

Osteorradioneecrose - revista de literatura

Osteoradionecrosis - literature review

Paulo Eduardo Kreisner*
Marília Gerhardt de Oliveira**
Ruben Weismann***

Resumo

Este trabalho consistiu de uma revista da literatura relacionada à patologia osteorradioneecrose (ORN), particularmente da maxila e da mandíbula, que é uma complicação da radioterapia utilizada no tratamento de neoplasias malignas das regiões da cabeça e do pescoço. A irradiação dos tecidos ósseos induz à hipovascularização, hipóxia e perda de células desses tecidos. O profissional que trata pacientes irradiados deve buscar a prevenção da ORN.

Palavras-chave: osteorradioneecrose, radioterapia, neoplasias da cabeça e do pescoço, ossos faciais.

Introdução

As neoplasias malignas das região da cabeça e do pescoço são lesões que requerem um tratamento complexo. As modalidades terapêuticas evoluíram, podendo ser instituída cirurgia, quimiorradioterapia concomitantes ou, ainda, radioterapia acelerada. Apesar da irradiação favorecer uma boa resposta frente às neoplasias malignas, pode desencadear alterações nos tecidos, que se manifestam com dor, mucosite, edema, xerostomia, alterações da flora bacteriana bucal, perda do paladar, cáries dentárias, trismo e osteorradioneecrose.

Muitas formas de irradiação têm sido utilizadas, sendo a fonte de irradiação externa sozinha, ou em associação com fontes internas, a terapia básica. A forma de distri-

buição, a dose total, a dose diária e os meios de irradiação têm sido correlacionados com o desenvolvimento da osteorradioneecrose.

Graves efeitos sobre o tecido ósseo decorrem da utilização da radioterapia no tratamento das neoplasias malignas, como hipovascularidade, hipocelularidade e hipóxia. Fontes de irradiação externa, em associação com fontes implantadas internas, com dose total alta e distribuição com super e megavoltagem, são fatores que aumentam o risco de ORN, diretamente relacionado aos efeitos da irradiação, o que acontece em razão de uma inabilidade dos tecidos moles e duros em manter a renovação celular e as sínteses de colágeno. Portanto, efeitos adversos nos tecidos normais têm

* Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) pela Faculdade de Odontologia PUCRS; mestrando em CTBMF – FO-PUCRS.

** Professora Titular da PUCRS; coordenadora do Programa de Pós-Graduação de Mestrado e Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da PUCRS.

*** Professor Titular da PUCRS; Doutor em Odontologia e Estomatologia Clínica pela FO-PUCRS; líder do Grupo de Pesquisa CNPq – Biocompatibilidade de Materiais.

Recebido: 09.07.2004 Aceito: 31.05.2005

imposto limites ao tempo e à dose de irradiação. A ORN pode ocorrer em qualquer sítio irradiado, existindo relatos na pelve, no esterno, na clavícula, na cabeça do fêmur e noutros ossos, como os do complexo craniofacial.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revista da literatura relacionada à osteorradionecrose (ORN), que afeta os pacientes irradiados nas regiões da cabeça e do pescoço.

Revista de literatura

A ORN é uma complicação da radioterapia utilizada no tratamento das neoplasias malignas, sendo dolorida, debilitante e, frequentemente, refratária ao tratamento, (MARX, 1983; EPSTEIN, WONG, STEVENSON-MORE, 1987a). Pode, ainda, ser definida como a exposição de osso irradiado não viável, que não cicatriza sem intervenção (MARX, JOHNSON, 1987). Foi descrita primeiramente por Regaud (1922), representando ainda hoje um desafio clínico (REUTHER et al., 2003).

No processo de osteorradionecrose, a exposição à irradiação predispõe o tecido a se tornar hipovascular, hipocelular e hipóxico. Os efeitos da irradiação no osso são a reduzida vascularidade e celularidade dos tecidos bucais moles e duros (MARX, 1983).

Os tecidos irradiados não revascularizam espontaneamente porque o padrão da cicatrização extremamente difuso cria somente gradientes superficiais de oxigênio. Tais tecidos tornam-se hipóxicos e, quando danificados, não possuem capacidade metabólica para responder à injúria. Na hipóxia, os macrófagos teciduais não são capazes de fagocitar microrganismos ou tecidos necróticos nas feridas, fibroblastos falham na deposição de colágeno novo e uma ferida crônica não cicatrizante se desenvolve (MARX, 1983). A continuação e a piora do processo de hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade reduzem ainda mais o gradiente de oxigenação tissular (MAIER et al., 2000).

O estabelecimento da ORN é comumente desencadeado após o rom-

pimento da mucosa bucal por exodontia, trauma ou biópsia na área previamente irradiada, o que permite o ingresso de microrganismos da cavidade bucal, no osso subjacente (VUDINIABOLA et al., 2000).

Segundo Marx (1983), os microrganismos podem estar presentes, contaminando a superfície necrosada. Os organismos identificados por cultura variam muito. Uma alta incidência de *Streptococcus*, espécies de *Candida* e organismos gram-negativos sugerem contaminação saprófita. *Bacteroides* e *Eikenella*, bem como *Staphylococcus aureus* não foram encontrados na superfície dos ossos radionecróticos.

O risco de desenvolvimento da ORN é maior nos primeiros 12 meses após a irradiação, mas pode se manter por anos após a exposição (DAUM e NEGUS, 1988). Em relação à localização, é mais comum na mandíbula em virtude de vascularização relativamente pobre deste osso (THIEL, 1989; HERZOG et al., 1995; BENJELLOUN et al., 1998). Quando localizada na maxila, desenvolve-se com menor gravidade clínica e os efeitos são menos severos (EGGERT, DUMBACH, STEINHÄUSER, 1985).

Como efeito colateral crônico da irradiação, a ORN progride lentamente, sem tendência a curar-se espontaneamente, em contraste com as complicações agudas, como as mucosites, que surgem durante a terapia e cicatrizam espontaneamente dentro de algumas semanas (REUTHER et al., 2003).

A ORN pode levar a dor intensa, fratura, formação de sequestro ósseo e fístulas, que fazem com que seja impossível a alimentação via oral (CHONG, HINCKLEY, GINSBERG, 2000; STORE e BOYSEN, 2000). Secundariamente, os tecidos hipóxicos moles e duros enfraquecidos podem infeccionar e desenvolver uma ferida crônica que não cicatriza (RISTO-PEKKA et al., 1980; THIEL, 1989; CURI e DIB, 1997; LIU, CHANG e LOU, 1998).

Radiograficamente, a ORN frequentemente tem o aspecto de uma radiolucidez difusa sem demarcação esclerótica contornando a zona necrótica, porém áreas radiopacas podem ser identificadas

quando o sequestro ósseo é formado. A tomografia computadorizada e a cintilografia têm sido utilizadas para avaliar a extensão e o comportamento da ORN (GALLER et al., 1992).

A necrose dos tecidos moles frequentemente precede a necrose óssea, proporcionando uma via pela qual a infecção pode alcançar o osso (GOWGIEL, 1960). Doença periodontal, abscessos dentários, lesões de cárie extensas e dentes impactados podem promover uma via para que a infecção alcance o osso mandibular, cuja capacidade reparativa está prejudicada pela irradiação (HAYWARD et al., 1968).

A associação entre doença cárie e/ou doença periodontal antes da radioterapia, com a subsequente ocorrência de osteorradionecrose, sugere que a incidência de necrose é significativamente maior nos portadores dessas doenças (MURRAY, DALY, ZIMMERMANN, 1980). Ao contrário, quando o paciente apresenta dentição sadia, o risco de osteorradionecrose é mais baixo. Por outro lado, uma certa porcentagem de pacientes desenvolve ORN da mandíbula espontaneamente após irradiação, apesar do edentulismo. Nesses casos, a patologia deve, obviamente, ser atribuída a fatores não dentários (MURRAY, 1979).

De acordo com Murray, Daly e Zimmermann (1980), é particularmente importante que patologias de origem dentária sejam eliminadas em pacientes com história de negligência quanto à higiene bucal, bem como em indivíduos que persistem com tabagismo e etilismo. Tais pacientes apresentam uma suscetibilidade aumentada de necrose da mandíbula, pois a presença de microrganismos associados com doenças dentárias no local irradiado aumenta a probabilidade de o osso adjacente tornar-se infectado. Abuso de álcool e tabaco são claramente identificados como fatores de risco para ORN (GLANZMANN e GRÄTZ, 1995), havendo uma correlação positiva entre tais hábitos e a incidência dessa complicação (THORN et al., 2000).

No paciente previamente irradiado, extrações dentárias constituem-se num grande fator de

risco de necrose óssea. A incidência de ORN após extrações dentárias é maior que 61,1%, de acordo com Kluth et al. (1988), Marciani e Ownby (1986), Makkonen et al. (1987), Epstein et al. (1987) e Morrish et al. (1981). Um incidente traumático, como uma extração, produz uma demanda para síntese protéica que requer atividade dos elementos celulares capazes de sintetizar proteínas (muitos fibroblastos) e uma rede vascular intacta capaz de distribuir nutrientes à ferida (leito capilar funcionante) (DAUM e NEGUS, 1988). Como o tecido irradiado apresenta essas propriedades diminuídas, justifica-se uma grande incidência de osteorradionecrose nesses pacientes.

Uma vez instalada nos maxilares, a ORN pode receber tratamento não cirúrgico e cirúrgico (MARCHETTA, SAKO e HOLYOKE, 1967; ROBINSON, MASTERS, KETCHUM, 1971; RANKOW e WEISSMAN, 1971). Segundo Rosenbaum et al. (2005), antibióticos podem ser administrados na ocorrência de osteorradionecrose, sendo esse procedimento efetivo nos pacientes com menor comprometimento sistêmico. Se as dores ou as exacerbações forem frequentes, devem-se considerar o tratamento cirúrgico combinado com antibióticos potentes e terapia com oxigenação hiperbárica, os quais poderão ser eficazes na cicatrização.

Segundo Sassi et al. (2003), a utilização da oxigenação hiperbárica pode ser útil tanto na prevenção como no tratamento da osteorradionecrose. Essa modalidade tem como maior benefício aumentar a tensão de oxigênio nos tecidos, promovendo a neoformação vascular e possibilitando a cicatrização das feridas cirúrgicas.

Vudiniabola et al. (2000) obtiveram sucesso na terapia com oxigênio hiperbárico (HBO), cujo uso implica um aumento da dose de oxigênio dissolvido no plasma e distribuído aos tecidos. Isso reduz a hipóxia dentro dos tecidos afetados, estimulando a angiogênese na área hipovascularizada. O mecanismo de ação do HBO nos tecidos é complexo. Elevação de oxigênio de forma regular, periódica, não prolongada, nos tecidos hipóxicos

aumenta a capacidade fagocítica dos leucócitos (HUNT, PAI, 1972), estimula o crescimento de fibroblastos e a formação de colágeno a fim de promover o crescimento de neocapilares (KNIGHTON, SILVA e HUNT, 1981). Em resumo, a habilidade do HBO em induzir angiogênese e fibroplasia está bem documentada (MARX, 1987).

De acordo com Maier et al. (2000), evidência radiográfica de osteólise do bordo inferior da mandíbula, fratura patológica ou fistula buccutânea indicam sinais avançados que requerem intervenção mais agressiva. Nessas situações, o tratamento com HBO nem sempre é resolutivo. Portanto, tais pacientes devem ser tratados com ressecção da porção afetada da mandíbula e excisão dos tecidos moles necróticos.

Segundo Schaffer et al. (2000), a terapia com *laser* com a utilização de baixas doses de luz apresenta resultados promissores na prevenção e tratamento de complicações decorrentes de outras modalidades terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia local, o que poderia ser explicado por um aumento do fluxo sanguíneo na área.

Discussão

A ORN é uma das complicações que ocorre em decorrência da irradiação utilizada no tratamento de neoplasias malignas da região da cabeça e do pescoço (EPSTEIN, WONG, STEVENSON-MORE, 1987; MARX, 1983) e sua prevenção deve ser o maior objetivo dos cirurgiões-dentistas (VUDINIABOLA et al., 1999) que tratam esses pacientes. É oportuno que patologias de origem dentária sejam eliminadas em pacientes com história de negligência com a higiene bucal, bem como controlar indivíduos que persistem com hábitos de tabagismo e etilismo (MURRAY, DALY, ZIMMERMANN, 1980).

As técnicas terapêuticas baseiam-se na reversão das condições de hipovascularidade, hipocelularidade e hipóxia, o que pode ser obtido por meio do oxigênio hiperbárico ou da laserterapia. Quando não for possível a instauração dessas tera-

pias, a remoção cirúrgica do tecido necrótico é indicada.

Apesar da evolução das técnicas de tratamento da ORN, principalmente em relação ao oxigênio hiperbárico (VUDINIABOLA et al., 2000), é importante o desenvolvimento de técnicas que possam impedir ou reduzir a incidência desta patologia.

Segundo Schaffer et al. (2000), a terapia com *laser* poderia apresentar resultados promissores na prevenção e tratamento de complicações decorrentes de outras modalidades terapêuticas, como a radioterapia e quimioterapia local. Através da biomodulação de certas funções celulares, essa luz de baixa potência e energia promove uma melhora no processo de cicatrização e reduz a dor, efeitos que poderiam ser explicados pelo aumento do fluxo sanguíneo na área.

Com base nisso, parece ser lógica a utilização do *laser* de baixa intensidade na prevenção e no tratamento da osteorradionecrose, de forma que mais pesquisas nessa área devem ser realizadas.

Considerações finais

A osteorradionecrose presente na maxila e na mandíbula é uma complicação da radioterapia aplicada no tratamento das neoplasias malignas da cabeça e do pescoço. Algumas condições podem predispor o paciente à instalação da ORN, como a inadequada cicatrização pós-exodontia antes do início da radioterapia, doses altas de irradiação, abuso de álcool e tabaco, higiene bucal inadequada, procedimentos cirúrgicos após radioterapia, trauma ao osso irradiado e fatores nutricionais.

Uma certa porcentagem de pacientes desenvolve espontaneamente radionecrose da mandíbula após irradiação, mesmo na ausência dos elementos dentários. A prevenção da ORN deve ser um objetivo do cirurgião-dentista no atendimento de todos os pacientes que foram irradiados nas regiões da cabeça e do pescoço.

Abstract

This work consists of a literature review on osteoradionecrosis. Radionecrosis of the mandible and maxilla may be a serious complication after radiotherapy in patients with head or neck neoplasias. Osteoradionecrosis begins with irradiation, which induces tissue to become hypovascular, hypocellular and hypoxic. The prevention of this severe complication is a major goal in combined modern tumor therapy.

Key words: osteoradionecrosis, radiotherapy, head and neck neoplasm, facial bones.

Referências

BENJELLOUN, A. et al. Osteoradionecrosis of the jaws. Apropos of 7 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, v. 99, p. 192-198, 1998.

CHONG, J.; HINCKLEY, L.K.; GINSBERG, L. E. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 21, p. 175-178, 2000.

CURI, M. M.; DIB, L. L. Osteoradionecrosis of the jaws; a retrospective study of the backround factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 55, p. 540-544, 1997.

DAUM, R. E.; NEGUS, T. W. Hyperbaric oxygen in osteoradionecrosis of the mandible. *J R Nav Med Serv*, v. 74, p. 51-54, 1988.

EGGERT, J. H.; DUMBACH, J.; STEINHAUSER, E. W. Zur tiologie und therapie der osteoradionekrose des unterkiefers. *Dtsch Zahnärztl Z*, v. 40, p. 2-11, 1985.

EPSTEIN, J. B.; WONG, F. L.; STEVENSON-MORE, P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 45, p. 104-110, 1987.

EPSTEIN, J. B. Osteoradionecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg*, v. 10, p. 48-54, 1987.

GALLER, C. et al. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: Report of 3 cases. *J Periodontol*, v. 63, p. 310, 1992.

GLANZMANN, C.; GRÄTZ, K. W. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiotherapy and Oncology*, v. 36, p. 94-100, 1995.

GOWGIEL, J. M. Experimental radionecrosis of the jaws. *J Dent Res*, v. 39, p. 176, 1960.

HAYWARD, J. R. et al. The management of teeth related to the treatment of oral cancer. In: *Oral Care for Oral Cancer Patient*, Public Health Service Publication No. 1958, Washington D. C., U. S. Department of Health, Education and Welfare, p. 1-8, 1968.

HERZOG, M. et al. Klinische aspekte zu ursachen und therapie der osteoradionekrose der kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z*, v. 50, p. 85-87, 1995.

HUNT, T. K.; PAI, M. P. Effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet*, v. 135, p. 561-568, 1972.

KLUTH, E. V. et al. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaw. *J Prosthet Dent*, v. 59, p. 194-201, 1988.

KNIGHTON, D. R.; SILVA, I. A.; HUNT, T. K. Regulation of wound healing, angiogenesis-effect of oxygen gradient and inspired oxygen concentrations. *Surgery*, v. 90, p. 262-269, 1981.

LIU, C. J.; CHANG, K. M.; LOU, C. T. Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis. *J Maxillofac Surg*, v. 56, p. 251-253, 1998.

MAIER, A. et al. H. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v. 38, p. 173-176, 2000.

MAKKONEN, T. A. et al. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v. 16, p. 56-64, 1987.

MARCHETTA, F. C.; SAKO, K.; HOLYOKE, D. E. Treatment of osteoradionecrosis by intraoral excision of the mandible. *Surg Gynecol Obstet*, v. 125, p. 1003, 1967.

MARCIANI, R. D.; OWNBY, H. E. Osteoradionecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 44, p. 218-223, 1986.

MARX, R. E. Osteoradionecrosis. A new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 41, p. 283-288, 1983.

MARX, R. E.; JOHNSON, R. P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg*, v. 64, p. 379-390, 1987.

MORRISH, R. B. et al. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck cancer. *Cancer*, v. 47, p. 1980-1983, 1981.

MURRAY, C. G. *The incidence and management of osteoradionecrosis of the mandible: a 10 years study*. Research Report, The University of Texas Dental Branch and M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, May, 1979.

MURRAY, C. G.; DALY, T. E.; ZIMMERMANN, S. O. The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Path*, v. 49, p. 99-104, 1980.

RANKOW, R. M.; WEISSMAN, B. Osteoradionecrosis of the mandible. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 80, p. 603, 1971.

REGAUD, C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-a-vis des rayons X et gamma et sur la mecanisme de l'osteoradionecrose. *CR Soc Biol (Paris)*, v. 87, p. 629-932, 1922.

REUTHER, T. et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 32, p. 289-295, 2003.

RISTO-PEKKA, H. et al. Actinomyces israelii in osteoradionecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Path*, v. 55, p. 580-588, 1980.

ROBINSON, D. W.; MASTERS, F. W.; KETCHUM, L. D. Management of osteoradionecrosis. *JAMA*, v. 217, p. 950, 1971.

ROSENBAUM, E. H. et al. *Mucositis – oral problems and solutions*. Disponível em: <http://www.cancersupportivecare.com/oral.html>. Acesso em: 3 abr. 2005.

SASSI, L. M. et al. Prevenção e tratamento da osteoradionecrose com terapia de oxigenação hiperbárica. *Rev Bras Cir Periodontia*, v. 1, n. 2, p. 123-128, 2003.

SHAFFER, L. M. et al. Effects of 780 nm diode laser irradiation on blood microcirculation: preliminary findings on time-dependent T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Photochem Photobiol B*, v. 54, n. 1, p. 55-60, 2000.

STORE, G.; BOYSEN, M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol*, v. 25, p. 378-384, 2000.

THIEL, H. J. Osteoradionecrosis. Etiology, pathogenesis, clinical aspects and risk factors. *Radiobiol Radiother*, v. 30, p. 397-413, 1989.

THORN, J. J. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 58, p. 1093-1095, 2000.

VUDINIABIOLA, S. et al. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J*, v. 44, p. 243-247, 1999.

VUDINIABIOLA, S. et al. Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 29, p. 435-438, 2000.

Endereço para correspondência

Paulo Eduardo Kreisner
Rua Felipe Camarão 426/702.
Bairro Rio Branco
90035-140 – PORTO ALEGRE – RS
Fone: 51-33117858 / 51-99614500
E-mail: paulokreisner@terra.com.br