). A metodologia aplicada envolveu uma pesquisa eletrônica no base de dados MEDLINE durante os últimos cinco anos. Foram identificados 18 documentos científicos relacionados aos seguintes termos MeSH: osteorradioneccrose, neoplasias de cabeça e pescoço e radioterapia modulada por

intensidade. Com base nesta amostra, após critérios de seleção determinados, seis estudos foram selecionados e revisados, compondo essa análise. Nestes estudos foram pesquisados 3.055 pacientes. Todos os pacientes foram tratados pelas técnicas IMRT ou radioterapia 3D-CRT. ORN mandibular foi registrada em 188 casos (6,15%). Conclui-se que os resultados desse estudo revisional estão de acordo com a tendência a diminuir o risco da ocorrência de ORN após tratamento com as técnicas de radioterapia modernas. O acompanhamento de longo prazo dos pacientes que receberam RT de cabeça e pescoço é essencial para prevenir a ocorrência de ORN. **PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de cabeça e pescoço. Radioterapia de intensidade modulada. Osteorradionecrose.

ABSTRACT: Radiotherapy (RT) plays an important role in the treatment of patients with head and neck cancer (HNC). Deleterious effects in the surrounding health tissue are present. Osteoradionecrosis (ORN) is a serious oral complication in RT due to late toxicity caused by irradiation in bone tissue, characterized by the presence of exposed necrotic bone that does not undergo spontaneous healing for three months. The aim of this study was to evaluate the occurrence of mandibular ORN in patients with HNC undergoing modulated intensity radiotherapy (IMRT). The applied methodology involved an electronic search in the MEDLINE database during the last five years. We identified 18 scientific documents related to the following Terms MeSH: osteoradionecrosis, head and neck neoplasms and intensity modulated radiotherapy. Based on this sample, after selection criteria determined, six studies were selected and reviewed, composing this analysis. A total of 3,055 patients were surveyed. All patients were treated by the techniques: IMRT or 3D-CRT radiotherapy. Mandibular ORN was recorded in 188 cases (6.15%). It is concluded from this analysis there is a tendency to decrease the risk of the occurrence of ORN after treatment with modern radiotherapy techniques. Long-term follow-up of patients receiving head and neck RT is essential to prevent the occurrence of ORN.

KEYWORDS: Head and neck cancer. Modulated intensity radiotherapy. Osteoradionecrosis.

1. INTRODUÇÃO

Segundo estimativas GLOBOCAN, a incidência mundial para 2020 é de cerca de 19 milhões de casos de câncer em todo o mundo, com quase 10 milhões de mortes (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, o número de casos novos de câncer da cavidade oral, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, ocupando a décima terceira posição entre todos os cânceres. O número de casos novos esperados para o câncer da laringe será de 6.470 em homens e de 1.180 em mulheres, o risco estimado será de 6,20 casos novos a cada 100 mil homens e de 1,06 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Os tratamentos utilizados no combate ao câncer envolvem três modalidades: cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia, que podem ser administrados de forma

exclusiva ou concomitante. A RT é o tratamento do câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do corpo humano, a duração total e o intervalo entre as frações podem variar de acordo com a técnica utilizada, a finalidade do tratamento e o regime de RT. Como a dose diária varia, de 1,8 a 2Gy/dia para fracionamento convencional e de 2,0 a 4Gy/dia em regime de hipofracionamento, o tempo médio de tratamento é de 4 a 5 semanas, sendo possível utilizar outros regimes de fracionamento (INCA, 2021).

ORN é uma complicação grave que pode acontecer após um paciente ser submetido à RT para câncer de cabeça e pescoço, caracterizada por necrose do tecido ósseo e falha de cicatrização, o diagnóstico é baseado, principalmente, em sinais clínicos de ulceração da mucosa com exposição de osso necrótico, a maior suscetibilidade da mandíbula foi atribuída ao seu menor suprimento sanguíneo em reação à maxila (CHRCANOVIC *et al.*, 2010).

Dekker *et al.* (2018) fizeram um estudo quantitativo da vascularização da medula óssea em mandíbulas humanas irradiadas. A irradiação diminuiu significativamente o número e densidade dos vasos sanguíneos neste estudo. Em locais com dosagens superiores a 50 Gy e a longo período após a RT, a proporção de vasos de menor calibre diminuiu significativamente. A formação de novos vasos pode ser prejudicada causando uma situação de hipovascularização, mais acentuada na fase posterior a RT. Esses achados são de interesse para a patogênese da osteorradionecrose (ORN) mandibular.

Embora a patogênese dessa condição não seja totalmente compreendida, a teoria mais aceita, na atualidade, é a fibro-atrófica, esquematicamente, três fases clínicas e histopatológicas sucessivas podem ser distinguidas: uma fase inflamatória pré-fibrótica inespecífica, uma fase celular fibrótica constitutiva e uma fase de densificação e remodelação da matriz, podendo terminar em necrose tecidual terminal (DELANIAN; LEFAIX, 2004).

O presente estudo se baseia em uma revisão de literatura para responder à seguinte questão clínica: “Pessoas que fizeram radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, utilizando radioterapia de intensidade modulada, são sujeitos a diminuição da incidência de osteorradionecrose mandibular?” Fatores de risco associados ao desenvolvimento da ORN foram analisados a fim de melhorar a capacidade de prevenir os danos ao tecido ósseo causados pela toxicidade tardia da radiação.

2. METODOLOGIA

Para elaboração deste estudo revisional foi empregado a estratégia PICO (STONE, 2002), que permite estruturar uma pergunta específica com o foco de inclusão apropriado. Os elementos PICO relacionados a esta revisão foram os seguintes: P – População (pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço); I – Intervenção (IMRT); C – Comparador (não aplicado); O – Outcome (osteorradição).

Foi realizada a busca eletrônica, em novembro de 2021, na base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), sem restrição de idioma, para recuperar os estudos relevantes publicados nos últimos cinco anos.

Os termos MeSH utilizados no construtor de pesquisa avançada Pubmed foram: osteoradionecrosis, head and neck neoplasms e intensity-modulated radiotherapy, cujo detalhamento da estratégia encontra-se no quadro 1.

A seguinte questão norteou o presente estudo: IMRT é efetiva para reduzir osteorradição em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, quais fatores são associados a tal risco?

Foram incluídos estudos observacionais em seres humanos com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT utilizando a IMRT para tratamento primário do tumor. Foram excluídas as revisões, os relatórios, os estudos de caso e os estudos em pacientes recebendo tratamento radioterápico paliativo.

QUADRO 2 – DETALHAMENTO DA PESQUISA.

#	Termo MeSH	Consulta	Resultado
#1	Head and neck neoplasms	"head and neck neoplasms"[All Fields]	59.589
#2	Osteoradionecrosis	"osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]	2.664
#3	Intensity-modulated radiotherapy	"intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]	11.660
#4	#1 and #2	("head and neck neoplasms"[All Fields]) AND ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields])	612
#5	#4 and #3	((("head and neck neoplasms") AND (osteoradionecrosis)) AND ("intensity-modulated radiotherapy"))	39

		"head and neck neoplasms"[All Fields]) AND ("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]) AND ("intensity-modulated radiotherapy"[All Fields])	
#6	#5 and filtro in the last 5 years	((("head and neck neoplasms") AND (osteoradionecrosis)) AND ("intensity-modulated radiotherapy") Filters: in the last 5 years ("head and neck neoplasms"[All Fields] AND ("osteoradionecrosis" [MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields] OR "osteoradionecroses"[All Fields]) AND "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]) AND (y_5[Filter])	18

Fonte: Pubmed (2021).

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, após a aplicação das estratégias de busca, dezoito documentos científicos recuperados foram analisados na íntegra de acordo com os critérios de elegibilidade, uma amostra final de seis artigos foi selecionada. Doze estudos foram excluídos devido aos seguintes fatores: estudo revisional (n = 3); relatórios (n = 1); relatos de caso (n = 1); avaliação de fluxo salivar (n = 1); avaliação de status odontológico (n = 2); tratamento alternativo (n = 2) e avaliação de danos vasculares (n = 2).

Em cada um dos estudos incluídos, os seguintes dados foram extraídos e dispostos de forma comparativa: (1) autor / ano de publicação; (2) número de participantes; (3) pacientes que desenvolveram ORN (n, %); (4) tempo de duração da pesquisa; (5) técnica e dose de radiação utilizada, conforme disposto na tabela 1.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os seis estudos selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, são retrospectivos. O número total de participantes avaliados foi de 3.055 pacientes. Cento e oitenta e oito pacientes desenvolveram osteorradionecrose (6,15%). Em relação ao gênero, considerando o total de participantes, o estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) não forneceu dados para esta análise. Assim, nos demais estudos incluídos, foram avaliados 1.831 (80%) participantes do gênero masculino e 368 (20%) do gênero feminino. Por outro lado, considerando o gênero

para os pacientes que desenvolveram ORN, dois estudos, Willaert *et al.* (2019) e Hosni *et al.* (2021) não forneceram dados necessários para tal análise, entretanto nos demais estudos incluídos nessa pesquisa, dos 160 pacientes que desenvolveram osteorradionecrose, 126 (78,75%) pertencem ao gênero masculino. A idade dos pacientes dos estudos identificados variou de 16 a 93 anos.

Tabela 1 - Dados dos estudos incluídos

Autor / ano de publicação	Número de participantes	ORN ⁺ (n; %)	Duração	Técnica / dose (Gy)
Schweyen <i>et al.</i> (2017)	776	51; 6,6	2003 a 2013	3D-CRT ou IMRT / 64 a 70
Aarup-Kristensen <i>et al.</i> (2019)	1.224	56; 4,6	2007 a 2015	3D-CRT ou IMRT / 66 a 68
Willaert <i>et al.</i> (2019)	238	22; 9,2	2003 a 2010	3D-CRT ou IMRT / 50 a 72
Hosni <i>et al.</i> (2021)	108	6; 6	2005 a 2014	IMRT / 60 a 70
Kubota <i>et al.</i> (2021)	616	46; 7,5	2008 a 2018	3D-CRT ou IMRT / 50 a 70
Rosenfeld <i>et al.</i> (2021)	93	7; 7,52	2013 a 2016	IMRT / 40,3 a 101,9

Fonte: Schweyen *et al.* (2017), Kristensen *et al.* (2019), Willaert *et al.* (2019), Hosni *et al.* (2021), Kubota *et al.* (2021), Rosenfeld *et al.* (2021).

Em Schweyen *et al.* (2017) o impacto do tratamento odontológico no desenvolvimento de ORN mandibular foi analisado. Este estudo, incluiu 776 pacientes submetidos à altas doses de 3D-CRT ou IMRT para HNC no Departamento de Radioterapia do Hospital Universitário de Halle, Alemanha. Entre os estudos selecionados, Aarup-Kristensen *et al.* (2019) foi o único caso-controle, este estudo teve como objetivo determinar a incidência de ORN mandibular após RT, possíveis fatores de risco e efeito dose-volume mandibular. Para tanto, foram incluídos 1.224 pacientes com HNC tratados com 66-68 Gy no Odense University Hospital, Dinamarca. Em outro estudo, Willaert *et al.* (2019) analisaram o impacto de diferentes técnicas de radiação no risco de ORN mandibular em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço tratados com IMRT ou 3D-CTR. Em Hosni *et al.* (2021) foram analisadas as taxas de controle à distância locais e regionais de 5 anos, a sobrevida livre de doença, a sobrevida geral e específica do câncer e a toxicidade tardia em 108 pacientes com câncer de células escamosas da cavidade

oral, tratados com RT / quimiorradioterapia concomitante primária por meio de IMRT. Hosni *et al.* (2021) foi o único estudo que não avaliou fatores relacionados a incidência de ORN, os dados foram coletados de pacientes tratados no Princess Margaret Cancer Centre, Universidade de Toronto, Canadá. O estudo de Kubota *et al.* (2021) avaliou os fatores associados à ORN mandibular em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço tratados com 3D-CRT ou IMRT, no Kobe University Hospital, Kobe, Hyogo, Japão. O estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) registrou o menor tempo de seguimento entre os estudos selecionados, entre os anos de 2013 a 2016, e também o menor número de participantes, n = 93. O objetivo do estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) foi determinar a contribuição de fatores coexistentes para o risco de desenvolver ORN maxilar entre pacientes que receberam IMRT para HNC, sendo conduzido no Centro Davidoff para Pesquisa e Tratamento do Câncer no Rabin Medical Center - Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel.

Todos os estudos relataram acompanhamento de rotina para permitir registro adequado das complicações tardias do tratamento radioterápico, exceto o estudo de Rosenfeld *et al.* (2021). No estudo de Schweyen *et al.* (2017) antes da RT, os pacientes foram encaminhados ao Departamento de Medicina Dental, Oral e Maxilofacial (Martin Luther University Halle-Wittenberg, Germany) para controle de focos infecciosos seguindo as recomendações da Sociedade Alemã de Ciências Odontológicas, Orais e Crânio-mandibulares para o tratamento odontológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT. Durante a RT a cavidade oral foi inspecionada semanalmente por um oncologista de radiação. As instruções de higiene oral eram reforçadas. Após a RT os pacientes receberam limpeza profissional trimestralmente. No estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) os pacientes foram encaminhados ao Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial antes do início da RT. As diretrizes para tratamento dentário seguiram as diretrizes dinamarquesas. Durante a RT, os pacientes foram acompanhados semanalmente no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial com orientação e tratamento profilático odontológico adequado. Após a RT foi realizado acompanhamento odontológico a cada três meses por dois anos, depois a cada seis meses até cinco anos. No estudo de Willaert *et al.* (2019) antes da RT os pacientes foram submetidos a avaliação odontológica, aqueles com a saúde bucal debilitada foram encaminhados a clínica odontológica do hospital para reabilitação oral, melhoria da higiene oral e planejamento das extrações dentárias, quando necessário. Após o tratamento com

radiação os pacientes foram inscritos em um programa de acompanhamento multidisciplinar com visitas regulares. Na pesquisa de Hosni *et al.* (2021) os pacientes foram atendidos em clínica multidisciplinar de cabeça e pescoço a cada 3 meses nos 2 anos iniciais, a cada 4-6 meses durante o 3º, 4º e 5º ano e, em seguida, a cada 12 meses. No estudo de Kubota *et al.* (2021) para higiene bucal e avaliação odontológica, os pacientes foram geralmente acompanhados em 3 e 6 meses e 1, 1,5 e 2 anos após a conclusão do RT no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial do hospital.

Em Schweyen *et al.* (2017) ORN foi definida como um efeito adverso da irradiação terapêutica de tumores da região de cabeça e pescoço. O diagnóstico e tratamento da ORN foi conduzido por um especialista em cirurgia oral e maxilofacial da University Clinic Halle. O estágio ORN avançado foi classificado como grau 3, 4 ou 5 de acordo com a classificação do Grupo de Oncologia de Radioterapia / Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer ou como grau 3 ou 4 de acordo com a escala SOMA (subjetivo, objetivo, manejo médico, avaliação analítica).

Em Aarup-Kristensen *et al.* (2019) a avaliação de ORN foi conduzida por um cirurgião bucomaxilofacial. Os registros são baseados por meio do código de diagnóstico do hospital local, que categoriza ORN como um evento binário independentemente da sua extensão. Neste estudo, Aarup-Kristensen *et al.* (2019) considerou que a definição mais aceita para ORN é osso exposto após RT que não cicatriza em um período de três meses sem evidência de tumor persistente ou recorrente. Em Willaert *et al.* (2019) ORN foi definida como exposição do osso por mais de 3 meses ou evidência radiológica sem rompimento da mucosa oral ou pele. As lesões ORN foram classificadas de acordo com os critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos v4.0 (CTCAE).

Em Kubota *et al.* (2021) ORN mandibular foi definido como uma área de osso necrótico clinicamente exposta, por um período de 3 meses, que estava presente nos campos de radiação, e / ou necessitou de tratamento com intervenção cirúrgica ou oxigenoterapia hiperbárica (HBO), sem evidência de recorrência do tumor, e também, como um subconjunto de ORN mandibular que se apresenta com mucosa clinicamente intacta, juntamente com evidências radiográficas, incluindo evidências derivadas de TC. Em Rosenfeld *et al.* (2021) ORN foi definida como sendo uma toxicidade de radiação tardia caracterizada pela ulceração do tecido mole e exposição de osso necrótico que não sofre cura espontânea. Nenhuma classificação para ORN foi declarada por Rosenfeld *et al.* (2021). Em Hosni *et al.* (2021) as lesões ORN foram

classificadas de acordo com os critérios de CTCAE, os resultados de toxicidade tardia por RT foram coletados prospectivamente no ponto de atendimento. Nenhuma definição para ORN foi declarada por Hosni *et al.* (2021).

A localização do tumor primário na cavidade oral ou orofaringe é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de ORN mandibular, pois representa a localização anatômica no campo de irradiação. Os estudos de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) e Hosni *et al.* (2021) não consideraram a localização do tumor, porém a maioria dos estudos encontraram diferença significativa. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o risco de desenvolver ORN foi observado em pacientes que tinham um tumor na cavidade oral (HR = 4,84; IC 95% 1,37–17,11). Kubota *et al.*, (2021) mostraram em análise multivariada que ocorrência de ORN foi mais frequente em pacientes com tumor na cavidade oral ou orofaringe (HR = 3,577; IC 95% 1,443–8.866, p = 0,0059). Willaert *et al.* (2019) mostrou evidência de um maior risco de ORN para pacientes com tumor na cavidade oral / orofaringe em comparação com nasofaringe / laringe (HR = 5,20; IC 95% 1,207–22,435; p = 0,0269). Rosenfeld *et al.* (2021) consideraram o local do tumor altamente significativo (p= 0,006) para o risco de desenvolver ORN, 50% dos pacientes ORN⁺ tinham o tumor localizado na mandíbula.

Procedimentos odontológicos no pré e pós- irradiação são constantemente relatados como fatores associados à ocorrência da ORN. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o risco de desenvolver ORN foi observado em pacientes que se submeteram a cirurgia óssea primária durante a remoção do tumor (HR = 5,58; IC 95% 2,91–10,7). O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise univariável que cirurgia mandibular ou extração dentária pré-radioterapia (HR = 2,76; 1,48-5,14, p = 0.001) foram significativamente correlacionados com o desenvolvimento de ORN. Kubota *et al.* (2021) mostraram na análise univariada que cirurgia de mandíbula pré radioterapia foi um fator de risco associado a ORN (HR = 3,053; 1,356-6,875, p = 0.0070), porém na análise multivariada não houve diferença significativa. Além disso, na análise univariável pacientes com extração dentária pós-RT mostraram associação significativa com o risco de desenvolver ORN (HR = 2,630; IC 95% 1,350–5,125; p = 0,0045), mas em análise multivariada essa diferença não permaneceu significativa. Pacientes com extração dentária pré-RT e cirurgia pré-RT, no estudo de Kubota *et al.* (2021) não mostrou diferença significativa entre os grupos. No estudo de Willaert *et al.* (2019) pacientes com triagem odontológica intra-hospitalar (p = 0,0226) e pacientes com extração dentária pós-RT (HR 3,599; IC 95% 1,506–8,603; p = 0,004) mostraram

um risco maior de desenvolver ORN, entretanto exodontia pré-RT não foi associado significativamente com o risco de desenvolver ORN (HR = 2,012; IC 95% 0,819–4,939; $p = 0,1272$).

Exodontias são frequentemente consideradas no planejamento odontológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço antes da radioterapia para evitar complicações dentárias e ORN. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) a condição dentária dos pacientes antes e após a RT não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ (HR = 1,18; IC 0,66-2,13; $p = 0,58$). Os autores consideraram que um esquema de tratamento odontológico consequente não reduziu significativamente a ocorrência de ORN, entretanto reduziu significativamente o número de pacientes dentados e parcialmente dentados. Com base nos resultados deste estudo, os autores questionam se um esquema de tratamento odontológico mais moderado não será mais aconselhável aos pacientes com risco moderado de desenvolver ORN. Em Willaert *et al.* (2019) paciente edêntulo não foi significativamente associado ao risco de desenvolver ORN ($p = 0,246$).

Através das modernas técnicas de RT, grande parte dos ossos da face podem ser poupados, consequentemente o risco de ORN mandibular tende a diminuir. Quando comparado o grupo tratado com 3D-CRT e o grupo tratado com IMRT, o estudo de Willaert *et al.* (2019) encontrou diferenças estatísticas significativas em quatro fatores de risco para ORN: local do tumor ($p = 0,034$), triagem odontológica intra hospitalar ($p = 0,004$), estado edêntulo ($p = 0,002$) e idade ($p = 0,013$). Sem contar as diferenças entre os grupos, os pacientes que receberam 3D-CRT tenderam a aumentar o risco de desenvolver ORN em comparação com o grupo de pacientes tratados com IMRT (HR = 3,01; IC 95%, 1,00-9,05; $p = 0,05$). Entretanto, após as correções das diferenças dos grupos nenhuma diferença estatisticamente significativa no risco foi observada (HR = 1,685; IC 0,540-5,263; $p = 0,3691$). O estudo de Kubota *et al.* (2021) não mostrou diferença significativa entre o risco de desenvolver ORN e o tipo de técnica RT utilizada (3D-CRT vs. IMRT) ($p = 0,7789$).

Avaliações dosimétricas da mandíbula, na era IMRT para tratamento de HNC, são consideradas em vários estudos. Em Aarup-Kristensen *et al.* (2019) o grupo de pacientes com ORN resultou em níveis de dose mais elevados para volumes mandibulares em comparação com o grupo controle, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para as doses médias entre 30 Gy a 60 Gy. Kubota *et al.* (2021) também observaram diferenças estatisticamente significativa entre

pacientes com e sem ORN mandibular no V30 a V70 (volume relativo de mandíbula exposta para 30 a 70 Gy) e V60 superior a 14% representou um risco significativamente aumentado de desenvolver ORN como parâmetro dosimétrico nos modelos multivariados ($p = 0,0065$). No estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) doses médias e máximas de radiação foram analisadas para o risco de desenvolver ORN e não houve diferença estatisticamente significativa.

Idade e gênero do paciente no desenvolvimento de ORN foi avaliado em três estudos. No estudo de Schweyen *et al.* (2017) o gênero do paciente não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ ($p = 0,80$). Willaert *et al.* (2019) o risco de ORN aumentou com idade (idade +1 ano, HR = 0,95; IC 95% 0,91-1,00; $p = 0,049$), entretanto, o gênero do paciente não diferiu significativamente (0,4987). Kubota *et al.* (2021) assim como Rosenfeld *et al.* (2021) não encontraram correlação entre idade ou sexo e o risco aumentado para desenvolver ORN.

O tabagismo contínuo e o consumo de álcool foram associados com ORN. O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise univariável que tabagismo (HR = 1,69; IC 1,14-12,5; $p = 0,009$) foi significativamente correlacionado ao risco de desenvolver ORN. No estudo de Rosenfeld *et al.* (2021) tabagismo foi analisado para o risco de desenvolver ORN e não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,828$). Willaert *et al.* (2019) pacientes com uso contínuo de álcool (HR = 4,30; 95% CI 1,00–18,41; $p = 0,049$) foram significativamente maiores para o risco de desenvolver ORN, embora, pacientes fumantes não foram significativamente associados ao risco de desenvolver ORN (HR = 1,744; 95% CI 0,407–7,468; $p = 0,4533$). Em Kubota *et al.* (2021) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise univariada para o risco de desenvolver ORN na mandíbula para histórico de tabagismo e ingestão de álcool ($p = 0,3336$ e $0,9178$), respectivamente.

A quimioterapia concomitante a RT oferece melhoria no controle local e sobrevida geral, contudo não está claro se quimioterapia concomitante aumenta o risco de desenvolver ORN. Apenas um estudo, Kubota *et al.* (2021) mostrou diferença significativa marginal entre o risco de desenvolver ORN e o uso de quimioterapia concomitante ($p = 0,051$). No estudo de Schweyen *et al.* (2017) e Willaert *et al.* (2019) quimioterapia concomitante não diferiu estatisticamente entre os grupos ORN⁻ e ORN⁺ (HR = 1,18; IC 0,66-2,13; $p = 0,58$) e (HR = 0,585; IC 0,213-1,605; $p = 0,2983$), respectivamente. O estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) mostrou na análise

univariável que cisplatina (HR = 0,97; IC 0,53-1,75; p = 0,91) não foi significativamente associada ao risco de desenvolver ORN.

O estágio do tumor não foi significativamente associado ao risco de desenvolver ORN nos estudos de: Aarup-Kristensen *et al.* (2019), Willaert *et al.* (2019), Kubota *et al.* (2021) e Rosenfeld *et al.* (2021), (HR = 1,12; IC 0,87-1,45; p= 0,37), (HR = 0.898; IC 0,366-2,206; p = 0,8149), (HR = 0,937; IC 0,497-1,768; p= 0,8410) e (p = 0,633), respectivamente.

Rosenfeld *et al.* (2021) avaliaram o estado diabético e a pontuação ASA dos pacientes. A diferença entre grupos ORN⁻ e ORN⁺ não foi estatisticamente significativa, (p = 0,43 e p = 0,48), respectivamente.

Nos seis estudos incluídos, os autores declararam que não houve conflito de interesse nas pesquisas. Apenas em um estudo, os autores declararam recebimento de financiamento através de bolsa de estudo, Aarup-Kristensen *et al.* (2019). Os seis estudos incluídos relataram aprovação dos protocolos de pesquisa pelo comitê de ética local. No estudo de Aarup-Kristensen *et al.* (2019) a permissão para registrar e manipular dados foi concedida pela Agência de Proteção de Dados Dinamarquesa e pela Autoridade Dinamarquesa para a Segurança do Paciente. Dois estudos, Schweyen *et al.* (2017) e Willaert *et al.* (2019) declararam que os estudos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque sobre Princípios Éticos para Pesquisa Médica. Os dados para as análises do estudo de Hosni *et al.* (2021) foram fornecidos pela própria instituição, que mantém atualizado sistema prospectivo no ponto de atendimento. No estudo de Kubota *et al.* (2021) os pacientes tratados consentiram com o uso anônimo de seus dados para fins de pesquisa. Nos estudos de Schweyen *et al.* (2017) e Rosenfeld *et al.* (2021) o consentimento do paciente foi dispensado devido à natureza retrospectiva do estudo, desde que todas as informações pessoais sejam totalmente anônimas. No estudo de Willaert *et al.* (2019) o consentimento do paciente não foi requerido.

4. CONCLUSÃO

ORN da mandíbula é uma complicação oral grave para pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT. O fator de risco para o desenvolvimento do ORN está relacionado principalmente à localização do tumor. Os resultados deste estudo revisional estão de acordo com a tendência de diminuir o risco de ORN após tratamento com técnicas modernas de RT. O acompanhamento de longo prazo de

pacientes que recebem RT cabeça e pescoço é essencial para prevenir a ocorrência de ORN.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior - Brasil (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) pela ajuda.

REFERÊNCIAS

- AARUP-KRISTENSEN, S. *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. **Acta Oncol**, v.58, n.10, p. 1373-1377, Oct 2019.
- CHRCANOVIC, B.R.; REHER, PR.; SOUZA, A.A.; HARRIS, M. Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 1. **Oral Maxillofacial Surg**, v. 14, n.1 p. 316, 2010.
- DEKKER, H. *et al.* The irradiated human mandible: A quantitative study on bone vascularity. **Oral Oncology**, v. 87, p. 126-130, 2018.
- DELANIAN, S.; LEFAIX, J.L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119-31, 2004.
- HOSNI, A. *et al.* Non-operative management for oral cavity carcinoma: Definitive radiation therapy as a potential alternative treatment approach. **Radiother Oncol**, v. 15, p. 70-75, Jan 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa / 2020 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 06 de julho de 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Manual de bases técnicas da oncologia – SAI/SUS**. Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus>. Acesso em: 23 de maio de 2022.
- KUBOTA, H. *et al.* Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cellcarcinoma. **Radiat Oncol**, v. 16, n. 1, p. 1, Jan 2021.
- PUBMED. **History and search details**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 12 de novembro de 2021.

ROSENFELD, E. *et al.* Is the Risk to Develop Osteoradionecrosis of the Jaws Following IMRT for Head and Neck Cancer Related to Co-Factors? **Medicina**, v. 57, n. 5, p. 468, May 2021.

SCHWEYEN, R. *et al.* The influence of dental treatment on the development of osteoradionecrosis after radiotherapy by modern irradiation techniques. **Clin Oral Investig**, v. 21, n.8, p. 2499-2508, Nov 2017.

STONE, P. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Nurs Res**, v. 15, n. 3, p. 197-198, 2002.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, edição 3, p. 209-249, 2021.

WILLAERT, R. *et al.* Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. **Int J Oral Max**, v. 48, n. 11, p. 1387-1393, Nov 2019.

ANEXO F - Avaliação de danos em glândulas salivares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço por IMRT: uma revisão de literatura

Artigo científico submetido ao evento VI SENCIR – Semana Nacional de engenharia Nuclear e da Energia e Ciências da Radiações. Título: Avaliação de danos em glândulas salivares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço por IMRT: uma revisão de literatura. Data de submissão: 28/09/2022. Data do evento: 8 a 10 de novembro de 2022.

AValiação DE DANOS EM GLândULAS SALIVARES DE PACIENTES COM CâNCER DE CABEÇA E PESCOÇO POR IMRT: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria Cândida D. P. Oliveira¹, Danilo V. Costa², Caio Fernando T. Portela¹, Tarcísio P. R. de Campos¹, Arno H. de Oliveira¹

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG

²Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Rua Dom José Gaspar, 500, Coração Eucarístico, Belo Horizonte, MG
bia.dpacheco@hotmail.com

Palavras-Chave: Câncer de cabeça e pescoço, Glândula salivar, Radioterapia de intensidade modulada

RESUMO

A radioterapia é uma forma de tratamento para eliminar tumores malignos e inibir o seu crescimento utilizando técnicas com irradiações cada vez mais colimadas. A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) tem sido a modalidade radioterápica de maior escolha para o tratamento de pacientes oncológicos com câncer de cabeça e pescoço (CCP). Os efeitos colaterais significativos para o tratamento de cabeça e pescoço, ainda são inevitáveis devido à proximidade dos órgãos de risco ao volume alvo, uma vez que as glândulas salivares estão localizadas próximas é inevitável que sejam expostas a radiação. Este estudo tem como objetivo avaliar os danos causados pela irradiação às glândulas salivares em pacientes com CCP submetidos à IMRT. A metodologia aplicada para o desenvolvimento consistiu em uma busca eletrônica realizada na base de dados MEDLINE para identificar estudos relevantes publicados nos últimos cinco anos (2017-2022). A estratégia de busca resultou em 17 documentos científicos relacionados aos seguintes termos MeSH: neoplasias de cabeça e pescoço, glândula salivar e radioterapia modulada por intensidade. Com base nesta amostra, após critérios de seleção pré-determinados, cinco estudos foram selecionados e revisados, avaliando um total de 513 pacientes. Dois estudos selecionados relataram que a proteção abrangente das glândulas salivares reduziu a xerostomia, sem comprometer o controle locorregional. Entre os estudos selecionados, determinou-se que o exame de ressonância magnética ponderada em difusão dinâmica (DW-MRI) com estimulação gustativa é potencialmente útil como método de avaliação para a função das glândulas salivares e que o encolhimento volumétrico da glândula submandibular persistiu após a radioterapia. Concluiu-se que a redução da função da glândula salivar ainda é um efeito colateral comum, mesmo em tempos de IMRT, entretanto restringir as doses médias para serem as mais baixas possíveis melhora significativamente a xerostomia.

1. INTRODUÇÃO

As glândulas salivares pertencem ao grupo de tecidos que mantêm uma resposta aguda à radiação, em contraste com o fato de que as células excretoras nas glândulas salivares têm uma renovação lenta. Embora a composição celular da glândula submandibular e da glândula parótida sejam diferentes, a radiosensibilidade de ambas é comparável. Achados indicam que dois mecanismos separados causam disfunção das glândulas salivares após a irradiação: i) primeiro, defeitos no funcionamento celular devido ao dano seletivo da membrana; ii) posteriormente, devido à redução da população de células acinares com habilidade adequada, em decorrência da morte celular de células progenitoras e danos ao ambiente celular [1].

A disfunção da glândula salivar é um termo "guarda-chuva" para a presença de xerostomia (sensação subjetiva de secura) ou hipofunção da glândula salivar (redução na produção de saliva), considerada um efeito colateral previsível da radioterapia na região da cabeça e do pescoço, e está associado a um comprometimento significativo da qualidade de vida do paciente [2]. A avaliação da disfunção salivar é relativamente subjetiva, a menos que um registro de base individual do fluxo salivar tenha sido estabelecido. Cerca de 30% da população relata algum grau de boca seca, o que indica que não é uma queixa infrequente do paciente. A disfunção da glândula salivar provoca dois efeitos relacionados à cavidade oral: reduz a preparação de alimentos para digestão e paladar e aumenta a suscetibilidade das estruturas orais a doenças [3].

A radioterapia é o tratamento de câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do corpo humano, a duração total e o intervalo entre as frações podem variar de acordo com a técnica utilizada, a finalidade do tratamento e o regime de radioterapia. A dose diária pode variar de 1.8 a 2.0 Gy/dia para fracionamento convencional e de 2.0 a 4.0 Gy/dia em regime de hipofracionamento. O tempo médio de tratamento é de 4 a 5 semanas, sendo possível utilizar outros regimes de fracionamento [4]. A radioterapia de intensidade modulada (em inglês IMRT – Intensity Modulated Radiation Techniques) refere-se a uma técnica de conformação da dose ao volume alvo que visa maximizar a radioproteção dos tecidos circunvizinhos. Para isso, é utilizado um conjunto de campos multidirecionais, ou até mesmo em um arco contínuo, cujas intensidades e dimensões são planejadas para minimizar a dose nos tecidos sadios, sem comprometer a entrega da dose prescrita no volume alvo [5]. Atualmente, a IMRT é indicada principalmente para o tratamento de tumores de próstata, de cabeça, de pescoço, tumores ginecológicos, gastrointestinais e tumores do sistema nervoso central [6].

Este artigo se baseia em uma revisão de literatura para responder à seguinte questão clínica: “a IMRT é efetiva para reduzir a disfunção da glândula salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço?”. Apesar dos avanços tecnológicos, a xerostomia ainda é uma complicação séria e tem grande impacto na qualidade de vida do paciente. As alterações das glândulas salivares em pacientes irradiados foram avaliadas em três aspectos principais: i) taxa de fluxo salivar, ii) volume glandular e iii) medidas de resultados relatados pelos pacientes (PROMs).

2. METODOLOGIA

Para elaboração deste artigo revisional foi empregado a estratégia PICO [7], que permite estruturar uma pergunta específica com o foco de inclusão apropriado. Os elementos PICO relacionados foram os seguintes: P – População (pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço); I – Intervenção (IMRT); C – Comparador (não aplicado); O – Outcome (disfunção de glandular salivar).

2.1. Base de dados e estratégia de busca

Foi realizada a busca eletrônica, em 13 de abril de 2022, na base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), sem restrição de idioma, para recuperar os estudos relevantes publicados nos últimos cinco anos. Os termos MeSH utilizados no construtor de pesquisa avançada Pubmed foram: head and neck neoplasms, salivary glands e intensity-modulated radiotherapy. Conforme descrito na Tab. 1.

Tab. 1. Detalhamento da pesquisa.

	Termo MeSH	Consulta	Resultado
#1	Head and neck neoplasms	"head and neck neoplasms"[All Fields]	61.406
#2	Salivary glands	"salivary glands"[All Fields]	31.729
#3	Intensity-modulated radiotherapy	"intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]	12.307
#4	#1 and #2	"head and neck neoplasms"[All Fields] AND "salivary glands"[All Fields]	926
#5	#4 and #3	"head and neck neoplasms"[All Fields] AND "salivary glands"[All Fields] AND "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields]	61
#6	#5 and filter in the last 5 years	"head and neck neoplasms"[All Fields] AND "salivary glands"[All Fields] AND "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields] AND (y-5[Filter])	17

2.2. Seleção e inclusão dos estudos

Foram incluídos estudos observacionais em seres humanos com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento por IMRT isolada ou associada a quimioterapia, e que avaliaram às glândulas salivares. O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor e incluiu, em um primeiro momento, a análise dos títulos e resumos dos 17 estudos recuperados pela estratégia de busca, em seguida, foi realizada a leitura completa dos 10 estudos selecionados. Após a avaliação do texto completo, segundo os critérios de exclusão, uma amostra final de cinco estudos foi obtida.

3. RESULTADOS

Um total de cinco estudos foram incluídos nesta revisão. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, todos os estudos selecionados são prospectivos. O período de inscrição dos participantes ocorreu entre setembro de 2011 e novembro de 2018, porém, dois estudos, Hawkins *et al.*, 2018 [8] e Sim *et al.*, 2018 [9], não informaram qual foi o período de inscrição. O total de participantes analisados foi de 513 pacientes, com variação de idade de 11 a 91 anos. Os participantes eram predominantemente do gênero masculino (n= 407), correspondendo a 79,34% da amostra.

Em Hawkins *et al.*, 2018 [8], a relação entre os escores relatados em questionário e as doses médias na glândula parótida bilateral (GPb), na glândula submandibular contralateral (GSMc) e nas glândulas da cavidade oral (CO) foram avaliados. O estudo incluiu o maior número de participantes, 252 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, irradiados no pescoço bilateralmente. Este estudo não relatou onde a pesquisa foi realizada, embora a origem das

instituições envolvidas seja americana e chinesa. Dos cinco estudos incluídos, houve predomínio de instituições de origem asiática, dos quais, três estudos são de origem exclusivamente asiática, um estudo de origem norte americana e asiática, e um estudo de origem sul-americana.

Em Sim *et al.*, 2018 [9], as mudanças ocorridas no status de xerostomia, na característica salivar e no volume das glândulas parótidas e submandibulares foram avaliadas. Foram incluídos 24 pacientes com carcinoma nasofaríngeo, encaminhados do National Cancer Center Singapore para o National Dental Center Singapore. Entre os estudos incluídos, este apresentou o menor número de participantes.

Teng *et al.*, 2019 [10], analisaram os efeitos da proteção abrangente de glândulas parótidas bilaterais (GPb), glândula submandibular contralateral (GSMc) e glândulas salivares acessórias na cavidade oral (CO) por IMRT com técnica de tomoterapia helicoidal. Foram incluídos 175 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recrutados no Departamento de Radioterapia do General Hospital of the Chinese People's Liberation Army. As glândulas salivares (GPb, cGSM e CO) foram analisadas, por Teng *et al.*, 2019 [10], e, por Hawkins *et al.*, 2018 [8].

O estudo de Shi *et al.*, 2019 [11], utilizou exame de ressonância magnética ponderada em difusão dinâmica (em inglês Diffusion-weighted imaging, DW-MRI) para avaliar a função das glândulas salivares parótida, submandibular e sublingual após a IMRT. Foram incluídos 30 pacientes com carcinoma nasofaríngeo diagnosticados e tratados no Department Radiotherapy the Second Affiliated Hospital of Soochow University, China. Sim *et al.*, 2018 [9], utilizou imagem de TC para avaliar o volume das glândulas salivares, enquanto Shi *et al.*, 2019 [11], utilizou DW-MRI para avaliar a função das glândulas salivares.

Em Oba *et al.*, 2021 [12], os efeitos colaterais agudos (mucosite e xerostomia) que envolvem a cavidade oral, as condições gerais de saúde e a qualidade de vida do paciente foram avaliados. Foram incluídos 32 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto – USP, Brasil. Comparando com os estudos incluídos, Oba *et al.*, 2021 [12], foi o único estudo que não analisou os pacientes no período após o tratamento, enquanto Hawkins *et al.*, 2018 [8], foi o único estudo que não forneceu dados anterior à radioterapia.

A duração das pesquisas e o intervalo das avaliações nos pacientes variou bastante entre os estudos. Em Hawkins *et al.*, 2018 [8], os pacientes preencheram questionário sobre xerostomia nas consultas de acompanhamento com 01, 03, 06, 12, 18, 24, 48 e 60 meses. Em Sim *et al.*, 2018 [9], todos os participantes realizaram TC de diagnóstico para avaliar a resposta, realizada com 3 meses e dois anos após a radioterapia. Além disso, a avaliação realizada pelo clínico e a relatada pelo participante foi determinada antes do tratamento, no meio do tratamento, 02 semanas após o tratamento, 03 meses após o tratamento 24 meses após o tratamento. No estudo de Teng *et al.*, 2019 [10], por meio do questionário de xerostomia, a xerostomia foi avaliada antes do início e aos 01, 03, 06, 12 e 18 meses ao fim do tratamento. Em Shi *et al.*, 2019 [11], os três pares de glândulas salivares foram submetidos a DWI, antes e tardiamente após a radioterapia, em repouso e após a estimulação com suco de limão. Em Oba *et al.*, 2021 [12], as

medidas foram coletadas semanalmente por meio de protocolos e questionários padronizados, imediatamente antes do início até a última semana do tratamento radioterápico.

3.1. Avaliação da taxa de fluxo salivar

A taxa de fluxo salivar é considerada um indicador de xerostomia para pacientes em tratamento radioterápico em câncer de cabeça e pescoço. A faixa aceitável de fluxo normal para saliva não estimulada é acima de 0,1 mL/min, considerando que para a saliva estimulada, o volume mínimo aceitável aumenta para 0,2 mL/min [3]. Em média, a taxa de fluxo não estimulado é de 0,3 mL/min, enquanto, no máximo, a taxa de fluxo estimulada é 7 mL/min [13].

Todos os participantes foram orientados a não comer ou beber por uma hora antes da coleta da saliva. Para a coleta da saliva estimulada é necessária a estimulação com ácido ou goma de mascar, dos três estudos que avaliaram a saliva estimulada, cada estudo utilizou uma maneira diferente. Em Sim *et al.*, 2018 [9], os pacientes mastigaram cera, no estudo de Teng *et al.*, 2019 [10], os pacientes usaram solução de ácido cítrico a 2%, e no estudo de Shi *et al.*, 2019 [11], os participantes usaram suco de limão. O horário em que foi realizada a coleta de saliva não foi mencionado em nenhum dos estudos. O tempo de coleta variou entre 05 e 15 minutos.

Sim *et al.*, 2018 [9], observaram que, dois anos após o tratamento, as taxas de fluxo salivar tanto em repouso quanto estimulado e o pH da saliva em repouso permaneceram significativamente baixos, e os escores de xerostomia permaneceram significativamente mais altos em comparação com os níveis pré-tratamento. Considerando esses resultados, os autores sugerem que os participantes do estudo ainda estavam em risco de doenças bucais relacionadas a hipossalivação. No entanto, resultados contrários são relatados no estudo de Teng *et al.*, 2019 [10], as taxas de fluxo de saliva estimulada e não estimulada foram restauradas para 69,5% a 77,4% da linha de base em 12 meses e 81,5% a 91,7% em 18 meses, respectivamente. Com base nos resultados do estudo, os autores concluíram que a xerostomia relatada pelo paciente diminuiu significativamente quando o limiar de dose média foi mantido abaixo de 29,12 Gy, 29,29 Gy, 31,4 Gy para GPb, GSMc, CO, respectivamente.

Oba *et al.*, 2021 [12], para a variável taxa de fluxo salivar total não estimulado, constatou correlação positiva com cinco domínios avaliados no UW_QOL e com a qualidade de vida geral. Os autores consideraram que o dano glandular ou nervoso devido à cirurgia (67% dos pacientes foram operados) pode ter sido responsável pelo valor mais baixo para fluxo salivar encontrado no estudo. Embora não tenha sido objetivo do estudo, os autores testaram a correlação entre taxa de fluxo salivar e tipo de tratamento e encontraram correlação positiva significativa entre taxa de fluxo salivar e cirurgia.

3.2. Avaliação do volume da glândula salivar

Os volumes totais das glândulas foram calculados como a soma dos respectivos volumes das glândulas direita e esquerda, no estudo de Sim *et al.*, 2018 [9], para tanto, todos os participantes fizeram tomografia computadorizada de diagnóstico, as imagens digitais resultantes foram importadas para o mesmo sistema de planejamento de tratamento, e as glândulas salivares foram re-contornadas e o volume medido. As doses médias dos volumes contornados foram

registradas a partir dos histogramas de volume de dose no plano de tratamento aprovado. A dose média de radiação GP e GSM foi derivada da média das respectivas doses médias das glândulas direita e esquerda. Os coeficientes de difusão aparente das glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais foram calculados no estudo de Shi *et al.*, 2019 [11], por meio de ressonância magnética ponderada por difusão, o qual permite a representação da difusão molecular causada pelo movimento browniano em tecidos biológicos, posto que a difusão da molécula de água leva à atenuação do sinal e pode ser quantificado como coeficiente de difusão aparente.

Os efeitos nos volumes totais da GP e GSM, no estudo de Sim *et al.*, 2018 [9], foram significativos e permaneceram assim por dois anos após a conclusão da radioterapia. Aos 2 anos após o tratamento radioterápico, a GP apresentou recuperação volumétrica parcial, porém GSM continuou a apresentar retração volumétrica, em 2 anos, e foi reduzida para metade do seu volume original. Os autores relatam que esse fato pode ser explicado pela alta dose de radiação recebida pelo GSM, pois os valores relatados na literatura para a recuperação da função da GSM, ao longo do tempo, foram muito inferiores aos 65 Gy recebidos.

A avaliação das glândulas salivares no estudo de Shi *et al.*, 2019 [11], mostrou que os coeficientes de difusão aparente das glândulas salivares aumentaram após a radioterapia, tanto em repouso quanto no estado estimulado, e correlacionaram-se com os escores taxa de fluxo salivar e questionário para xerostomia. Os autores consideram o resultado da estimulação com suco de limão um achado importante, pois observou-se um aumento inicial constante até o pico durante o primeiro exame de DWI (30 segundos) e posterior diminuição dos coeficientes de difusão aparente em todas as glândulas antes e após a radioterapia, sugerindo uma capacidade persistente das células acinares para produzir saliva após estimulação com suco de limão.

3.3. Medidas de resultados relatado pelo paciente (PROMs)

Como a xerostomia é principalmente um sintoma, o autorrelato do paciente pode ser significativo na avaliação de sua gravidade, medidas autorreferidas pelo paciente devem ser usadas sempre que a avaliação da xerostomia for um objetivo importante do estudo [14]. O uso de questionário autorreferido, seja para avaliar a gravidade da xerostomia e / ou avaliar a qualidade de vida dos pacientes, foi utilizado em todos os estudos.

Em Hawkins *et al.*, 2018 [8] e Sim *et al.*, 2018 [9], os pacientes responderam ao questionário de xerostomia, validado no estudo de Eisbruch *et al.*, 2001 [15]. Em Shi *et al.*, 2019 [11], os participantes responderam ao questionário de xerostomia estabelecido pela Universidade de Michigan nos Estados Unidos [14]. Os pacientes classificaram cada sintoma em uma escala de Likert ordinal de 11 pontos de 0 a 10, na qual os maiores escores indicam maior secura ou desconforto devido ao ressecamento, composto por oito questões igualmente divididas em: quatro itens perguntando sobre a secura ao comer ou falar, e quatro itens sobre secura quando não está comendo ou mastigando.

Em Hawkins *et al.*, 2018 [8], os pacientes também responderam questionário sobre qualidade de vida de cabeça e pescoço (HNQOL) composto por vários domínios: alimentação comunicação, emoção, dor, satisfação e incômodo geral, que foi descrito, anteriormente, por

Terrell *et al.*, 1997 [16]. Este foi o único estudo que utilizou dois tipos diferentes de questionários autorreferidos, um para avaliar o grau de xerostomia e outro para avaliar o escore de qualidade de vida que reflete o impacto dos efeitos colaterais induzidos pela radiação. Em Sim *et al.*, 2018 [9], o escore de xerostomia avaliado pelo clínico foi determinado usando os critérios de pontuação de morbidade por radiação do Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for the Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC).

Em Teng *et al.*, 2019 [10], a xerostomia foi investigada com base no questionário autorreferido, validado por Amosson *et al.*, 2003 [17], composto por 10 questões, cada questão dividida em quatro graus (“não”, “leve”, “moderado” e “grave”) de acordo com o nível de secura oral. Em Oba *et al.*, 2021 [12], a qualidade de vida dos pacientes, foi avaliada por meio do questionário proposto pela University of Washington Quality of Life (UW-QOL), version 4, descrito em Pugh *et al.*, 2017 [18], os domínios avaliados são divididos nas dimensões físico-funcional (aparência, mastigação, deglutição, fala, paladar e saliva) e socioemocional (dor, atividade, recreação, humor, ombro e ansiedade).

Achados da análise multivariada, em Teng *et al.*, 2019 [10], mostraram que a dose média de CO, dose média de GSMc, idade e estágio do tumor foram importantes preditores de xerostomia relatada pelo paciente. A secura da boca foi restaurada mais lentamente com o aumento da idade, enquanto em pacientes jovens a xerostomia foi restaurada quase ao nível normal dentro de 01 ano. Uma interação significativa entre dose e tempo foi observada no estudo de Hawkins *et al.*, 2018 [8], com o efeito da dose na xerostomia aumentando ao longo do tempo. A dose média mais baixa para cada estrutura salivar foi associada a pontuações de soma do questionário de xerostomia mais baixas (melhores) em cada ponto de tempo no acompanhamento. As pontuações da soma do questionário de xerostomia em cada grupo de dose melhoraram continuamente durante os 18 meses iniciais após a conclusão do tratamento e depois estabilizaram. Além disso, os resultados indicam uma correlação entre a dose de GP e xerostomia, e mostram que as taxas mais baixas de xerostomia relatada pelo paciente foram alcançadas quando a dose média para as GPb foi < 26 Gy. A dose média de CO foi moderadamente correlacionada com as doses médias de GPb ($p < 0,001$) e GSMc ($p < 0,001$), e as duas últimas correlacionaram moderadamente entre si ($p < 0,001$). Além do mais, a dose média de CO correlacionou-se moderadamente com o estágio geral do tumor, assim como as doses médias de CO, GSMc e GPb com estágio N.

A proximidade das glândulas salivares maiores aos linfonodos no pescoço limita a capacidade de redução da dose média em radioterapia, principalmente, para a glândula submandibular [19]. A relação entre a proteção abrangente das glândulas salivares e o risco de recorrência locorregional, quando avaliada no estudo de Hawkins *et al.*, 2018 [8], concluiu que a restrição de dose para a GSMc de ≤ 39 Gy não aumenta o risco de falha no pescoço contralateral. Resultado corroborado no estudo de Teng *et al.*, 2019 [10], ao avaliar a taxa de recorrência locorregional, constatou que a proteção abrangente das glândulas salivares reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de xerostomia grave, sem comprometer o controle locorregional.

4. CONCLUSÃO

A função das glândulas salivares dos pacientes irradiados se deteriorou com a radioterapia, porém com o passar do tempo, quando a dose de limiar de dose média glandular foi mantida otimizada baixa, estudos indicam recuperação parcial das glândulas salivares, sugerindo que a redução das doses médias para essas estruturas reduz o risco de xerostomia e melhora a qualidade de vida. Se a redução da xerostomia e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes são os principais resultados de interesse, então a IMRT é o tratamento recomendado para todos os cânceres primários de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidade oral. Além disso, a IMRT para pacientes com câncer de cabeça e pescoço resultou em excelente controle locorregional quando as doses médias nas estruturas glandulares foram restritas para serem as mais baixas possíveis no planejamento do tratamento. Atualmente, estudos longitudinais e ensaios clínicos em humanos, com acompanhamento de longo prazo, sobre a recuperação da glândula salivar danificadas pela radiação, em nível celular e molecular, são abordagens promissoras e necessárias para o tratamento, em potencial, da disfunção das glândulas salivares.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior - Brasil (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) pelo apoio. A autora agradece, com gratidão, ao Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG) pelo afastamento concedido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A. W. Konings *et al.*, On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 62, N. 4, pp. 1187–1194 (2005).
- [2] P. Riley *et al.*, Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017*, Issue 7. Art. No.: CDO12744. DOI: 10.1002/14651858.CDO12744 (2017).
- [3] S. P. Humphrey and R. T. Williamson, A review of saliva: normal composition, flow, and function, *J Prosthet Dent*, Vol.85, pp. 162–9 (2001).
- [4] Instituto Nacional de Câncer, “Manual de bases técnicas da oncologia – SAI/SUS”, Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI, Brasil (2021).
- [5] R. G. Leão Júnior, Avaliação das perturbações físicas de feixes de raios X em pequenos campos estáticos: Uma abordagem teórica pelo método de Monte Carlo, Tese, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (2018).
- [6] F. M. Khan and J. P. Gibbons, *The Physics of Radiation Therapy*, 5ª ed., Philadelphia, Wolters Kluwer Health (2014).
- [7] P. Stone, Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Nurs Res*, Vol. 15, N. 3, pp. 197-198 (2002).
- [8] P. G. Hawkins *et al.*, Sparing all salivary glands with IMRT for head and neck cancer: Longitudinal study of patient-reported xerostomia and head-and-neck quality of life, *Radiother Oncol*, Vol. 126, N. 1, pp. 68-74 (Jan 2018).

- [9] C. Sim *et al.*, Xerostomia, salivary characteristics and gland volumes following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a two-year follow up, *Aust Dent J*, Vol. 63, N. 2, pp. 217-223 (Jun 2018).
- [10] F. Teng *et al.*, Reducing Xerostomia by Comprehensive Protection of Salivary Glands in Intensity-Modulated Radiation Therapy with Helical Tomotherapy Technique for Head-and-Neck Cancer Patients: A Prospective Observational Study, *Biomed Res Int*, Vol. 2019, pp. 2401743, (Jul 2019).
- [11] D. Shi *et al.*, Salivary gland function in nasopharyngeal carcinoma before and late after intensity-modulated radiotherapy evaluated by dynamic diffusion-weighted MR imaging with gustatory stimulation, *BMC Oral Health*, Vol. 19, N. 1, pp. 288 (Dec 2019).
- [12] M. K. Oba *et al.*, Evaluation of the correlation between side effects to oral mucosa, salivary glands, and general health status with quality of life during intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer, *Support Care Cancer*, Vol. 29, N. 1, pp. 127-134 (Jan 2021).
- [13] W. M. Edgar, Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting, *Br Dent J*, Vol. 169, pp. 96-8 (1990).
- [14] A. Meirovitz *et al.*, Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of headand- neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 66, pp. 445–53 (2006).
- [15] A. Eisbruch, Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer, *Int J Rad Oncol Biol Phys*, Vol. 50, pp. 695–704 (2001).
- [16] J. E. Terrell *et al.*, Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol. 123, pp. 1125–32 (1997).
- [17] C. M. Amosson *et al.*, Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique, *Int J Rad Oncol Biol Phys*, Vol. 56, pp. 136-144 (2003).
- [18] S. L. Pugh *et al.*, Exploratory factor analysis of NRG Oncology’s University of Washington Quality of Life Questionnaire—RTOG modification, *J Pain Symp Manage*, Vol. 53, pp. 139–145 (2017).
- [19] R. A. Scrimger *et al.*, Combination of submandibular salivary gland transfer and intensity-modulated radiotherapy to reduce dryness of mouth (xerostomia) in patients with head and neck cancer, *Head Neck*, Vol. 40, N. 11, pp. 2353-2361. (Nov 2018).

**ANEXO G – Sobrevivência de implantes dentários em pacientes com câncer de cabeça e
pescoço irradiados: revisão de literatura**

Artigo científico publicado no *Brazilian Journal of Health Review*. O artigo pode ser encontrado ao acessar o link:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69675>
Data da submissão: 12/04/2024. Data do aceite: 01/05/2024.

SOBREVIVÊNCIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO IRRADIADOS: REVISÃO DE LITERATURA

SURVIVAL OF DENTAL IMPLANTS IN PATIENTS WITH IRRADIATED HEAD AND NECK CANCER: LITERATURE REVIEW

SUPERVIVENCIA DE LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO IRRADIADO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

DOI:10.34119/bjhrvXnX-

Submitted: Jan 15th, 2024

Approved: Feb 21st, 2024

Maria Cândida Dourado Pacheco¹

Mestra em Odontologia, área de concentração Implantodontia
Departamento de Engenharia, Escola de Engenharia, UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: bia.dpacheco@hotmail.com

Caio Fernando Teixeira Portela¹

Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares, área de concentração Ciências das Radiações
Departamento de Engenharia, Escola de Engenharia, UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: caiofernando_fisica@yahoo.com.br

Lara Cancellata de Arantes²

Mestranda em Odontologia, área de concentração em Endodontia
Faculdade de Odontologia, Escola de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: laracancellata1@gmail.com

Alexandre Henrique dos Reis Prado²

Mestrado em Odontologia, área de concentração em Endodontia
Faculdade de Odontologia, Escola de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: alexandreprado.cba@gmail.com

Tarcísio Passos Ribeiro Campos¹

Doutorado em Engenharia Nuclear pela University of Illinois at Urbana Chamapaign, área de Engenharia Nuclear
Departamento de Engenharia, Escola de Engenharia, UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: campos@nuclear.ufmg.br

Arno Heeren de Oliveira¹

Doutorado em Genie Atomique pelo Institut National et Polytechnique de Grenoble, área de Concentração em Dosimetria de Nêutrons
Departamento de Engenharia, Escola de Engenharia, UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: heeren@nuclear.ufmg.br

RESUMO

A radioterapia desempenha um importante papel no tratamento da maioria das pessoas com câncer de cabeça e pescoço e, conseqüentemente, alterações no tecido saudável do entorno são inevitáveis, tendo sido considerada uma contraindicação para a reabilitação de pacientes com implantes dentários. No entanto, ao longo dos anos, a instalação de implantes em pacientes irradiados tem se estabelecido como uma opção de tratamento valiosa, usada com relativo sucesso. O objetivo desta revisão de literatura foi avaliar o efeito da radioterapia na sobrevida de implantes dentários osseointegrados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e avaliar variáveis associadas. A metodologia envolveu uma busca eletrônica na base de dados embase, sem restrição de idioma, para identificar estudos relevantes publicados nos últimos 5 anos. Foram identificados 333 artigos, incluindo 4 estudos retrospectivos que avaliaram 1.048 implantes em 228 participantes. Nenhuma diferença significativa foi observada na taxa de sobrevivência entre implantes instalados em osso irradiado e não irradiado, apoiado por três estudos. Implantes instalados na maxila e em osso enxertado apresentaram menores taxas de sobrevivência. Conclui-se que a sobrevivência do implante não foi influenciada pela radioterapia na maioria dos estudos, e que a maxila e osso enxertado influenciaram a sobrevida do implante. Novos estudos clínicos prospectivos são necessários.

Palavras-chave: Radioterapia. Câncer de cabeça e pescoço. Implantes dentais.

ABSTRACT

Radiotherapy plays an important role in the treatment of most people with head and neck cancer and, consequently, changes in the healthy surrounding tissue are inevitable, and it has been considered a contraindication for the rehabilitation of patients with dental implants. However, over the years, implant placement in irradiated patients has established itself as a valuable treatment option that has been used with relative success. The aim of this literature review was to evaluate the effect of radiotherapy on the survival of osseointegrated dental implants in patients with head and neck cancer and to evaluate associated variables. The methodology involved an electronic search in the embase database, without language restrictions, to identify relevant studies published in the last 5 years. A total of 333 articles were identified, including 4 retrospective studies evaluating 1,048 implants in 228 participants. No significant difference was observed in the survival rate between implants installed in irradiated and non-irradiated bone, supported by three studies. Implants installed in the maxilla and grafted bone showed lower survival rates. It is concluded that implant survival was not influenced by radiotherapy in most studies, and that the maxilla and grafted bone influenced implant survival. Further prospective clinical studies are needed.

Keywords: Radiotherapy. Head and neck cancer. Dental implants.

RESUMEN

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento de la mayoría de las personas con cáncer de cabeza y cuello y, en consecuencia, los cambios en el tejido sano circundante son inevitables, y se ha considerado una contraindicación para la rehabilitación de pacientes con implantes dentales. Sin embargo, a lo largo de los años, la colocación de implantes en pacientes irradiados se ha consolidado como una valiosa opción de tratamiento que se ha utilizado con relativo éxito. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue evaluar el efecto de la radioterapia

sobre la supervivencia de los implantes dentales osteointegrados en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y evaluar las variables asociadas. La metodología implicó una búsqueda electrónica en la base de datos embase, sin restricciones de idioma, para identificar estudios relevantes publicados en los últimos 5 años. Se identificaron un total de 333 artículos, incluidos 4 estudios retrospectivos que evaluaron 1.048 implantes en 228 participantes. No se observaron diferencias significativas en la tasa de supervivencia entre los implantes instalados en hueso irradiado y no irradiado, lo que fue respaldado por tres estudios. Los implantes instalados en el maxilar superior y el hueso injertado mostraron menores tasas de supervivencia. Se concluye que la supervivencia del implante no fue influenciada por la radioterapia en la mayoría de los estudios, y que el maxilar y el hueso injertado influyeron en la supervivencia del implante. Se necesitan más estudios clínicos prospectivos.

Palabras clave: Radioterapia. Cáncer de cabeza y cuello. Implantes dentales.

1 INTRODUÇÃO

A previsão do Instituto Nacional do Câncer para o Brasil indica 10,9 mil novos casos de câncer de cavidade oral em pacientes do sexo masculino e 4,2 mil em pacientes do sexo feminino, estimativa para o triênio 2023 a 2025. Os fatores de risco conhecidos mais comuns incluem tabagismo e consumo excessivo de álcool (INCA, 2022). Estudos recentes sugerem que a infecção pelo papilomavírus humano, de forma substancial e crescente, apresenta um elevado risco para o desenvolvimento de tumores, originados principalmente na orofaringe e ocorrendo particularmente no mundo ocidental (Castellsague et al., 2016; Menezes et al., 2020).

Os tratamentos utilizados para combater o câncer de cabeça e pescoço envolvem terapia cirúrgica com ou sem radioterapia ou quimioterapia. Pacientes submetidos à cirurgia de ressecção tumoral de câncer de cabeça e pescoço são potenciais candidatos à reabilitação dentária implantossuportada, uma vez que resultados debilitantes e alterações nas estruturas orais podem ocorrer após cirurgia oncológica, condição que muitas vezes impede o uso de próteses convencionais (Petrovic et al., 2018; Schoen et al., 2024). Além disso, com base no conceito de integração óssea proposto por Bränemark et al. (1969), deve-se levar em consideração que a radioterapia pode causar alterações no tecido irradiado e comprometer o sucesso da reabilitação implantossuportada (Ernst et al., 2016; Neckel et al., 2021; Wolf et al., 2021) devido ao processo fibro-atrófico induzido por radiação (Delanian e Lefaix, 2004), levando à hipóxia tecidual, hipocelularidade, hipovascularidade e redução da capacidade de regeneração óssea (Marx e Johnson, 1987).

Os casos de câncer de cabeça e pescoço vêm aumentando significativamente, o que também está associado ao aumento da frequência de implantes dentários instalados nesses pacientes (Chrcanovic et al., 2016). Embora a sobrevivência de implantes dentários instalados em pacientes irradiados tenha sido investigada, os resultados apresentados têm sido

controversos. O presente estudo teve como objetivo sumarizar o conhecimento científico disponível, nos últimos cinco anos, para responder à seguinte questão clínica: a radioterapia afeta a sobrevivência de implantes dentários instalados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em comparação àqueles sem histórico de tratamento radioterápico? Além disso, foi avaliado o efeito das covariáveis associadas a falha do implante: i) local de instalação do implante (maxila versus mandíbula); ii) origem óssea (osso nativo versus osso enxertado); iii) intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante.

2. METODOLOGIA

O protocolo da pesquisa foi registrado a priori no Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG) - campus Januária, no Sistema eletrônico de informações (SEI) sob o número 23393.004086/2023-73. O estudo foi realizado seguindo a estratégia PICO (Stone, 2002), onde cada letra do acrônimo representa um componente da pergunta estruturada “A instalação de implantes dentários antes e/ou após à radioterapia afeta a sobrevivência dos implantes dentários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em comparação com aqueles não submetidos à radioterapia? (Tabela 1).

Tabela 1 – Formulação PICO

P	População	Pacientes submetidos a radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço
I	Intervenção	Instalação de implantes dentários antes e/ou após a radioterapia
C	Comparação	Paciente com câncer de cabeça e pescoço não submetido à radioterapia
O	Desfecho	Sobrevivência do implante

Fonte: (Autores, 2024)

2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos: (1) ensaios clínicos controlados em seres humanos que receberam implantes dentários antes e/ou após radioterapia de cabeça e pescoço como grupo experimental e indivíduos com câncer de cabeça e pescoço não submetidos à radioterapia como grupo controle; (2) estudos observacionais (coorte e caso-controle); (3) estudos com um período mínimo de acompanhamento de 12 meses. Foram excluídos: (1) estudos duplicados; (2) estudos revisionais, (3) estudos para os quais o texto completo não está disponível.

2.2 Fonte de pesquisa e estratégia de busca

Para a elaboração da revisão de literatura foi conduzida uma busca eletrônica na base de

dados Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), no dia 25/03/2024, para recuperar os estudos publicados nos últimos cinco anos, sem restrição de idioma. A seguinte estratégia de busca foi utilizada: (((('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('implants' OR 'implants'/exp OR implants) OR (('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('implant' OR 'implant'/exp OR implant)) OR (('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('implantation' OR 'implantation'/exp OR implantation)) OR ('implant supported' AND ('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('prosthesis' OR 'prosthesis'/exp OR prosthesis)) OR (endosseous AND ('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('implantation' OR 'implantation'/exp OR implantation)) OR (('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('implant' OR 'implant'/exp OR implant) AND ('survival' OR 'survival'/exp OR survival)) OR (surgical AND ('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('prostheses' OR 'prostheses'/exp OR prostheses)) OR (surgical AND ('dental' OR 'dental'/exp OR dental) AND ('prosthesis' OR 'prosthesis'/exp OR prosthesis)) OR (('tooth' OR 'tooth'/exp OR tooth) AND ('implant' OR 'implant'/exp OR implant))) AND (('head' OR 'head'/exp OR head) AND ('neck' OR 'neck'/exp OR neck) AND ('cancer' OR 'cancer'/exp OR cancer) OR (('head' OR 'head'/exp OR head) AND ('neck' OR 'neck'/exp OR neck) AND ('tumors' OR 'tumors'/exp OR tumors)) OR (('head' OR 'head'/exp OR head) AND ('neck' OR 'neck'/exp OR neck) AND ('neoplasms' OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms)) OR (('head' OR 'head'/exp OR head) AND ('neck' OR 'neck'/exp OR neck) AND ('oncology' OR 'oncology'/exp OR oncology)) OR (('mouth' OR 'mouth'/exp OR mouth) AND ('neoplasms' OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms)) OR (oral AND ('cancer' OR 'cancer'/exp OR cancer))) AND (('radiation' OR 'radiation'/exp OR radiation) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) OR (('radiation' OR 'radiation'/exp OR radiation) AND therapies) OR 'radiotherapy' OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy OR radiotherapies OR 'irradiation' OR 'irradiation'/exp OR irradiation OR (('irradiation' OR 'irradiation'/exp OR irradiation) AND ('patients' OR 'patients'/exp OR patients)))) AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py).

2.3 Processo de seleção

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases pela autora. Inicialmente foram analisados títulos e resumos. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos registros selecionados, com base no título e resumo, por meio de leitura criteriosa seguindo os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

2.4 Extração de dados e análise

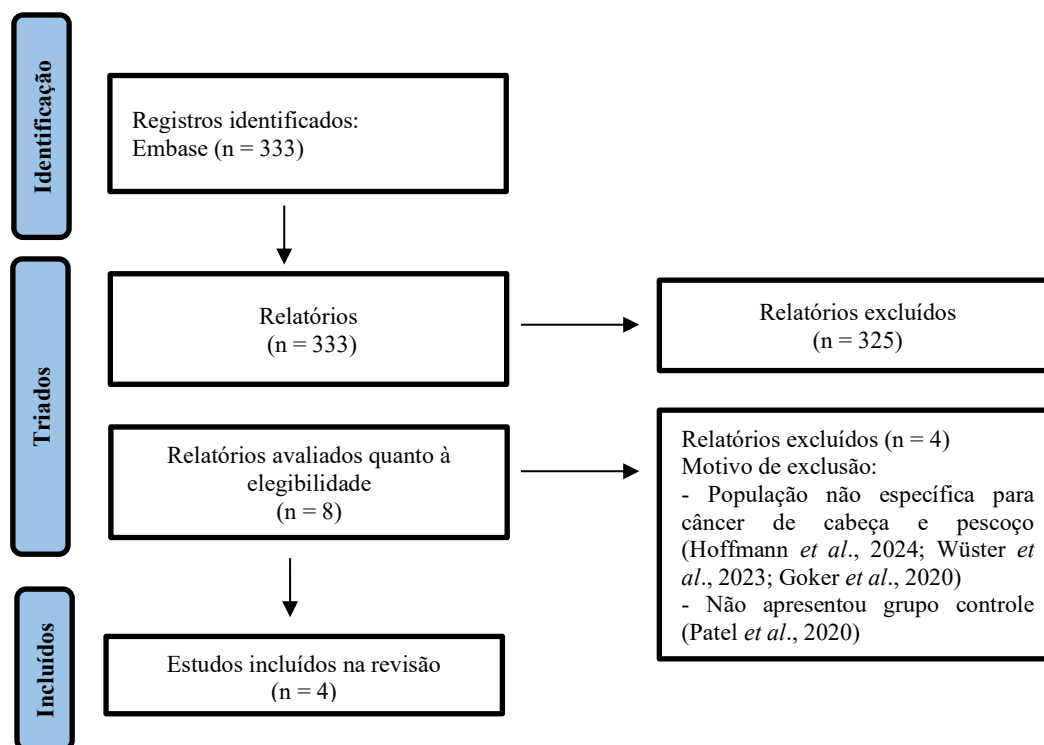
A análise qualitativa dos dados foi realizada, com base nas principais características dos estudos. Em cada um dos estudos incluídos os seguintes dados foram extraídos e comparados: (1) autor e ano de publicação; (2) país de publicação; (3) desenho de estudo; (4) variação da idade; (5) gênero; (6) n pacientes; (7) número de implantes falhos/instalados; (8) local de instalação do implante; (9) origem óssea da implantação; (10) momento da instalação do implante; (11) intervalo de tempo entre a radiação e a instalação do implante; (12) dose de radiação; (13) sobrevivência do implante; (14) período de acompanhamento.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

O fluxograma que representa o processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1. A estratégia de busca na literatura identificou 333 artigos que foram avaliadas por meio da leitura dos títulos/resumos. Destes, foram selecionados 8 artigos para a leitura do texto completo. Foram excluídos da amostra quatro estudos (Hoffmann *et al.*, 2024; Wüster *et al.*, 2023; Goker *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2020). Finalmente, quatro estudos foram incluídos para a síntese qualitativa (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Lodders *et al.*, 2021; Pieralli *et al.*, 2020).

Figura 1 – Fluxograma para a seleção dos estudos na base de dados eletrônica



Fonte: (Autores, 2024)

3.2 Principais características dos estudos incluídos

As características gerais dos estudos incluídos são apresentadas nas Tabelas 2 e 3. Foram incluídos 228 pacientes que receberam 1.048 implantes. Todos os estudos selecionados avaliaram dados retrospectivos sobre a sobrevivência de implantes instalados em pacientes após o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. A faixa etária dos participantes variou de 20-92 anos. A maioria das publicações foram originadas na Alemanha (50%). Em relação ao momento da instalação do implante, um estudo descreveu implantes instalados antes e após a radioterapia (Mattila *et al.*, 2024), enquanto que três estudos avaliaram implantes instalados após a radioterapia (Lodders *et al.*, 2021; Schweyen *et al.*, 2022; Pieralli *et al.*, 2020). O local de instalação do implante (maxila versus mandíbula) foi avaliado em três estudos (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Lodders *et al.*, 2021).

A origem do tecido ósseo foi investigada em três estudos (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Lodders *et al.*, 2021). A maioria dos implantes foram instalados em osso submetido a ressecção do tumor e reconstruído com FFF. O intervalo de tempo entre a radioterapia e o implante não foi motivo de investigação entre os estudos. O período de acompanhamento entre os estudos variou de 2,4 e 281 meses. A dose de radiação entre os estudos variou de 50 Gy a 78,2 Gy. Todos os estudos declaram aprovação por um comitê de ética institucional, e relataram não haver conflito de interesses. Além disso, dois estudos informaram que receberam apoio financeiro. O estudo de Mattila *et al.* (2024) declarou receber apoio da Universidade de Helsinki para financiamento de acesso aberto e o estudo de Pieralli *et al.* (2020) declarou apoio fornecido pela Fundação Oral Reconstruction.

Tabela 2 – País de origem, desenho de estudo e objetivos dos estudos incluídos

Estudo	País de publicação	Desenho de estudo	Objetivos
Mattila <i>et al.</i> , 2024	Finlândia	Retrospectivo	- Determinar a taxa de sobrevivência de implantes dentários instalados após tratamento de câncer de cabeça e pescoço, e comparar as modalidades de tratamento. - Avaliar a prevalência do crescimento gengival ao redor do implante dentário após o tratamento com ou sem enxerto de mucosa, e registrar a prevalência de lesões precursoras de câncer (líquen plano ou lesões liquenóides).
Schweyen <i>et al.</i> , 2022	Alemanha	Retrospectivo	- Comparar a taxa de sobrevivência entre dentes e implantes após a terapia tumoral e avaliar os fatores que influenciam a sobrevivência dos implantes.
Lodders <i>et al.</i> , 2021	Holanda	Retrospectivo	- Avaliar a sobrevivência e o sucesso a longo prazo de implantes dentários instalados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço após a reconstrução mandibular ou maxilar com retalho livre vascularizado de fíbula - Analisar os resultados relacionados à prótese.
Pieralli <i>et al.</i> , 2020	Alemanha	Retrospectivo	- Avaliar o resultado clínico e relatados pelos pacientes que receberam terapia para câncer de cabeça e pescoço reabilitados com próteses implantossuportada, em comparação com um grupo saudável. - Avaliar as taxas de sobrevivência ao nível do implante e da prótese. Além disso, parâmetros de tecidos moles periimplantares, índice de sangramento e placa modificados, profundidade de sondagem e complicações técnicas protética.

Fonte: (Autores, 2024)

Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos

Estudo	Tamanho amostral	N implantes falhos/instalados	Local de implantação / origem óssea	Momento da instalação / Intervalo de tempo entre RT e a instalação do implante	Dose de radiação
Mattila <i>et al.</i> , 2024	59 pacientes no geral (M: 23 H: 27) 30 pacientes tratados com cirurgia e RT 27 pacientes tratados com cirurgia 1 paciente com quimioterapia 45 pacientes tratados com reconstrução	Geral: 196 RT: 10/91 NRT: 11/93 Mx: 11/46 Md: 13/150 OE/RT: 3/15 OE/NRT: 4/22	- 46 Mx (33 osso residual, 5 enxerto ósseo não vascularizado, 8 enxerto ósseo livre vascularizado) - 150 Md (125 osso residual, 7 enxerto ósseo não vascularizado, 18 enxerto ósseo livre vascularizado)	- 103 irradiados após a ressecção do tumor (91 instalados pós RT, 12 instalados pré RT) - Tempo médio entre a RT e a instalação do implante 50 meses (9-240 meses)	50-70 Gy

	Varição da idade: 44-92 anos				
Schweyen <i>et al.</i> , 2022	118 pacientes no geral (H: 70,3%) 107 pacientes ressectados 71 pacientes receberam implantes 16 pacientes receberam enxerto ósseo 95 pacientes receberam RT 47 pacientes receberam RT + quimio Varição da idade: 49,6-76,6 anos	TT: 23/328 NRT: 65	Mx/Md - Osso residual: 19 casos - Retalhos microvasculares anastomosados: 33 casos - Retalhos miocutâneos: 2 casos - Retalhos ósseos ou ósseos cutâneo: 16 casos	Pos TT 50,6±60,7 meses após TT primária	> 50 Gy no local de instalação, o implante não foi recomendado
Lodders <i>et al.</i> , 2021	150 pacientes receberam FFF 41 pacientes receberam implantes em 44 FFF Varição da idade: 20-84 anos	Geral: 202 FFF: 29/161 Mx nativa: 3/26 Md nativa: 1/15	Osso nativo (Mx, Md) Osso reconstruído - Reconstrução imediata com FFF - Reconstrução tardia com FFF - Ressecção para ORN e reconstrução imediata de FFF	Implantação 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante (RT/quimio)	Implantes irradiados > 50Gy receberam OHB
Pieralli <i>et al.</i> , 2020	57 pacientes (M: 28 H:29) 19 pacientes CCP-TR 18 pacientes CCP-TR/RT 20 pacientes: grupo saudável Varição da idade: 39-91 anos	Geral: 322 CCP-TR: 2/104 CCP-TR/RT: 2/113 Controle: 0/105	Osso ressectado 1/85 Mx 3/115 Md	Pós RT	Dose máxima entre: 56-78,2 Gy

Abreviatura: ALT: retalho anterolateral da coxa do inglês anterolateral thigh flap; CCP: câncer de cabeça e pescoço; DCIA: artéria circunflexa ilíaca profunda do inglês: deep circumflex iliac artery; FFF: retalho livre de fibula do inglês: free fibula flap; H: homem; M: mulher; Md: mandíbula; Mx: maxila; N: número; NRT: grupo não irradiado; OHB: oxigenioterapia hiperbárica; ORN: osteorradionecrose; RT: grupo irradiado; TR: tumor ressectado; TT: terapia tumoral.

Fonte: (Autores, 2024)

3.3 Síntese dos resultados

3.3.1. Taxa de sobrevivência para implantes instalados em pacientes irradiados e não irradiados

A taxa de sobrevivência dos implantes instalados nos estudos incluídos é apresentada na Tabela 4. No estudo de Lidders *et al.* (2021), a sobrevivência do implante foi significativamente maior entre os pacientes não irradiados, durante um período de acompanhamento superior a 5 anos. Além disso, em pacientes fumantes ativos, foi observada falha em 100% dos implantes dentários instalados em FFF irradiados. Em três estudos, não foi observada diferença significativa entre os implantes irradiados e não irradiados (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Pieralli *et al.*, 2020). No estudo de Mattila *et al.* (2024) a dose de radiação não foi associada a taxas de sobrevivência mais baixa. Trinta e sete implantes foram instalados em osso irradiado com doses inferior a 50 Gy e ocorreram quatro falhas, enquanto vinte e dois implantes foram irradiados com doses superiores a 50Gy e ocorreram sete falhas.

3.3.2. Taxa de sobrevivência para implantes instalados na maxila e mandíbula

Três estudos demonstraram uma maior taxa de sobrevivência de implantes maxilares (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Lidders *et al.*, 2021). Em Mattila *et al.* (2024), a diferença foi significativa. Porém, no estudo de Schweyen *et al.* (2022) embora o risco de falha dos implantes maxilares fosse duas vezes maior em comparação aos implantes mandibulares, nenhuma diferença significativa foi observada.

3.3.3. Taxa de sobrevivência para implantes instalados em osso enxertado e nativo

Em Mattila *et al.* (2024), a taxa de sobrevivência do implante foi significativamente maior no osso residual em comparação ao osso enxertado. Além disso, não foi observada diferença significativa entre osso enxertado irradiado versus osso enxertado não irradiado. No estudo de Schweyen *et al.* (2022), a origem óssea influenciou apenas ligeiramente a sobrevivência dos implantes. Embora tenha sido um dos objetivos secundários, não foram encontrados dados sobre o intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante que pudessem ser analisados no presente estudo.

Tabela 4. Síntese dos resultados dos estudos incluídos

Estudo	Sobrevivência do implante	Período de acompanhamento
Mattila <i>et al.</i> , 2024	Osso irradiado*: 89% versus Osso não irradiado: 88% ($p=0,415$) Osso enxertado irradiado: 80% versus Osso enxertado não irradiado: 82% Geral (irradiado e não irradiado): - Mx 76,09% versus Md 91,33% ($p=0,004$) - Osso nativo: 91% versus Osso enxertado: 76% ($p=0,026$)	2 anos e 10 meses (variação de 9-82 meses)

Schweyen <i>et al.</i> , 2022	RT: 86,2% (IC 95%: 75,1-97,3%) <i>versus</i> NRT: 90,8% (IC 95%: 86,9-95,6%) ($p=0,103$) Geral (irradiado e não irradiado): - 89,9% (IC 95%: 85,5-94,3%) - Mx: 86,3% (IC 95%: 76,5-94,1%) <i>versus</i> Md: 91,5% (IC 95%: 97,1%-85,7%) ($p=0,069$) - Osso enxertado: Taxa de risco: 0,367 (IC 95%: 0,078-1,738; $p=0,207$)	5 anos
Lodders <i>et al.</i> , 2021	FFF irradiado**: 55,3% <i>versus</i> FFF não irradiado: 96% Geral: - FFF: 82% - Maxila nativa***: 88,5% - Mandíbula nativa***: 93,3%	> 5 anos
Pieralli <i>et al.</i> , 2020	CCP-TR/RT: 98,2% CCP-TR: 98,1% Grupo sem tumor: 100%	> 6,7 anos

Abreviatura: CCP: câncer de cabeça e pescoço; FFF: free fibula flap do inglês retalho livre de fibula; NRT: grupo não irradiado; RT: grupo irradiado; TR: tumor ressectado.

Nota:

* para implantes instalados antes da radiação a taxa de sobrevivência foi de 75%.

** pacientes irradiados tiveram maior probabilidade de desenvolver complicações ($p=0,02$).

*** todos os implantes que falharam foram instalados em osso irradiado.

Fonte: (Autores, 2024)

4 DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu quatro estudos retrospectivos elegíveis nos últimos cinco anos, entre 2024 e 2020, avaliando a sobrevivência de 1.040 implantes dentários instalados em 228 pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço, comparando pacientes irradiados e não irradiados. A taxa de sobrevivência dos implantes irradiados foi significativamente menor em comparação aos pacientes não irradiados, em estudo que avaliou locais enxertados com FFF, com seguimento superior a 5 anos. Num estudo, a taxa de sobrevivência foi ligeiramente superior em pacientes irradiados, com um período de seguimento de cinco anos. Em dois estudos, as taxas de sobrevivência foram ligeiramente superiores para os pacientes irradiados.

Evidências em revisões sistemáticas apoiam que a sobrevivência do implante é significativamente maior em pacientes irradiados em comparação à pacientes não irradiados (Kende *et al.*, 2022; Schiegnitz *et al.*, 2022; Shokouhi and Cerajewska, 2022; Gupta *et al.*, 2021; In't Veld *et al.*, 2021; Smith Nobrega *et al.*, 2016; Chrcanovic *et al.*, 2016; Chambrone *et al.*, 2013). Em contraste, o presente estudo sugere que a radioterapia não influencia a falha do implante apoiado por três dos quatro estudos incluídos (Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022; Pieralli *et al.*, 2020). Embora estudos recentes mostrem que não há diferença significativa entre os grupos irradiados e não irradiados (Wüster *et al.*, 2023; Alberga *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2020) a radiação deve ser encarada como potencial fator de risco para implantes dentários. A diferença entre os resultados dos estudos pode ser explicada pela criteriosa seleção dos pacientes irradiados e manejo adequado dos tecidos moles ao redor dos implantes.

A influência do local de instalação do implante na sobrevivência do implante tem sido discutida de forma controversa na literatura. No estudo de Mattila *et al.* (2024) a taxa de sobrevivência em osso enxertado irradiado foi menor em comparação a osso enxertado não irradiado. Além disso, a taxa de sobrevivência para implantes instalados em osso enxertado foi significativamente menor comparado ao osso não enxertado ($p=0,026$). No entanto, resultado contrário foi relatado no estudo de Schweyen *et al.* (2022), o osso enxertado não parece influenciar a sobrevivência do implante (taxa de risco: 0,367). Nesse contexto, é importante considerar que no estudo de Schweyen *et al.* (2022), a presença de defeitos intraorais teve influência no risco de perda do implante nove vezes maior do que em pacientes sem defeitos intraorais. Uma revisão sistemática com metanálise mostrou um risco significativamente maior de falha do implante quando instalados em áreas de enxerto ósseo vascularizado irradiado (Panchal *et al.*, 2020). A menor taxa de sobrevivência na área enxertada pode ser explicada pela diferença no volume ósseo e pela baixa qualidade dos tecidos ao redor dos implantes. Com relação aos diferentes maxilares, foi observado em Patel *et al.* (2020) que a instalação do implante na maxila exposta à radioterapia influenciou negativamente a sobrevida do implante, mas não representaram resultados significativos ($p>0,05$). Além disso, metanálises mostraram um aumento significativo no risco de falha do implante instalado na maxila irradiada em comparação com a mandíbula irradiada (Chrcanovic *et al.*, 2016; Chambrone *et al.*, 2013). Resultados semelhantes foram relatados em Mattila *et al.*, 2024; Schweyen *et al.*, 2022 e Lidders *et al.*, 2021. Implantes instalados na maxila apresentaram maior taxa de falhas.

Existe na literatura controvérsia em relação ao melhor momento para a instalação de implantes em pacientes irradiados, eles podem ser instalados antes da radioterapia, imediatamente após a extração dos dentes durante a remoção do tumor, ou após a radioterapia. Uma metanálise não mostrou diferença estatisticamente significativa ao comparar falhas de implantes instalados antes e após 12 meses de radioterapia (Chrcanovic *et al.*, 2016). No entanto, Claudy *et al.* (2013), em metanálise, avaliaram o intervalo de tempo entre 6 e 12 meses após a radioterapia *versus* 12 meses após a radioterapia, e foi observado um risco aumentado de 34% para implantes instalados entre 6 e 12 meses após radioterapia. Num estudo retrospectivo, Di Carlo *et al.* (2019) demonstraram resultados significativamente melhores quando os implantes foram instalados com pelo menos 14 meses após a radioterapia e o carregamento dos implantes até pelo menos 6 meses após a instalação. A instalação imediata do implante, durante a remoção do tumor, antes da radioterapia, promete reduzir o tempo de reabilitação oral e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Alberga *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2020). In't Veld *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática e metanálise mostrando que

não houve diferença significativa na sobrevivência de implantes instalados imediatamente durante a cirurgia ablativa e os instalados tardiamente (após a cirurgia ablativa do tumor). No presente estudo, não foram encontrados dados sobre o intervalo de tempo entre a radioterapia e a instalação do implante que pudessem ser analisados. A literatura recomenda a instalação do implante pelo menos seis meses após o término da radioterapia, período esperado para o término do processo agudo em ossos e tecidos moles induzido pela radiação (Marx e Johnson, 1987).

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados deste estudo. Um ponto fraco foi o número relativamente pequeno de estudos identificados pela estratégia de busca, principalmente devido à restrição do ano de publicação. O motivo da restrição foi considerar as metodologias atuais e seus resultados sobre a sobrevivência de implantes dentários instalados em pacientes irradiados em comparação com pacientes não irradiados. Outra fragilidade foi o caráter retrospectivo dos estudos, notou-se que os dados eram notavelmente heterogêneos devido à diversidade das amostras. Além disso, a taxa de sobrevivência não leva em consideração a dose de radiação no local do implante.

Os resultados desse estudo revisional indicam que o percentual de falhas tendeu a ser semelhante entre os pacientes irradiados e não irradiados, exceto pelo estudo de Lodders *et al.* (2021) que mostrou diferença significativa a favor dos implantes instalados em pacientes não irradiados. Além disso, maiores taxas de perdas foram associadas implantes instalados na maxila e nas áreas enxertadas. Recomendamos futuros estudos prospectivos para que se possa aumentar o poder da evidência na sobrevida de implantes irradiados.

CONCLUSÕES

Apesar das limitações deste estudo de revisão, é indiscutível a importância da compreensão da reabilitação oral implantossuportada em pacientes irradiados. A radioterapia foi associada a percentagens semelhantes de perdas de implantes e foi associada a maiores perdas de implantes na maxila e no osso enxertado. A relevância deste estudo sobre a sobrevivência de implantes dentários irradiados é esclarecer dúvidas, a fim de auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. No entanto, devido à fraca força das evidências, os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Departamento de Produção e Apoio ao Ensino e a Pesquisa do IFNMG – Campus Januária pelo incentivo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm interesses concorrentes

REFERÊNCIAS

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa / 2023 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 11 de dezembro de 2023.

Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T, Alejo M, Holzinger D, Cadena E, Claros E, Hall G, Laco J, Poljak M, Benevolo M, Kasamatsu E, Mehanna H, Ndiaye C, Guimerà N, Lloveras B, León X, Ruiz-Cabezas JC, Alvarado-Cabrero I, Kang CS, Oh JK, Garcia-Rojo M, Iljazovic E, Ajayi OF, Duarte F, Nessa A, Tinoco L, Duran-Padilla MA, Pirog EC, Viarheichyk H, Morales H, Costes V, Félix A, Germar MJ, Mena M, Ruacan A, Jain A, Mehrotra R, Goodman MT, Lombardi LE, Ferrera A, Malami S, Albanesi EI, Dabed P, Molina C, López-Revilla R, Mandys V, González ME, Velasco J, Bravo IG, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, de Sanjosé S, Xavier Bosch F; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jan 28;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.

Menezes FdS, Latorre MdRDdO, Conceição GMdS, Curado MP, Antunes JLF, Toporcov TN (2020) The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. *PLoS ONE* 15(5): e0232871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232871>

Petrovic I, Rosen EB, Matros E, Huryn JM, Shah JP. Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1729-1735. doi: 10.1002/jso.25075. Epub 2018 May 3. PMID: 29723421; PMCID: PMC6135661.

Schoen PJ, Reintsema H, Raghoobar GM, Vissink A, Roodenburg JL. The use of implant retained mandibular prostheses in the oral rehabilitation of head and neck cancer patients. A review and rationale for treatment planning. *Oral Oncol*. 2004 Oct;40(9):862-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.024. PMID: 15380163.

Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100. doi: 10.3109/02844316909036699. PMID: 4924041.

Ernst N, Sachse C, Raguse JD, Stromberger C, Nelson K, Nahles S. Changes in Peri-Implant Bone Level and Effect of Potential Influential Factors on Dental Implants in Irradiated and Nonirradiated Patients Following Multimodal Therapy Due to Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Oct;74(10):1965-73. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.005. Epub 2016 Jun 12. PMID: 27376183.

Neckel N, Wagendorf P, Sachse C, Stromberger C, Vach K, Heiland M, Nahles S. Influence of implant-specific radiation doses on peri-implant hard and soft tissue: An observational pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2021 Feb;32(2):249-261. doi: 10.1111/clr.13696. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33278849.

Wolf F, Spoerl S, Gottsauner M, Klingelhöffer C, Spanier G, Kolbeck C, Reichert TE, Hautmann MG, Ettl T. Significance of site-specific radiation dose and technique for success of implant-based prosthetic rehabilitation in irradiated head and neck cancer patients-A cohort

study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2021 Jun;23(3):444-455. doi: 10.1111/cid.13005. Epub 2021 May 4. PMID: 33949108.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004 Nov;73(2):119-31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021. PMID: 15542158.

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Oct;64(4):379-90. doi: 10.1016/0030-4220(87)90136-8. PMID: 3477756.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560.

Stone, PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002;15(3):197-198. doi:10.1053/apnr.2002.34181.

Hoffmann KJ, Büsch C, Moratin J, Ristow O, Hoffmann J, Mertens C. Peri-implant health after microvascular head and neck reconstruction-A retrospective analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2024;35(2):187-200. doi:10.1111/clr.14214

Wüster J, Sachse C, Sachse C, et al. Vestibuloplasty and its impact on the long-term survival and success of dental implants in irradiated and non-irradiated patients after head and neck tumor therapy: a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2023;27(8):4695-4703. doi:10.1007/s00784-023-05096-x

Goker F, Baj A, Bolzoni AR, et al. Effectiveness of dental implants placed into microvascular free flaps. *Oral Dis.* 2020;26(7):1532-1536. doi:10.1111/odi.13451

Patel J, Antov H, Nixon P. Implant-supported oral rehabilitation in oncology patients: a retrospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(8):1003-1007. doi:10.1016/j.bjoms.2020.05.016

Schweyen R, Reich W, Jevnikar P, Kuhnt T, Wienke A, Hey J. Factors Influencing the Survival Rate of Teeth and Implants in Patients after Tumor Therapy to the Head and Neck Region-Part 2: Implant Survival. *J Clin Med.* 2022 Oct 26;11(21):6319. doi: 10.3390/jcm11216319. PMID: 36362546; PMCID: PMC9657536.

Mattila V, Wilkman T, Avellán NL, et al. Survival of dental implants and occurrence of mucosal overgrowth in patients with head and neck cancer treated with/without radiotherapy and mucosal graft-two-year follow-up. *Clin Oral Investig.* 2024;28(1):117. Published 2024 Jan 25. doi:10.1007/s00784-023-05479-0

Lodders JN, Leusink FKJ, Ridwan-Pramana A, et al. Long-term outcomes of implant-based dental rehabilitation in head and neck cancer patients after reconstruction with the free vascularized fibula flap. *J Craniomaxillofac Surg.* 2021;49(9):845-854. doi:10.1016/j.jcms.2021.03.002

Pieralli S, Spies BC, Schweppe F, et al. Retrospective long-term clinical evaluation of implant-prosthetic rehabilitations after head and neck cancer therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(4):470-486. doi:10.1111/clr.13716

Kende PP, Ranganath S, Landge JS, Sarda A, Wadewale M, Patil A, Singhavi HR. Survival of Dental Implants on Irradiated Jaws: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2022 Sep;21(3):787-795. doi: 10.1007/s12663-022-01686-6. Epub 2022 Jan 15. PMID: 36274870; PMCID: PMC9474974. <https://doi.org/10.1007/s12663-022-01686-6>

Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grötz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res.* 2022 Oct;33(10):967-999. doi: 10.1111/clr.13976. Epub 2022 Aug 26. PMID: 35841367.

Shokouhi B, Cerajewska T. Radiotherapy and the survival of dental implants: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;60(4):422-429. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.09.006. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34903387.

Gupta S, Mortellaro C, Panda S, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, Greco Lucchina A, Del Fabbro M. Dental implant survival rate in irradiated and non-irradiated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 Mar-Apr;35(2 Suppl. 1):53-65. doi: 10.23812/21-2suppl-5. PMID: 34281302.

In 't Veld M, Schulten EAJM, Leusink FKJ. Immediate dental implant placement and restoration in the edentulous mandible in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Apr 1;29(2):126-137. doi: 10.1097/MOO.0000000000000685. PMID: 33278135; PMCID: PMC7969163.

Smith Nobrega A, Santiago JF Jr, de Faria Almeida DA, Dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2016 Dec;116(6):858-866. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.04.025. Epub 2016 Jul 25. PMID: 2746031.

Chambrone L, Mandia J Jr, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *J Dent Res.* 2013 Dec;92(12 Suppl):119S-30S. doi: 10.1177/0022034513504947. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24158336; PMCID: PMC3860067.

Alberga JM, Korfage A, Bonnema I, Witjes MJH, Vissink A, Raghoobar GM. Mandibular dental implant placement immediately after teeth removal in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020 Dec;28(12):5911-5918. doi: 10.1007/s00520-020-05431-y. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279135; PMCID: PMC7686200.

Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen RJ Jr, Hernandez M, Ganly I, Boyle JO, Matros E, Nelson JA. Dental Implant Survival in Vascularized Bone Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Sep;146(3):637-648. doi: 10.1097/PRS.0000000000007077. PMID: 32459736; PMCID: PMC8435212.

Claudy MP, Miguens SA Jr, Celeste RK, Camara Parente R, Hernandez PA, da Silva AN Jr. Time interval after radiotherapy and dental implant failure: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015 Apr;17(2):402-11. doi: 10.1111/cid.12096. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23742098.

Di Carlo S, De Angelis F, Ciolfi A, Quarato A, Piccoli L, Pompa G, Brauner E. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. *Clin Ter.* 2019 Sep-Oct;170(5):e345-e351. doi: 10.7417/CT.2019.2153. PMID: 31612191.

GOMES, L. B. R.; AZEVEDO, E. S. de; MORAES, A. J. N. de; DUARTE, S. T.; GOMES, R. A.; CORDEIRO JÚNIOR, C. W. L.; SOARES, L. A. O papel das células-tronco da polpa dental na regeneração de estruturas dentárias comprometidas. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 3, p. e69409, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n3-016. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69409>. Acesso em: 8 may. 2024.

BARROS, A. C.; DOS SANTOS JÚNIOR, E. B.; NUNES, L. M. B.; TENÓRIO, M. D.; BARROS, J. V. C.; RIBEIRO, M. I. G. Planejamento reverso em implantodontia: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 12339–12346, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-308. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60604>. Acesso em: 8 may. 2024.