

OSTEORRADIONECCROSE NA CAVIDADE BUCAL

Osteoradionecrosis in the oral cavity

MARIELA DUTRA GONTIJO MOURA¹, WAGNER HENRIQUES CASTRO²,
ADDAH REGINA DA SILVA FREIRE³

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Resumo

A osteorradioneccrose (ORN) é uma exposição óssea persistente em um paciente previamente irradiado para tratamento de uma neoplasia. A alteração pode manifestar-se através de apresentações clínicas variadas e imagens radiográficas, que geralmente são pobremente definidas no estágio inicial da doença. O tratamento odontológico mal planejado no paciente submetido à radioterapia, pode resultar no desenvolvimento de uma ORN. Sendo assim, o conhecimento dessa afecção, sobretudo no que se refere à sua etiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento, torna-se essencial ao cirurgião-dentista, que é o responsável pela manutenção da saúde bucal nestes pacientes. Este trabalho faz uma revisão sobre os principais aspectos da ORN na cavidade bucal.

Unitermos: Neoplasias; Osteorradioneccrose; Radioterapia.

Keywords: Neoplasm; Osteoradionecrosis; Radiotherapy.

1. *Cirurgiã Dentista, Mestranda em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia-UFMG.*

2. *Professor do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia da Faculdade de Odontologia da UFMG. Mestre em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial pela Faculdade de Odontologia da UFRJ.*

3. *Professora Adjunta do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia da Faculdade de Odontologia da UFMG.*

Endereço para correspondência: Addah Regina da Silva Freire – Avenida Artur Bernardes, nº 60, aptº 1501 - Cidade Jardim – Belo Horizonte – MG - cep: 30-350-310 - Tel: (31) 33421409 - e-mail: addah@uol.com.br

Introdução

A ORN é uma severa complicação à radioterapia, definida como uma exposição óssea que persiste por três meses ou mais em uma região irradiada para tratamento de neoplasias.¹ O diagnóstico de ORN é baseado principalmente nos aspectos clínicos da exposição óssea, que geralmente se apresentam de forma variada. A ulceração ou necrose da mucosa bucal adjacente ao osso exposto, são freqüentemente vistas e uma infecção secundária pode ocorrer no local, com formação de fístula intra-bucal ou extra-bucal e/ou uma infecção difusa ou sistêmica. A progressão desta condição normalmente leva à fratura patológica do osso acometido.^{2,3} Na região de cabeça e pescoço o local mais acometido é a mandíbula.⁴

Diversos fatores de risco irão predispor o paciente submetido à radioterapia ao desenvolvimento da ORN na cavidade bucal. Muitos destes fatores possuem relação direta com o tratamento odontológico a ser realizado nestes pacientes. Portanto, o pleno conhecimento destes determinantes de risco por parte do cirurgião-dentista, é indispensável no processo de prevenção da doença.

O tratamento da ORN tem evoluído com o tempo e conta com um arsenal de recursos que vão desde intervenções cirúrgicas até procedimentos de suporte visando principalmente, cuidados como os tecidos afetados.

O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre os principais aspectos da ORN na cavidade bucal.

Revisão de Literatura

A radiação ionizante utilizada para tratar tumores malignos pode levar os tecidos irradiados da cavidade bucal a desenvolverem alterações como a endoarterite obliterante, que pode resultar em um estado de hipovascularidade local, com conseqüente hipoxia tecidual. Pode ocorrer ainda, um estado de hipocelularidade, caracterizado principalmente pela ausência de osteoblastos e defeito nos osteoclastos.^{1,5-7} Estas alterações na região irradiada predispoem os tecidos bucais a infecção bacteriana e atraso de cicatrização. A radioterapia pode ainda resultar em dermatite de radiação, fibrose, edema, telangectasia, mucosite (doses acima 180 cGy), hipogeusia ou ageusia, cáries (devido à diminuição da saliva e mudanças em sua composição química), candidose, danos em glândulas salivares (fibrose, degeneração gordurosa, atrofia acinar e necrose celular), osteoradionecrose, etc. Todas estas alterações poderão ser controláveis ou algumas até reversíveis ou evoluírem como seqüelas após o término da radioterapia.^{5,8,9}

A dose de radiação dada em cabeça e pescoço é variada e expressa em centigrays (cGy), sendo que a unidade de padronização internacional gray equivale a 100 rad, portanto 1cGy corresponde a 1 rad.² As lesões teciduais vão depender da dose total de radioterapia, dose efetiva biológica, tamanho do campo irradiado, do

número e intervalo entre as sessões, fracionamento da dose e agressão cirúrgica e/ou traumática ao tecido irradiado. Os casos severos de destruição tecidual geralmente estão associados às doses maiores que 7.000 cGy, embora 6.000 cGy possam resultar em ORN na mandíbula.^{3,4}

A primeira evidência clínica de ORN foi descrita por Regaud¹⁰ em 1922. Apesar de Thorn et al.⁵ afirmarem que a incidência e a prevalência de ORN seja desconhecida, relatos descreveram taxas de ORN mandibular que variam de 0,4% a 56%.^{5,11,12} Epstein et al.² avaliaram aproximadamente 1.000 pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia, e a incidência de ORN neste grupo de pacientes foi de 2,6%. A baixa incidência relatada neste estudo, foi atribuída aos maiores cuidados bucais pré e pós-irradiação e ao planejamento da radioterapia.

Vários fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de ORN na cavidade bucal, incluindo a técnica de tratamento odontológico antes e depois da irradiação, a inclusão da mandíbula dentro do campo de irradiação e fatores específicos relativos à radiação (dose, fracionamento de doses e o número de sessões).^{5,7,13-22} Outros fatores como o uso abusivo de álcool e tabaco, má higiene bucal e fatores nutricionais também podem contribuir para o aparecimento da ORN.^{4,5,23} Muitos autores consideram a exodontia, especialmente no período pós-radioterapia, como o principal fator de risco de desenvolvimento da ORN na cavidade bucal.^{14,15,17-20}

Thorn et al.⁵ avaliaram 80 pacientes com ORN, sendo que em 8 pacientes, a ORN foi relacionada à remoção de dentes no período pré-irradiação. Em 36 pacientes, a ORN foi atribuída a exodontias realizadas após a radioterapia, em 11 a ORN foi associada a cirurgias bucais diversas (biópsias, ressecção do tumor, cirurgias pré-protéticas), em 2 foi causada por injúrias causadas pelo uso de próteses dentárias e em 23 ocorreram espontaneamente. O aparecimento de ORN ocorreu dentro dos primeiros três anos após o término da radioterapia em 74% dos casos, e a dose de radiação acumulada foi na faixa de 6.400 cGy a 6.800 cGy em 93% dos pacientes.

Beumer et al.¹⁵ destacaram a doença periodontal como o fator de risco mais importante ao aparecimento

de ORN, considerando que, na maioria das vezes, ela é a maior causa das exodontias nos pacientes irradiados.

Murray et al.¹⁴ relatam que há uma alta e significativa relação entre a ocorrência de ORN, o local do tumor e a proximidade com o osso, embora não tenham encontrado relação da complicação com o estadiamento do tumor. A localização e o estadiamento do tumor não parecem estar relacionados com o desenvolvimento da ORN, segundo Epstein et al.² Já Jereczek-Fossa et al.⁴ relataram que fatores relacionados ao tumor, como o estadiamento, a proximidade do tumor com o osso e a anatomia do local do tumor, estão associados ao risco de ORN.

A ORN é uma condição rara em maxila, podendo ocorrer com doses acima de 5.000 cGy. A braquiterapia predispõem mais a mandíbula, considerando a região de cabeça e pescoço.^{5,15,23-25} Na mandíbula, o córtex bucal do pré-molar, molar e região retromolar têm sido descritos como os locais mais vulneráveis para doença vascular induzida por irradiação.²⁶ Beumer et al.¹⁵ encontraram a área de molares inferiores como a mais frequentemente afetada em 70 pacientes, enquanto Monsey et al.²⁷ apontaram a sínfise como o local de maior acometimento por ORN (73%). Já no estudo de Thorn et al.⁵, 82% dos pacientes foram mais afetados na região retromolar da mandíbula.

A ORN geralmente é acompanhada por sintomas neurológicos de dor, disestesia e anestesia. Sintomas associados como disgeusia, halitose por impactação de alimentos na área da lesão, limitação da abertura bucal, dificuldade de mastigação, disfagia e dislalia também podem estar associados à doença.²

Radiograficamente, a ORN pode apresenta-se de diversas formas. Uma radiopacidade irregular indicativa de formação de seqüestro, rarefações ósseas difusas e extensas que podem atingir a base da mandíbula e fraturas patológicas são comumente descritas.^{2,4} Evidências radiográficas são geralmente tardias e a radiografia nem sempre expressa o grau de envolvimento ósseo.^{28,29} A cintilografia para osso pode demonstrar mais precocemente sinais de infecção óssea, sugestiva de ORN, quando comparada com a radiografia.³⁰

A ORN geralmente tem início nos primeiros seis meses seguintes ao término da radioterapia. Entretanto,

o risco de desenvolvimento desta complicação persiste por anos, podendo aparecer tardiamente entre 3 a 13 anos após o término do tratamento radioterápico.^{2,4,5,13-16} Marx e Johnson¹⁷ afirmaram que com o término da radioterapia, a perfusão vascular e tecidual diminuem progressivamente e o risco de ORN aumenta.

Devido à relação entre a localização da ORN e o campo de irradiação, um tratamento odontológico mais radical nesta região deve ser feito pré-radioterapia. Na maxila e fora do campo de irradiação na mandíbula, poucas precauções são recomendadas.⁵

As exodontias ou qualquer outro procedimento cirúrgico odontológico devem ser realizados pelo menos 21 dias antes da radioterapia. Embora seja controverso, alguns autores afirmam que as exodontias só devem ser realizadas após seis a nove meses do tratamento radioterápico, assim mesmo removendo-se a menor quantidade possível de elementos (um ou dois) em cada sessão, evitando o excesso de trauma e a realização de retalhos mucoperiósteos. Se alguma terapia cirúrgica no paciente irradiado for inevitável, deve-se fazer uma cobertura profilática com um antibiótico apropriado, cirurgia o menos traumática possível e tentar recobrir todo o tecido ósseo da ferida cirúrgica com tecido mole, através da realização de uma sutura primária, sem tensão nos tecidos.^{2,7,31} Além disso, não se deve usar nesses pacientes lidocaína como agente anestésico por terem dificuldade de cicatrização, uma vez que tem sido demonstrado que esta droga inibe a síntese de colágeno e glicosaminoglicanos.³³ Principalmente quando não for possível respeitar o prazo supracitado e quando a dose de radiação for maior do que 5.000 cGy, a terapia com oxigenação hiperbárica (TOH) pode ser importante coadjuvante no processo de reparação do tecidos.^{2,32,33}

A TOH reverte a hipoxia tecidual, elevando transitoriamente a tensão de oxigênio, que leva ao estímulo da síntese de colágeno, proliferação fibroblástica e estimula a vascularização. Além disso, o desenvolvimento de gradientes de oxigênio nos tecidos resulta em quimiotaxia de macrófagos que secretam fator angiogênico derivado de macrófago, induzindo a angiogênese, aumentando assim o leito vascular dos

tecidos.^{1,14,15,31,34-36} Assim, a ação da TOH favorece o aumento da cicatrização da ferida mediada pela proliferação vascular.³⁷ O protocolo seria de 20 aplicações antes das exodontias e 10 sessões após a cirurgia.^{3,25}

O uso da TOH é de grande ajuda também no tratamento da ORN, quando usada em combinação com a remoção de seqüestros ósseos por via cirúrgica.^{2,38} Excelentes resultados podem ser obtidos porque a terapia cirúrgica promove um debridamento e remoção de grandes áreas de osso necrótico e a TOH melhora a capacidade de cicatrização dos tecidos envolvidos.² A TOH empregada isoladamente como forma de tratamento da ORN, tem resultado na cicatrização das feridas decorrentes da ORN em 15% dos casos.³⁶

Devido à apresentação heterogênea da ORN e da sua resposta ao tratamento, um sistema de classificação baseado nas características clínicas e radiográficas foi criado para facilitar o entendimento e a decisão de tratamento, através do protocolo de tratamento para a ORN, que consiste em três estágios:^{3,4,24,36,39}

- Estágio 1 – Casos com mínima ulceração tecidual e pequena exposição óssea. O tratamento consiste em irrigações locais e TOH.

- Estágio 2 – Envolvimento de osso medular ou casos onde não houve resposta ao tratamento supracitado. Está indicado o debridamento dos tecidos necróticos, remoção cuidadosa dos sequestros ou ressecção marginal alveolar, esperando-se uma cicatrização secundária (tamponamento com gaze

vaselinada), além de TOH.

- Estágio 3 – Envolvimento ósseo difuso e casos onde ocorreram fratura patológica, fístula buco-cutânea ou osteólise no bordo inferior da mandíbula ou ainda os casos que não responderam ao tratamento do estágio 2. Devem ser tratados com ressecção óssea segmentar e TOH. A reconstrução mandibular deve ser realizada no mínimo 10 semanas depois e por acesso transcutâneo.^{3,4,24,36,39}

A tendência no tratamento da ORN não é a remoção de osso afetado, mas tentar torná-lo viável através terapias alternativas como a TOH, o uso de ultra-som (as ondas ultra-sônicas tem uma ação angiogênica por induzem fatores angiogênicos como IL-8, o fator de crescimento de endotélio vascular e o fator de crescimento de fibroblastos), tratamento da infecção local e recobrimento da área afetada com retalhos, promovendo a revascularização.⁶

Conclusão

A osteorradionecrose é uma complicação severa da radioterapia, embora seja possível sua prevenção, que resulta em uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço. É imprescindível que o cirurgião-dentista tenha conhecimento dos principais aspectos desta alteração no que se refere à sua etiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento, pois o desenvolvimento da mesma está ligado diretamente à falta de cuidados odontológicos que o paciente deveria receber juntamente ao tratamento oncológico.

Abstract

Osteoradionecrosis (ORN) is a persistent osseous tissue exposure on patients who were previously treated of a neoplasm. This alteration can be seen through several clinic presentations and radiographic images which are usually poorly defined at the early stage of this disease. A badly planned odontologic treatment on patients under radiotherapy can result in the development of a ORN. Therefore the knowledge of this affection, mainly its ethiology, prevention, diagnosis and treatment is essential to the dentist who is responsible for maintaining oral health on these patients. The aim of this study is to present a review on the most relevant aspects of ORN in the oral cavity.

Referências Bibliográficas

1. Marx, R. E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. **J Oral Maxillofac Surg** 1983; 41: 283.
2. Epstein, J. B.; Wong, F. L. W.; Stevenson-Moore, P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. **J Oral Maxillofac Surg** 1987; 45: 104-110.
3. Carlson, E. R., Zak, M. J. Osteoradionecrosis and Hyperbaric Oxygen. International Congress on Maxillofacial Prosthetics; 1994; University of the California, Los Angeles; 184-191, 1994.
4. Jereczek-Fossa, B. A.; Orecchia, A, R. Radiotherapy induced mandibular bone complications. **Cancer Treat Rev** 2002; 28(1):65-74.
5. Thorn, J. J.; Hansen, H. S.; Specht, L.; Bastholt, L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. **J Oral Maxillofac Surg** 2000; 58: 1088-1093, 2000.
6. Harris, M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. **British J Oral Maxillofac Surg** 1992; 30: 313-318.
7. Maxymiw, W. G.; Wood, R. E.; Liu, F. F. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991; 72: 270-274.
8. Happonen, R. R.; Viander, M.; Pelliniemi, L.; Aitasalo, K. Actinomyces israelii in osteoradionecrosis of the jaws: histopathologic and immunocytochemical study of five cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1983; 55: 580.
9. Silverman, J. Oral Radiation and Chemotherapy Pathology. International Congress on Maxillofacial Prosthetics; 1994; University of the California, Los Angeles; 152-154, 1994.
10. Regaud, C. Sur la necrose des os atteints par un processus cancreux et taiters par les radiations. **Compt Rend Soc De Biol** 1922; 87: 427.
11. Horiot, J. C.; Bone, M. C.; Ibrahim, E.; Castro, J. R. Systemic dental management in head and neck irradiation. International Journal of Radiation Oncology Biology Physic 1981; 7: 1025.
12. Morton, M. E. Osteoradionecrosis: a study of the incidence in the North West of England. **British J Oral Maxillofac Surg** 1986; 24: 1025.
13. Starcke, E. N.; Shannon, I. L. How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy. **Oral Surg** 1977; 43: 333.
14. Murray, C. G.; Herson, J.; Daly, T. E. et al. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study, part II. Dental factors, onset, duration and management of necrosis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1980; 6: 549.
15. Beumer, J.; Harrison, R.; Sanders, B. et al. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. **Head and Neck Surg** 1984; 6: 819.
16. Guttenberg, S. A. Osteoradionecrosis of the jaws. **Am J Surg** 1974; 127: 326.
17. Marx, R. E.; Johnson, R. P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1987; 64: 379-90.
18. Morrish, R. B.; Chan, E.; Silverman, S. et al. Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. **Cancer** 1981; 47: 1980.
19. Epstein, J. B.; Rea, G.; Wong, F. L. W. et al. Osteoradionecrosis: study of the relationship of dental extraction in patients receiving radiotherapy. **Head Neck Surg** 1987; 10: 48.
20. Vanmerkensteyn, J. P. R.; Bankker, D. J.; Borgmeijer-Hoelen, A. M. M. J. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible: experience in 29 patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1995; 80: 12.
21. Galler, C.; Epstein, J. B.; Guze, K. A. et al. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. **J Periodontal** 1992; 63: 310.
22. Withers, H. R.; Peters, L.; Taylor, J. M. G. et al. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 33: 563.
23. Kluth, E. V.; Jain, P. R.; Stuchell, R. N. et al. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. **J Prosthet Dent** 1988; 59: 194.
24. Schwartz, H. C. Treatment of Osteoradionecrosis with Measures Other Than Hyperbaric Oxygen. International Congress on Maxillofacial Prosthetics, 1994; University of the California, Los Angeles; 192-198, 1994.
25. Marx, R. E.; Johnson, R. P.; Kline, S. N. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. **JADA** 1985; 111: 49-54.
26. Bras, J.; De Jonge, H. K. T.; Van Merkensteyn, J. P. R. Osteoradionecrosis of the mandible: patogenesis. **Am J Otolaryngol** 1990; 11: 244.
27. Mounsey, R. A.; Brown, D. H. et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. **Laryngoscope** 1993; 103: 605.
28. Epstein, J. B.; Hatcher, D. C.; Graham, M. Bone scintigraphy of fibro-osseous lesions of the jaws. **Oral Surg** 1981; 51: 346.
29. Bergstedt, H. S. Bone scintigraphy of facial skeleton with 99 Tcm-diphosphonate. **Acta Radiol (Diagn.)** 1975; 16: 337.
30. Fogelman, I. et al. The role of boné scanning in Paget's disease. **Metab. Bone Dis Relat Res** 1981; 3(415): 243-254.
31. Carl, W.; Ikner, C. Dental extractions after radion therapy in the hard tissue replacement (HTR) therapy: a preliminary study. **J Prosthet Dent** 1998; 79 (3): 317-322.
32. Carlson, E. R.; Marx, R. E. Mandibular reconstruction with particulate bone cancellous marrow grafts: factors resulting in predictable reconstruction of the mandible. In: Worthington P., Evans J. (eds): *Controversies in Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: **W. B. Saunders Co**; 1993. p. 288-300.
33. Fleming, T. J. The Extraction of Teeth after Head and Neck Radiation Therapy. International Congress on Maxillofacial Prosthetics, 1994; University of the California, Los Angeles; 174-179, 1994.
34. Mainous, E. G.; Boyne, P. J. Hyperbaric oxygen in total rehabilitation of patients with mandibular osteoradionecrosis. **Int J Oral Surg** 1974; 3: 297.
35. Masfield, M. J.; Saunders, D. W.; Heimach, R. D.; Marx, R. E. Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. **J Oral Surg** 1981; 39: 585.
36. Marx, R. E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. **J Oral Maxillofac Surg** 1983; 41: 351-357.
37. Hart, G. B.; Mainous, E. G. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen. **Cancer** 1976; 37: 2580-2585.
38. Marx, R. E.; Ehler, W. J.; Tayapongsak, P.; Pierce, L. W. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. **Am J Surg** 1990; 160: 515-524.
39. Marx, R. E.; Hyperbaric oxygen in osteoradionecrosis of the jaws. *Infections in Surgery*, June issue 1986; 348-356.