



Osteorradionecrose em mandíbula

Mandibular osteoradionecrosis

Ana Cláudia Lustosa PEREIRA¹
Paulo Eduardo KREISNER¹
Fernanda Galvão DEWIETTE²
Eduardo da Silva PAULISCH²
Marília Gerhardt de OLIVEIRA¹

RESUMO

A mandíbula está entre os ossos mais freqüentemente afetados pela radiação. A mais severa seqüela pós-irradiação da mandíbula é a osteorradionecrose. Após tratamento de radioterapia em casos de câncer da cabeça e do pescoço, ela varia de pequenas exposições ósseas assintomáticas (que podem permanecer estáveis de meses a anos ou cicatrizar com tratamento conservador) até necrose severa, que requer intervenção cirúrgica e reconstrução. Está claro que as causas e a patogenia da osteorradionecrose são muito mais complexas do que se acreditava. Para o correto tratamento odontológico de pacientes irradiados, deve-se prevenir esta patologia.

Termos de indexação: Mandíbula. Osteorradionecrose. Radioterapia.

ABSTRACT

The mandible is among the bones most frequently affected by irradiation. The most severe post-radiation injury of the mandible is osteoradionecrosis. Osteoradionecrosis

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. Av. Ipiranga, 6681, Prédio 6, Sala 209, Partenon, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C.L. PEREIRA. E-mail: <anaclaudialustosa@hotmail.com>.

² Cirurgiões-Dentistas. Porto Alegre, RS, Brasil.

after radiotherapy for head and neck cancer varies from small, asymptomatic bone exposures that may remain stable for months to years or heal with conservative treatment, to severe necroses necessitating surgical intervention and reconstruction. It is clear that the cause and pathogenesis of osteoradionecrosis are far more complex than originally believed. In order to provide proper dental treatment to irradiated patients, this disease needs to be prevented.

Indexing terms: Mandible. Osteoradionecrosis. Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

As mudanças tardias no osso maduro relacionadas à radiação incluem atrofia, osteoradionecrose (ORN), fraturas patológicas e seqüelas induzidas pela radiação. A mandíbula é um dos ossos mais freqüentemente afetados, já que a maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebe terapia com altas doses de irradiação.

A ORN de mandíbula é uma complicação tardia séria. Ela pode ocorrer como uma complicação de radiação interna ou externa e como resultado de uma terapia de radiação primária ou adicional.

A exata definição de osteoradionecrose é um tópico de debate na literatura, mas, em geral, é uma condição em que o osso irradiado torna-se desvitalizado e exposto através da pele ou mucosa suprajacente, persistindo sem cicatrização por três meses.

Ewing¹ foi um dos primeiros a usar o termo "osteíte de radiação" para descrever alterações ósseas após irradiação. Alguns autores mostram que o termo osteoradionecrose é freqüentemente usado de forma errada para todas as lesões ósseas pós-irradiação. O diagnóstico de ORN implica evidência radiográfica de necrose óssea após irradiação, que não está relacionada à recorrência de tumor.

Este trabalho fez uma revisão de literatura da doença osteoradionecrose, que afeta pacientes que receberam irradiação na região da cabeça e do pescoço.

Diagnóstico

Um dos fatores que mais complicam o estudo da ORN é a dificuldade em se fornecer uma definição

consistente. Depois da primeira definição de Ewing¹, os termos osteíte de radiação, osteoradionecrose, necrose de radiação e necrose óssea avascular foram utilizados para nomear esta condição².

Clinicamente, a ORN apresenta-se como osso exposto e não cicatrizado por pelo menos três meses em uma área previamente irradiada. Os sinais e os sintomas mais comuns incluem dor, drenagem e fistulização para mucosa ou pele².

Historicamente, a ORN afeta o osso mandibular em uma variação de 2% a 22%³. Provavelmente devido à terapia de radiação de megavoltagem e à melhora na higiene bucal preventiva, houve uma diminuição da taxa para cerca de 5%⁴.

Studer et al.⁵ compararam a incidência de ORN que necessitava de ressecção mandibular, de 1980 a 1990, com a incidência entre 1990 e 1998. Encontraram que, antes de 1990, a incidência de ORN foi de aproximadamente 15%; após 1990, a incidência de ORN reduziu para 5%.

Vários fatores clínicos e físicos estão associados ao risco de ORN; eles incluem variáveis relacionadas ao tratamento, ao paciente e ao tumor. As variáveis relacionadas ao tratamento incluem total de radiação, dose efetiva biologicamente, dose de braquiterapia, combinação de irradiações interna e externa, extensão do campo irradiado e intervalo de tempo entre as frações; as relacionadas ao paciente são bolsa periodontal profunda, má higiene bucal, abuso de álcool e tabaco, inflamação óssea e extração dentária após radioterapia; as relacionadas ao tumor são o tamanho e o estágio do tumor, associação do tumor ao osso e sítio anatômico do tumor⁶.

A osteoradionecrose é considerada um dano tardio da radiação ao sistema ósseo de Havers e aos

vasos sanguíneos dos ossos, caracterizada por inadequado processo de reparo do tecido ósseo⁷.

Em 1983, Marx⁸ descreveu a primeira teoria da fisiopatologia da osteorradionecrose. Ele propôs que a radiação causa uma endoarterite que resulta em hipóxia tecidual, hipocelularidade e hipovascularidade, os quais desorganizam o tecido e promovem feridas crônicas não cicatrizadas.

A radiação reduz o potencial de vascularização dos tecidos. A consequente condição hipovascular e hipóxica reduz a atividade celular, a formação de colágeno e a capacidade de cicatrização das feridas⁹.

Histologicamente, a ORN é caracterizada pela destruição de osteócitos e ausência de osteoblastos nas margens ósseas, além de perda da matriz osteóide¹⁰.

Segundo Jereczek-Fossa & Orecchia¹¹, a hipovascularização induzida pela radiação, mais que o dano celular, pode ser a razão para a forte predisposição da mandíbula para a ORN, quando comparada à maxila. De fato, Bras et al.¹² demonstraram que a ORN da mandíbula é uma necrose isquêmica devido à obliteração da artéria alveolar inferior induzida pela radiação, e a revascularização pelos ramos da artéria facial está alterada pela doença vascular e pelo dano periosteal induzidos pela radiação.

Originalmente, os três principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de osteorradionecrose são radiação, trauma e infecção¹³.

Existe, atualmente, alta incidência de uma doença óssea mandibular semelhante à ORN em pacientes sob terapia com bifosfonatos para tratamento de lesões osteolíticas metastáticas ou hipercalcemia associada ao câncer¹⁴. Segundo Ruggiero et al.¹⁴, os bifosfonatos se ligam aos osteoclastos do osso mineral e os rompem, causando reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos rompidos. Eles acreditam que a inibição dos osteoclastos pelos bifosfonatos resulta em comprometimento da vascularização óssea. Além

disso, os bifosfonatos impedem a remodelação óssea e permitem o acúmulo de microdanos, diminuindo a resistência mecânica óssea.

O diagnóstico da ORN é baseado no exame clínico do osso cronicamente exposto. Os exames imaginológicos revelam densidade óssea diminuída e fraturas ocasionais. A tomografia computadorizada mostra alterações ósseas com áreas líticas focais, corticais interrompidas e perda do trabeculado esponjoso do lado sintomático, freqüentemente acompanhada de espessamento do tecido mole¹⁵.

A cintilografia óssea permite a avaliação da extensão e a localização da lesão. Ela mostra alta sensibilidade (até 100%), mas baixa especificidade (cerca de 60%) para o diagnóstico da osteorradionecrose¹⁶.

Tratamento

Historicamente, o tratamento da ORN baseia-se em uma combinação de medidas conservadoras (antibióticos, debridamento e irrigação) e ressecção cirúrgica (seqüestrectomia, mandibulectomia marginal, mandibulectomia segmentada, com ou sem reconstrução)².

Antibióticos podem ser administrados na ocorrência de osteorradionecrose, sendo este procedimento efetivo nos pacientes com menor comprometimento sistêmico. Se as dores ou as exacerbações forem freqüentes, deve-se considerar o tratamento cirúrgico combinado com antibióticos potentes e terapia com oxigenação hiperbárica, que podem ser eficazes na cicatrização¹⁷.

Todo osso sem vascularização deve sofrer ressecção e o suprimento sanguíneo deve ser otimizado. Normalmente, o intervalo de tempo entre o término da radioterapia e o início da ORN ajuda a prever a agressividade do manejo cirúrgico, mas a quantidade de osso a ser ressecionado é uma decisão estritamente clínica e baseada na presença de sangramento no osso remanescente¹⁸.

Uma medida conservadora adicional que tem sido utilizada desde a década de 60 do século passado é o oxigênio hiperbárico (HBO)².

Partindo da teoria de Marx⁸, que afirma que a osteorradionecrose é o resultado da hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade, o oxigênio hiperbárico parece ser uma opção atrativa. Ele aumenta o suprimento de oxigênio no tecido hipóxico, estimulando a proliferação fibroblástica e angiogênese¹¹.

O HBO estimula a formação de colágeno e pode ser bactericida ou bacteriostático para muitas espécies. O uso de HBO é preconizado para o tratamento pré e pós-operatório em pacientes de alto risco submetidos a extrações dentárias ou outras intervenções cirúrgicas. Em pequenas lesões, tem sido usado com o intuito de evitar a ressecção cirúrgica da mandíbula¹⁹.

Bui et al.²⁰ encontraram não só uma alta taxa de resposta da ORN ao HBO (81%), mas também uma alta taxa de melhora nos sintomas.

Em um estudo feito por Marx et al.²¹ comparando a utilização de HBO com o uso de penicilina isolada para prevenção da ORN após extração dentária, verificou-se que no grupo com utilização de HBO houve uma incidência de 5,4% de ORN, contra 29,9% no grupo com utilização de penicilina.

Posteriormente, alguns estudos demonstraram menos de 5% de incidência de ORN após extração dentária pós-irradiação sem o uso de HBO^{22,23}.

Alguns autores acreditam não estar tão claro que o HBO é eficaz no tratamento da ORN. Em estudos de extrações pós-irradiação sem uso de HBO, desde 1986, houve uma incidência de somente 3,1 a 3,5% de ORN, bem menor do que os 30% de pacientes sem o uso de HBO ou mesmo os 5% com a utilização de terapia por HBO dos estudos de Marx^{8,24}.

A terapia por HBO é um processo demorado e caro. O protocolo mais usado requer 30 horas de tratamento pré-operatório em 20 sessões de 90 minutos em uma câmara hiperbárica, seguido de 15 horas de tratamento pós-operatório em 10 sessões de 90 minutos. O custo de cada sessão de 90 minutos está entre 300 e 400 dólares²⁵.

O risco de ORN pode ser reduzido por avaliação prévia intrabucal e tratamento dentário e gengival com tempo para cicatrização adequado antes do início da radioterapia. Atenção particular deve ser dada para os cuidados bucais antes e após a irradiação. Existe uma relação estreita entre a presença de dentes na área irradiada e o desenvolvimento de ORN¹¹.

Vale ressaltar também que uma porcentagem de pacientes pode desenvolver radionecrose da mandíbula espontaneamente, mesmo na ausência de elementos dentários.

A prevenção da ORN deve incluir fatores relacionados ao paciente e ao tratamento (Figura 1). A otimização da dose de distribuição com o volume irradiado, por meio do uso de compensadores de tecido e filtros, pode diminuir a dose absorvida pela mandíbula¹¹.



Figura 1. Radiografia panorâmica demonstrando imagem de ORN na mandíbula.

DISCUSSÃO

A ORN é uma das complicações que ocorre em decorrência da irradiação utilizada no tratamento de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço^{8,26} e sua prevenção deve ser o maior objetivo dos cirurgiões-dentistas que tratam esses pacientes²⁷. É fundamental uma avaliação dentária antes da radiação para prevenir a ORN. Esta avaliação deve identificar os principais fatores que podem aumentar

o risco para ORN e, assim, tomar medidas para controlá-los ou eliminá-los antes que a radioterapia comece²⁸⁻³¹.

As lesões ósseas pós-irradiação podem ser tratadas com modalidades terapêuticas conservadoras e cirúrgicas. As terapias compreendem múltiplas e diárias irrigações com soluções salinas, incluindo antibióticos durante os episódios de infecção aguda, aplicação tópica de antissépticos, seqüestrectomia com remoção de fragmentos ósseos expostos, assim como o uso de HBO^{2,11,32}.

Debridamento conservador pode ser necessário para remover espículas de osso desvitalizado. Pacientes com ORN em progressão podem ser tratados por HBO isolado ou combinado com debridamento. Mandibulectomia segmentada e reconstrução são necessárias em pacientes com ORN severa que não melhoram com tratamento conservador⁴.

Teoricamente, o HBO aumenta os níveis de oxigênio no sangue e melhora a cicatrização óssea^{4,33}. Entretanto, a eficácia do HBO é baseada quase exclusivamente em estudos não controlados. As maiores desvantagens do HBO são o tempo prolongado e o alto custo^{25,34}.

Com relação à dose de radiação ideal para a irradiação da maioria dos tumores da região da cabeça e do pescoço, esta varia em torno de 50 a 70 Gy^{2,25}.

Embora muitos autores digam que o tempo de espera entre as extrações e a irradiação deva ser de 10 a 14 dias, alguns recomendam uma espera de 21 dias^{35,36}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteorradionecriose da mandíbula é uma complicação difícil da terapia por radiação para os tumores da cabeça e do pescoço. Vários fatores relacionados ao tumor, ao paciente e ao tratamento influenciam o risco do desenvolvimento de osteorradionecriose. Com este conhecimento, todas as medidas preventivas devem ser tomadas para reduzir o risco de ORN: avaliação intrabucal meticulosa,

tratamento dentário e tempo de cicatrização adequados antes do início da radioterapia. A decisão entre o tratamento conservador e a extração de um elemento dentário deve ser feita com base no prognóstico deste elemento e o tempo disponível para tratamento dentário até a irradiação.

Com o intuito de reduzir a incidência de ORN, em especial na região mandibular nos pacientes submetidos a irradiação na região da cabeça e do pescoço, todo cirurgião-dentista deve buscar um bom conhecimento sobre a prevenção da mesma, a fim de que possa deixar o paciente em condições bucais adequadas para a execução da radioterapia. Em caso de necessidade de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal prévios à irradiação (em especial exodontias), deve haver um tempo de cicatrização adequado para posterior radioterapia na região.

REFERÊNCIAS

1. Ewing J. Radiation osteitis. *Acta Radiol.* 1926; 6:399-412.
2. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13(4):217-21.
3. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behavior and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol.* 2000; 25(5):378-84.
4. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24):4867-8.
5. Studer G, Glanzmann C, Gratz KW. Osteoradionecrosis of the mandible in patients treated with different fractionations. *Strahlenther Onkol.* 2004; 180(4):233-40.
6. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G, De Marie M, Di Russo A, Kenda R, et al. Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. *Radiother Oncol.* 1997; 44(2):143-7.
7. Makkonen TA, Kiminki A, Makkonen TK, Nordman E. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 16(1):56-64.
8. Marx RE. Osteoradionecrosis. A new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(5):283-8.
9. Westermark A, Sindet-Pederson S, Jensen J. Osteoradionecrosis: pathogenesis, treatment and prevention. *Tandlaegebladet.* 1990; 94(16):669-73.

10. Murray C, Herson J, Zimmerman S. 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(5):549-53.
11. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28(1):65-74.
12. Bras J, Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol.* 1990; 11(4):244-50.
13. Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(2):125-6.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteoradionecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(5):527-34.
15. Hermans R, Fosscon E, Ioannides C, van den Bogaert W, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol.* 1996; 25(1):31-6.
16. Bachmann G, Rössler R, Klett R, Rau WS, Bauer R. The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(3):189-95.
17. Kreisner PE, Oliveira MG, Weissmann R. Osteoradionecrose: revista da literatura. *Rev Fac Odontol Passo Fundo.* 2005; 10(2):93-6.
18. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003; 25(3):181-6.
19. Chavez JÁ, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59(5):518-22.
20. Bui OC, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2004; 60:871-8.
21. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985; 111(1):49-54.
22. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55:275-81.
23. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(10):1123-31.
24. Németh Z, Sonogyi A, Takácsi-Nagy Z, Barabás J, Németh G, Szabó G. Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6(1):53-8.
25. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiation Oncology Phys.* 2006; 64(3):661-9.
26. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45(2):104-11.
27. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 1999; 44(4):243-7.
28. Stevenson-Moore P. Oral complications of cancer therapies essential aspects of a pretreatment oral examination. *N C I Monogr.* 1990; (9):33-6.
29. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral complications of head and neck radiotherapy. *Cancer.* 1992; 70(8):2171-80.
30. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Boustholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(10):1088-93.
31. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Center.* 2002; 10(1):40-3.
32. Peleg M, Lopez EA. The treatment of osteoradionecrosis of the mandible: the case for hyperbaric oxygen and bone graft reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(6):956-60.
33. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(3):213-25.
34. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gihanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24):4893-900.
35. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1987; 64:379-390.
36. Rothstein JP. Radiation therapy and oral care. *Dent Today.* 2005; 24:66-8.

Recebido em: 21/3/2007

Versão final reapresentada: 21/8/2007

Aprovado em: 17/3/2008