

Osteorradionecrose dos Maxilares

Luís Monteiro *, Eduardo Barreira **, Luís Medeiros ***

Resumo: A osteorradionecrose (ORN) dos maxilares é uma das mais temidas complicações orais tardias da radioterapia para neoplasias da cabeça e pescoço. Pode ter consequências graves que variam desde dor severa a fistulas e fracturas patológicas.

É basicamente uma necrose isquémica induzida pela radiação onde há evidência imagiológica e geralmente clínica de necrose óssea por mais de três meses e na ausência local de neoplasia.

O tratamento pode ser conservador, com medidas de higiene oral, antibioticoterapia e eliminação de pequenos sequestros. Em casos de lesões avançadas, a cirurgia, nomeadamente a cirurgia radical, pode ser o tratamento mais apropriado.

O médico dentista/estomatologista desempenha um papel fundamental na prevenção, no tratamento de complicações e seguimento de pacientes a efectuar ou submetidos a radioterapia.

Palavras-Chave: Cancro oral; Mandíbula; Osteorradionecrose; Radioterapia

Abstract: Jaw osteorradionecrosis (ORN) is one of the most feared late oral complication of head and neck radiotherapy. It may include serious consequences that vary from severe pain to fistulae and pathological fractures.

It's basically an ischemic necrosis induced by radiation where imaging and clinical evidence can be seen over a period of more than three months and in the absence of local neoplasias.

Treatment may be conservative, with oral hygiene measures, antibiotic therapy and the elimination of sequestrum. If lesions are severe, surgery, especially radical surgery, may be the most appropriate treatment.

The dentist plays a fundamental role in prevention, in the treatment of complications and follow-up of patients undergoing radiotherapy.

Key-words: Oral cancer; Mandible; Osteoradionecrosis; Radiotherapy

(Monteiro L, Barreira E, Medeiros L. Osteorradionecrose dos Maxilares. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2005;46:49-62)

* Médico Dentista. Regente de Biopatologia no IPSN/ESVS

** Médico Dentista

*** Médico Estomatologista. Director do serviço de Estomatologia do IPO-Porto. Regente de Patologia Oral no ISCS-N.

INTRODUÇÃO

O cancro da cavidade oral e da faringe é frequente no norte de Portugal, com uma taxa de incidência, em 1995, de 10.5/100000 habitantes⁽¹⁾. Geralmente são carcinomas espino-celulares, com taxas de sobrevivência aos 5 anos relativamente baixas. As formas de tratamento mais utilizadas incluem a cirurgia e a radioterapia (RT)⁽²⁾.

No entanto, estes tratamentos, nomeadamente a radioterapia, além de causar a morte das células neoplásicas afecta células normais originando por vezes severas complicações que podem diminuir de forma bastante significativa a qualidade de vida do doente, assim como interferir no protocolo terapêutico e no prognóstico. Estas complicações colaterais podem manifestar-se durante o tratamento (por exemplo mucosite, xerostomia) ou

mais tardiamente, por vezes, após vários anos^(2,3).

A osteorradionecrose (ORN) dos maxilares é uma das mais temidas e debilitantes complicações orais tardias da radioterapia para neoplasias da cabeça e pescoço. Nos estudos mais recentes, a sua frequência varia entre 3% a 15%^(4,5,6,7). Consiste numa necrose óssea isquémica induzida pela radiação, em que o tecido ósseo perde a dinâmica de regeneração e remodelação. A mucosa de revestimento adjacente acaba por necrosar facilitando secundariamente a infecção dos tecidos afectados^(8,9). Pode ter consequências graves que variam desde dor severa, osteomielites secundárias, fístulas intra e extra-orais, alterações mastigatórias e fonéticas a fracturas patológicas, infecções sistémicas, que levam a uma diminuição da qualidade de vida do doente.

Apesar dos avanços na radioterapia moderna como a utilização de aceleradores lineares (fotões), técnicas de doseamento computadorizado (permitem o estudo da conjugação de campos protegendo de melhor forma os tecidos sãos) e melhor controle dos factores de risco dentários, a ORN continua a ser uma realidade nos nossos dias.

DEFINIÇÕES

As Osteonecroses representam um conjunto de situações que podem estar relacionadas com diabetes mellitus, hiperlipidemias, radioterapia, drogas citostáticas ou coagulopatias familiares. As osteonecroses que não têm causa aparente, podem ser designadas de primárias ou ideopáticas (embora estejam frequentemente relacionadas com alterações sanguíneas hereditárias como trombofilias e hipofibrilólises familiares) enquanto que as causadas por agentes citostáticos,

alcoolismo, corticoterapia, doença de Gaucher, diabetes mellitus ou radioterapia se designam por osteonecroses secundárias^(10,11).

A osteonecrose radioinduzida ou osteorradionecrose é tipicamente uma osteonecrose secundária em que o factor etiológico é a radiação.

Regaud⁽¹²⁾, em 1922, foi um dos primeiros autores a descrever a ORN. Desde então, a ORN tem sido designada por vários termos, atendendo a características etiológicas, patogénicas e clínicas, como osteite de radiação⁽¹³⁾, necrose óssea avascular ou necrose óssea pós-radiação⁽⁴⁾.

Tradicionalmente, ORN é uma “perda da vitalidade óssea devido à irradiação sofrida, originando a perda da integridade mucosa e exposição do osso lesado^(14,15). Porém, existem situações de exposição óssea apenas com necrose de tecidos moles (provocadas por mucorradionecroses, deiscência de feridas cirúrgicas, regressão do tumor ou mesmo por recorrência tumoral). Estes casos não representam verdadeiras ORN. Estas lesões não revelam características ósseas de ORN e algumas delas cicatrizam com relativa facilidade e em pouco tempo, o que não acontece na maioria das ORN. Por esse motivo, vários autores têm utilizado o critério temporal no diagnóstico de uma ORN. Epstein *et al*⁽⁴⁾, definiu osteorradionecrose pós-radiação como a “ulceração ou necrose da membrana mucosa, com exposição do osso necrótico por mais de três meses, na ausência de doença metastática ou recorrente”. Harris⁽¹⁶⁾ classifica ORN como “osso irradiado que não consegue reparar-se num período superior de três meses na ausência de tumor local”. Marx⁽¹⁷⁾ estabelece este intervalo de tempo no mínimo de 6 meses. Outros autores chegam mesmo a definir a lesão como a “exposição de osso irradiado que não cicatriza sem

intervenção médica”, embora não represente os casos de ORN que têm resolução espontânea⁽¹⁸⁾.

Para Wong *et al*⁽⁹⁾, ORN é uma necrose isquémica induzida pela radiação, de cicatrização lenta, asso-ciada a necrose de tecidos moles e na ausência de necrose do tumor primário, recorrência e de doença metastática. Pode estar ou não infectada, dar ou não origem a fracturas patológicas. Utilizando critérios radiológicos, Store e Boysen⁽¹⁹⁾, definem ORN na evidência radiológica de necrose óssea dentro do campo de irradiação, com exclusão de recorrência tumoral.

ETIOPATOGENIA

Vários conceitos sobre a etiologia e a sequência de eventos na ORN tem sido propostos ao longo dos tempos, deste um processo infeccioso de osso enfraquecido por radioterapia como causa primária de ORN, até à desregulação do diálogo molecular das células irradiadas⁽⁸⁾.

Durante um longo período a ORN foi considerada uma osteomielite no osso irradiado, resultado de uma tríade de radiação, trauma e infecção. Marx e Klinge⁽²⁰⁾ ao demonstrarem a presença de bactérias apenas nas zonas mais superficiais das lesões, introduziram o conceito não infeccioso da ORN - os microorganismos não são um factor primário mas apenas contaminação secundária.

A lesão vascular radioinduzida é uma das teses mais defendidas para o desenvolvimento da ORN. Marx⁽¹⁷⁾ propôs uma sequência de irradiação de osso que origina um tecido ósseo hipovascular, hipó-xico, hipocelular, onde há perda da mucosa espon-taneamente ou devido a trauma, levando a uma ferida crónica que não repara. O efeito hipovascular seria para Marx, o factor decisivo para a deficiência na homeostasia metabólica e tecidular.

A radiação mostrou acelerar o desenvolvimento de aterosclerose e arteriosclerose em vasos de grande calibre^(21,22). Artérias como a carótida externa e a alveolar inferior que estiveram incluídas no campo de irradiação mostram em cortes histológicos espessura aumentada da íntima e da camada média. Na mandíbula há fenómenos de trombose na artéria alveolar inferior⁽²³⁾. Bras⁽²³⁾ em 1990, num estudo histopatológico de 17 mandíbulas irradiadas com ORN e sem ORN, atribuiu à obliteração da artéria alveolar inferior, o factor responsável pela necrose isquémica do osso mandibular. Esta obstrução origina uma hipovascularidade periférica, uma diminuição do fluxo sanguíneo, hipóxia celular, diminuição dos componentes essenciais para o metabolismo tecidular, alterações na actividade osteoclástica e perda celular. O osso irradiado sofre necrose isquémica asséptica com perda da capacidade reparativa dos tecidos osteogénicos. A reparação celular óssea é um processo dinâmico dependente da existência de colagénio para síntese do osteoide, por sua vez necessário para a remineralização óssea. A síntese de colagénio depende da incorporação do oxigénio molecular numa cadeia peptídica para formar grupos hidropil e hidroxilil na molécula de colagénio, que só é possível se a tensão de oxigénio tecidular for de igual ou superior a 20 mmHg⁽²⁴⁾. Num osso hipovascularizado a reparação de áreas necrosadas está assim fortemente comprometido.

A degenerescência da microvascularização óssea, após irradiação é também um dos processos chave envolvido na patogénese da ORN. A lesão e alteração da microvascularização provocada pela RT mostrou ser responsável pela necrose de vários tecidos como por exemplo do tecido nervoso no cérebro⁽²⁵⁾. O endotélio dos pequenos vasos pode

ser lesado de forma directa ou indirecta (por efeitos "bystander" radioinduzidos), traduzindo-se morfológicamente por hialinização, endartrite obliterante progressiva e endoflebite que provocam uma obstrução vascular⁽²⁶⁾.

Na mandíbula, os pequenos vasos do periósseo provenientes sobretudo da artéria facial são exemplo da importância desta microvascularização, principalmente quando os vasos alveolares inferiores estiverem comprometidos. Estudos em pacientes que efectuaram osteotomias periféricas, recessões marginais sem preservação do periósseo mandibular, ou esvaziamentos cervicais radicais em que os ramos da artéria facial ficaram comprometidos estão associados a um maior risco de ORN^(14,27). A obstrução ou espessamento da artéria alveolar inferior e a degenerescência da microvascularização do periósseo parecem assim ser pontos chave na patogenia da ORN.

Contudo, a visão anterior de ORN como uma lesão hipovascular, estática e inactiva contrasta com estudos onde o número de vasos não é significativamente alterado após RT⁽⁶⁾. Num estudo microrradiográfico, Store e Granström, verificaram um aumento do número de canais vasculares em osso cortical radionecrótico. Ao contrário do grupo das mandíbulas irradiadas sem ORN, as do grupo com ORN apresentavam um maior número de áreas de reabsorção e de áreas de regeneração. Os autores concluíram que o osso com ORN não é um tecido inactivo, mas que tem uma alta actividade metabólica e apresenta uma microvascularização significativa⁽⁶⁾. Estudos com cintilografias ósseas e ressonâncias magnéticas mostraram também um aumento de actividade nas lesões de ORN, que estará correlacionada com a existência de uma microvascularização significativa⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Estudos histológicos utilizando animais de

laboratório verificaram que após irradiação, os tecidos, mesmo os que mostravam oclusão vascular, auto-repararam-se progressivamente com processos de neovascularização e remodelação óssea^(31,32). Estes estudos indicam que a lesão de ORN tem uma actividade vascular activa e numerosa e que o tecido ósseo adjacente encontra-se activo, com fenómenos de neoangiogénese, reabsorção e regeneração óssea. A neovascularização de tecidos radionecróticos pode ser explicada pela acção do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é capaz de estimular a cascata de reacções que leva à angiogénese⁽³⁰⁾. O organismo poderá interpretar o tecido irradiado como uma ferida hipóxica, com a estimulação de angiogénese, seguida de aumento da actividade osteoclástica e do processo reparativo.

Contudo estes novos vasos que desesperadamente tentam restabelecer a homeostasia tecidual, poderão estar de alguma forma alterados inviabilizando a sua função. Tal facto pode ser explicado por alterações no DNA provocadas pela instabilidade genómica radioinduzida que só se manifestaram mais tarde após novos ciclos de divisão celular (efeitos "Bystander" radioinduzidos)^(25,26). Estas alterações cumulativas no DNA das células endoteliais manifestam-se tanto morfológicamente como funcionalmente, com alteração das proteínas de superfície, de receptores de factores hormonais, perda de capacidade anti-agregante, resultando na alteração da microcirculação^(25,26).

Também doentes com desordens na coagulação sanguínea como hipofibrinólises e trombofilias hereditárias podem estar mais propensos a ORN. Glueck et al verificaram que grande parte dos doentes com osteonecroses primárias e secundárias apresentavam hipofibrinólises e

trombofilias hereditárias, por exemplo, altos níveis de PAI-Fx e polimorfismos do gene do PAI-1^(10,11).

Mas as alterações não se resumem apenas a efeitos vasculares. As células osteogénicas do osso cortical quando irradiadas, mostraram deficiente produção de colagénio e diminuição da taxa de proliferação de osteoblastos, "in vitro"⁽⁸⁾. Estas alterações poderão estar relacionadas com deficiências adquiridas na expressão de receptores ou perda de sensibilidade a factores de crescimento como o TGF- β 1, responsáveis pela activação de síntese de colagénio tipo I. Assim está dificultada a produção de osteoide impedindo o processo de reparação óssea. O osso regenerado em ORN é irregular, em forma de mosaico⁽⁶⁾. A medula óssea normal é substituída por um tecido fibroso denso que sufoca os vasos existentes, prejudicando ainda mais o metabolismo dos osteoblastos.

FACTORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DA ORN

Vários factores podem estar relacionados com um risco acrescido de ORN, incluindo factores relacionados com os *tratamentos oncológicos* - campo de irradiação, doses totais de radioterapia, tipo de radiação, fraccionamento, tipo de cirurgia oncológica efectuada (com esvaziamento ganglionar radical, com osteotomia periférica), factores relacionados com o *doente* - cirurgia dento-alveolar no período durante e após RT, má higiene oral, doença periodontal, cáries extensas, abscessos dentários, trauma por próteses mucosuportadas, doenças metabólicas (diabetes mellitus), estado nutricional, idade, hábitos tóxicos como o tabaco e álcool (presente em 85% dos casos)⁽⁷⁾ e factores relacionados com o *tumor* - localização do tumor primário e o seu estadio.

A dose e o campo de radioterapia efectuados

representam um dos mais importantes factores de risco para ORN. A quantidade de radiação que um paciente vai receber depende do tipo de tumor, da localização, do seu estadio, da cirurgia efectuada e da capacidade do paciente em tolerar a exposição à radiação. O regime convencional para carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço é de 180 a 200 cGy por fracção durante um período de 5 a 6 semanas, que resulta numa dose total de 60 a 65 Gy⁽²⁾. A relação entre dose e risco de ORN é bem conhecida. A maioria dos estudos refere que doses de RT externa elevadas (por exemplo acima de 65 Gy) representam um elevado risco de desenvolvimento de ORN^(7,33-35). Contudo o limite exacto de tolerabilidade óssea não está estabelecido. Também a severidade e prognóstico de ORN dos pacientes que receberam doses elevadas é pior segundo alguns autores^(35,36). Quase todas as ORN desenvolvem-se dentro do campo de irradiação. Tais factos atribuem à ORN um carácter dose dependente. É de referir contudo, que na maioria dos estudos, a dose absorvida pela mandíbula não é conhecida mas apenas a dose total no tumor. Pela conjugação dos feixes e campos utilizados, muitas vezes, as doses totais no tumor não correspondem à dose absorvida pela mandíbula.

A ORN pode acontecer com RT externa, RT intersticial, RT intra-operatória ou combinação das anteriores. A RT externa tem mostrado em vários estudos ser mais agressiva no desenvolvimento de ORN do que a braquiterapia (radioterapia intersticial) usada isoladamente^(35,36). Os casos de ORN por braquiterapia (BT) são mais localizados e geralmente de menor extensão que os observados por RT externa. A cortical lingual é geralmente a mais afectada enquanto que com RT externa tanto a cortical vestibular como a lingual são igualmente atingidas. Esta situação deve-se a existência de

gradientes diferentes de dose absorvida entre a cortical externa e interna quando se utiliza BT. O osso irradiado contralateral é também altamente susceptível de sofrer ORN, principalmente com RT externa⁽³⁶⁾. Doentes que fazem RT concomitantemente com QT têm maior risco de desenvolver ORN⁽⁵⁾.

O principal factor desencadeante das ORN são as cirurgias dento-alveolares efectuadas, pouco antes, durante e principalmente pós-radioterapia^(7,37,38). Epstein *et al.*⁽³⁹⁾, verificaram que o risco de ORN em extracções dentárias realizadas depois de RT é duas vezes maior que quando realizadas atempadamente antes de RT. Quanto mais traumática a exodontia maior o risco de ORN⁽³⁸⁾. O aumento da incidência da ORN também está associado com cáries dentárias não tratadas na zona irradiada e periodontites activas^(4,7,8). No estudo de Thorn *et al.*⁽⁷⁾, verificou-se que o factor desencadeante das ORN foram as exodontias em 55%, outros tipos de cirurgias relacionadas com o tumor em 14% e próteses traumáticas em 3%. Cerca de 29% das ORN neste estudo foram espontâneas.

A localização e estadio do tumor tem sido associados ao risco de ORN. Os tumores da amígdala, língua, pavimento da boca, orofaringe assim como estadios mais avançados têm sido associados a maior risco de ORN^(19,37). Provavelmente, tal facto, deve-se à proximidade do tumor com o tecido ósseo o que implica que este esteja sujeito a uma maior quantidade de radiação e ao facto de localizações mais profundas como a amígdala, orofaringe, base da língua necessitarem de tipos de energia mais penetrantes e de maior intensidade⁽⁷⁾. Autores indicam que independentemente da localização do tumor ou tratamento, toda a mandíbula irradiada deve ser vista

como um tecido comprometido com risco de ORN⁽³⁶⁾.

A ORN pode ocorrer em diferentes localizações ósseas nomeadamente na mandíbula, esterno ou base do crânio. A mandíbula é descrita como o osso mais vulnerável à radioterapia devido às suas propriedades anatómicas⁽²⁾. A susceptibilidade da mandíbula em relação a outros ossos como a maxila poderá ser explicada pela estrutura altamente mineralizada e pela sua particular vascularização arterial. A região bucal pré-molar e molar são particularmente afectadas⁽⁷⁾. Por isso mesmo, a frequência de ORN em casos de enxertos ósseos microvascularizados irradiados é diminuta⁽¹⁴⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os primeiros sintomas ou sinais de ORN surgem geralmente meses ou anos após a exposição à radiação. A maioria dos estudos aponta um intervalo médio de dois a três anos podendo contudo aparecer vários anos mais tarde^(7,19,35). O risco de ORN existe provavelmente indefinidamente⁽⁴⁾. Quando mais longo o intervalo geralmente mais extensa, grave e de pior prognóstico é a lesão⁽³⁵⁾. Os segundos episódios de ORN no mesmo local são raros.

Os sintomas e sinais mais frequentes de ORN incluem dor, exposição óssea, fístulas intra-orais ou extra-orais e até fracturas patológicas (figura 1 e 2). Porém, metade dos casos são assintomáticos, descobertos pela detecção de área óssea desnudada⁽⁷⁾.

O exame radiológico é importante permitindo identificar alterações ósseas compatíveis com necrose óssea, nomeadamente em casos ainda sem perda da integridade da mucosa oral. Radiograficamente pode observar-se uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical



Figura 1 - ORN pós-exodontia no 3º Q posterior



Figura 2 - Fístula extra-oral associada a ORN do 3ºQ

e perda de trabeculação esponjosa e da densidade óssea (figura 3). No centro da lesão podem existir sequestros ósseos. Contudo estas observações são muitas vezes de aparecimento tardio, uma vez que é necessário que ocorra uma desmineralização óssea de 12% a 30% para ser detectável radiograficamente^(40,41). A ortopantomografia é o tipo de exame radiográfico a realizar na suspeita de uma



Figura 3 - ORN pós-exodontia no 3ºQ

ORN. Porém, imagens por tomografia computadorizada (TC) conseguem transmitir melhor definição dos limites, da extensão da ORN, assim como alterações ósseas como atrofia cortical, destruição monocortical e bicortical, esclerose, sequestração, necrose central, do que exames convencionais^(4,41,42). Numa primeira abordagem as ortopantomografias serão o exame radiológico recomendado e as TC deverão ser realizadas no planeamento cirúrgico de ORN ou em casos em que seja necessário um maior rigor imagiológico. Outros exames poderão ter interesse como a ressonância magnética e cintilografia óssea. Esta última é mais sensível mas menos específica no diagnóstico de ORN⁽²⁸⁾.

O diagnóstico de ORN é realizado em presença de sintomas e sinais como a dor, ulceração da mucosa oral com a exposição persistente de osso necrosado durante mais de três meses, com a evidência imagiológica de necrose óssea e exclusão de doença neoplásica^(4,30).

O diagnóstico diferencial de ORN com uma possível recidiva neoplásica é um dos aspectos mais importantes a efectuar na suspeita de uma ORN, uma vez que um dos sintomas típicos de recorrência neoplásica é o aparecimento de uma ferida que não cicatriza, com sintomatologia que simula muitas vezes ORN. Hao *et al*, verificaram que 21% dos doentes com suspeita de ORN tinham na realidade uma neoplasia maligna recidivante⁽⁴³⁾. É por isso fundamental o estudo histopatológico do produto de curetagem ou peça operatória de lesões suspeitas de ORN para o seu diagnóstico definitivo.

CLASSIFICAÇÕES DE OSTEORRADIONECROSE

A ORN pode ser classificada em vários tipos,

Classificação de ORN segundo Notani <i>et al</i> ⁽³⁵⁾	
Grau I	Limitada ao osso alveolar
Grau II	Até ao canal dentário inferior
Grau II	Ultrapassando o canal dentário, ou com fractura patológica ou fístula

Tabela 1 – Classificação de ORN

Classificação de ORN segundo Store <i>et al</i> ⁽¹⁹⁾	
Estadio 0	Apenas defeito da mucosa
Estadio I	Evidência radiológica de osso necrótico mas com mucosa intacta
Estadio II	Osteonecrose radiológica com osso desnudado intraoralmente
Estadio III	Osso radionecrótico exposto clinicamente e por imagiologia, com presença de fistulas cutâneas e infecção

Tabela 2 – Classificação de ORN

Classificação de ORN segundo Epstein <i>et al</i> ⁽⁴⁾	
Estadio I	Resolvida *
Estadio II	Crónica persistente (não progressiva) *
Estadio III	Activa progressiva (sintomáticas) *

* - (A) sem fractura patológica
ou (B) com fractura patológica

Tabela 3 – Classificação de ORN

como por exemplo lesão visível assintomática, visível dolorosa, etc. Notami *et al*⁽³⁵⁾, classificaram ORN em três graus, consoante a sua extensão (tabela 1). Store *et al*⁽¹⁹⁾, classificaram ORN em quatro estádios, atendendo a critérios clínicos e radiológicos (tabela 2). Epstein *et al*⁽⁴⁾, classificam as lesões relativamente à sua evolução (tabela 3).

TRATAMENTO

O tratamento das lesões de ORN deve ser um tratamento multidisciplinar, com oncologistas, cirurgiões e médicos dentistas/estomatologistas e que pode ser sistematizado em três tipos: conservador, cirúrgico simples e cirúrgico radical.

O tratamento conservador inclui irrigação local (com soluções salinas, clorexidina, peróxido de hidrogénio ou iodopovidona), curetagem da lesão, eliminação de pequenos sequestros, com ou sem a utilização de oxigenoterapia hiperbárica. A eliminação de hábitos como o tabaco, álcool,

eliminação de próteses traumáticas, uso de medidas de higiene e colutórios anti-sépticos várias vezes por dia, uso de analgésicos, fazem parte da terapêutica conservadora. A antibioticoterapia é outra das medidas conservadoras utilizada quase por rotina no tratamento das ORN, nomeadamente a clindamicina⁽³⁸⁾, ciprofloxacina⁽⁶⁾, penicilinas⁽⁶⁾, metronidazol⁽¹⁶⁾ ou doxicilina⁽¹⁹⁾. A utilização das tetraciclina tem sido particular interesse pela sua excelente fixação óssea. Outras abordagens terapêuticas incluem a utilização de pentoxifilina-tocoferol⁽⁴⁴⁾ e terapia com ultrasons⁽¹⁶⁾.

O tratamento cirúrgico simples consiste em osteotomia do tecido afectado, eliminação de grandes sequestros com osteotomia, ou ressecção mandibular marginal. O tratamento cirúrgico radical consiste numa mandibulectomia segmentar com ou sem reconstrução mandibular. Neste caso pode-se recorrer a vários tipos de enxertos ósseos nomeadamente enxertos osteocutâneos

livres microvascularizados utilizando fibula, crista ilíaca, escapula, costelas ou perônio^(4,9,35).

Embora o tratamento conservador seja a terapêutica inicial na maior parte dos casos, a sua taxa de sucesso é limitada. Vários estudos mostram êxito entre 14% a 48%, quer sejam lesões espontâneas ou induzidas por trauma^(9,35). Em casos de ORN muito extensas, de mau prognóstico, o tratamento conservador é ineficaz com taxas de sucesso que dificilmente superam os 10%⁽³⁵⁾. Nestes casos, está indicado o tratamento cirúrgico radical com ressecção mandibular segmentar⁽⁹⁾. Em ORN refractárias, com dores persistentes, fístulas ou fracturas patológicas, este tipo de cirurgia radical está igualmente indicada com taxas de sucesso de 87%^(25,45). Por isso mesmo, alguns autores defendem que o tratamento inicial de ORN muito avançadas e de mau prognóstico deve ser a ressecção mandibular radical. O tratamento conservador ficaria indicado em casos de lesões pouco extensas, superficiais, lesões de intervalo de aparecimento curto e com pouca dose de radiação absorvida.

Os casos de ORN com sequestros ósseos, de possível eliminação por tratamento conservador ou cirúrgico simples têm bom prognóstico quando comparados com casos sem sequestração⁽⁹⁾. A remoção do sequestro facilita a cicatrização e a



Figura 4 - Sequestro ósseo removido por curetagem simples

epitelização da mucosa promovendo a reparação de ORN (figura 4).

Uma das abordagens terapêuticas mais referida actualmente é a oxigenoterapia hiperbárica (OHB). Esta forma de tratamento tem o intuito de aumentar a perfusão microvascular em tecidos radionecróticos através da estimulação da proliferação capilar local. A OHB induz neovascularização por aumentar a tensão de oxigénio nos tecidos o que permite, por um lado, a proliferação das células endoteliais e por outro, a proliferação dos fibroblastos, com aumento da síntese de colagénio, criando uma matriz para os capilares crescerem^(30,46).

Esta terapêutica têm sido utilizada por vários autores em diversos tipos de ORN e em diferentes fases do tratamento. Está indicada em lesões sintomáticas que não respondem às medidas conservadoras, em casos de ORN superficiais, pequenas e não progressivas^(4,47) ou como terapia adjuvante em casos de tratamento cirúrgico simples ou radical⁽⁹⁾. A OHB não consegue por si só “ressuscitar” o osso necrosado, mas a sua vantagem é notória quando é utilizada como terapêutica adjuvante ao tratamento cirúrgico^(24,48). O estudo efectuado por Epstein revela resultados positivos com a combinação do método conservador, cirúrgico simples e com OHB⁽⁴⁾. No final do tratamento 20 dos 29 casos de ORN foram considerados resolvidos, utilizando critérios de resolução como ausência de dor, reepitelização e melhoria radiológica. Contudo, cerca de 60% dos pacientes tratados com OHB mantinham descontinuidade na mandíbula no fim do estudo.

Porém, a OHB não é universalmente aceite, havendo mesmo autores que não a recomendam para tratamento de ORN pela falta de resultados significativos e atendendo aos elevados custos e

aspecto logísticos envolvidos⁽⁴⁹⁾. É de salientar que, em Portugal só existe um centro que possui câmara de OHB e que é utilizada no tratamento de vários tipos de doenças. Também existem efeitos secundários e contra-indicações como claustrofobia, asma, enfisema pulmonar, pneumotórax, neurite óptica e alterações do ouvido⁽⁴⁹⁾.

PREVENÇÃO DA OSTEORADINECROSE E DAS SUAS COMPLICAÇÕES

A existência de um protocolo pré-radioterapia, peri e pós-radioterapia é fundamental na prevenção dos efeitos indesejáveis da RT^(27,50). Antes desta iniciar, o doente deve ser consciencializado dos seus efeitos colaterais. É fundamental uma colaboração com o radioterapeuta no sentido de indicar o tipo, a dose e os campos de irradiação a que o doente vai ser sujeito. Deve ser realizado um exame clínico minucioso, incluindo a realização de ortopantomografia. Dentes com infecção, lesões periapicais e de mau prognóstico devem ser eliminados principalmente quando incluídos no campo de irradiação. Deverá de haver um período mínimo de cicatrização de duas semanas após as extracções, antes do início da radioterapia⁽³⁸⁾. O facto da maior parte dos casos de ORN estarem localizados no campo de irradiação e serem precedidos de cirurgias dentárias, leva-nos a adoptar medidas mais agressivas de preparação oral para RT.

Durante a RT o doente deve ser vigiado e incentivado a manter uma apertada higiene oral. A aplicação de flúor concentrado 1% quer seja em gel, colutório ou pasta dentífrica deve ser realizada diariamente durante 5 min⁽²⁾. A utilização de escudos protectores durante a RT nomeadamente na braquiterapia é fundamental. Está provado que o uso destes dispositivos, constituídos por uma

moldeira em acrílico revestida a chumbo, durante a braquiterapia lingual reduz em 50% a dose absorvida na vertente lingual da gengiva, traduzindo-se significativamente numa menor a frequência de ORN⁽⁵⁾.

Após RT deverão ser evitadas exodontias nos locais dentro do campo irradiado nos primeiros anos, principalmente durante o primeiro⁽³⁸⁾. O tratamento endodóntico deverá ser uma opção, sempre que possível, evitando as exodontias⁽⁵¹⁾. Porém, quando estas forem efectuadas está indicado o uso profiláctico de antibióticos (amoxicilina, clindamicina, tetraciclina)⁽³⁷⁾. A utilização de antibioticos peri-operatoriamente é consensual entre a maioria dos médicos que lidam com doentes irradiados⁽⁵²⁾. A técnica cirúrgica deverá ser a mais atraumática possível, utilizando anestésicos sem vasoconstritor. O uso de OHB antes das extracções pode estar indicado nos casos de maior risco de ORN. Os pacientes deverão ter uma vigilância regular e manter as medidas de prevenção e higiene oral prescritas.

IMPLANTES EM OSSO IRRADIADO E RISCO DE ORN

A colocação de implantes em osso irradiado é um dos temas actualmente controversos. Os implantes permitem, nos doentes que realizaram tratamentos oncológicos, uma reabilitação oro-maxilo-facial com restauração da mastigação, fala e estética facial, o que aumenta fortemente a sua qualidade de vida. Contudo vários riscos têm que ser considerados, nomeadamente o desenvolvimento de ORN, falta de osteointegração dos implantes ou eventuais fracturas ósseas.

Vários autores têm apresentado bons resultados com implantes colocados em tecido irradiado, concluindo que a radiação não deve ser vista

como uma contra-indicação para a colocação de implantes⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Outros autores são mais reticentes, salientando os riscos envolvidos pela sua colocação como por exemplo o desenvolvimento de ORN⁽⁵⁶⁾. Determinadas características relacionadas com o doente e a utilização de certos protocolos para a colocação de implantes parecem influir nos resultados. Doentes submetidos a altas doses de RT (acima de 65 Gy), próximas do tecido ósseo, com lesão do periósseo terão logicamente maior risco de complicações⁽⁵⁷⁾. A utilização de OHB pré-operatória parece ser útil segundo alguns autores nomeadamente por reduzir o risco de ORN^(54,58).

Porém a comparação de resultados está dificultada em grande parte pela falta de estudos clínicos comparativos dos diferentes tipos de implantes e estruturas protéticas usadas. Por outro lado, os que existem têm amostras muito pequenas, com um período de follow-up reduzido. É também necessário estabelecer protocolos consensuais de colocação de implantes em osso irradiado e proceder à sua avaliação, principalmente a longo prazo.

CONCLUSÕES

A ORN é uma necrose isquémica induzida pela radiação onde há evidência imagiológica e geralmente clínica de necrose óssea, associada a ulceração da mucosa, por mais de três meses e na ausência local de neoplasia. Pode estar ou não infectada, dar ou não origem a fracturas patológicas.

As comparações clínicas e patológicas dos vários estudos publicados estão dificultadas pelas várias classificações utilizadas, embora a maioria refira a existência de exposição óssea não vital como denominador comum.

Na maior parte dos casos, são traumas pós-radioterapia como o de uma extracção dentária que desencadeiam um esforço da dinâmica vascular que está fortemente comprometida levando a uma série de alterações como oclusão de vasos, que terminam com necrose óssea. A possibilidade de superinfecção nesta fase pode levar a oclusão completa de vários vasos seguida de necrose isquémica aguda. A incapacidade da dinâmica homeostática reparativa óssea traduz-se numa ferida crónica, de difícil cicatrização.

O tratamento pode ser conservador com aplicações de medidas de higiene oral, antibioterapia e eliminação de pequenos sequestros, cuja indicação principal são as ORN superficiais, de prognóstico favorável. Em casos de lesões avançadas, extensas, com fístulas, a cirurgia nomeadamente a cirurgia radical pode ser o tratamento mais apropriado. Um dos aspectos importantes é a eliminação de tecido necrosado, como a eliminação dos sequestros ósseos.

O papel do médico dentista/estomatologista na prevenção, no tratamento de complicações e seguimento de pacientes a efectuar ou submetidos a radioterapia é fundamental.

Mais estudos prospectivos, comparativos, bem elaborados, são necessários, nomeadamente sobre protocolos terapêuticos, sobre a eficácia e eficiência das técnicas que estão a ser utilizadas.

AGRADECIMENTOS

Expressamos o nosso particular agradecimento ao Prof. Dr. Oliveira Torres pelos conselhos e colaboração prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. Registo Oncológico da Região Norte - Roreno. Centro Regional do Porto do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, 1995
2. Berger AM, Kilroy TJ. Oral Complications. In: DeVita V., Hellman S., Rosenberg S, eds. Cancer – Principles & Practice of Oncology. 6th ed., vol. 2; Lippinott Williams Wilkes: 2884-2892
3. Monteiro L. Mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2002;43:153-164
4. Epstein J, Van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible. A long-term follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:657-62
5. Miura M, Takeda M, Sasaki T, et al. Factor affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:763-70
6. Store G, Granström. Osteoradionecrosis of the mandible: a microradiographic study of cortical bone. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1999;33:307-314
7. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation, J Oral Maxillofac Surg 2000;58:1088-93
8. Gal TJ, Munoz-Antonia, Muro-Cacho C, Klotch DW. Radiation effects on osteoblasts in vitro. A potential role in osteoradionecrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1124-1128
9. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;84:16-21
10. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. Clin orthoped 2001; 386:19-33
11. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot et al. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;81;557-66
12. Regaud C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et je et sur le mechanisme de l'osteoradionecrose. Comp Rend Soc Biol (Paris) 1922;87:629-632
13. Ewing J. Radiation osteitis. Acta Radiol 1926;6:399-412
14. Mirante JP, Urken ML, Aviv JE, Brandwein M, Buchbinder D, Biller HF. Resistance to Osteoradionecrosis in neovascularized bone. Laryngoscope;103:1993
15. Morton M, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. Br J Oral Maxillofac Surg 1986;24:332-341
16. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of mandible with ultrasound therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 1992;30:313
17. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg 1983;41:283-88
18. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:379-390
19. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. Clin Otolaryngol 2000;25:378-384
20. Marx RE, Klinge SN. Principles and methods of osseous reconstruction. Int Adv Surg Oncol 1984;6:167-228
21. Gregory KC, Patrick FB, Wendy RS et al. Carotid Thrombosis Following Neck Irradiation. 1990. Int J Radiation Oncol Biol Phys;18:635-640
22. Hertzanu Y, Tovi F. Computed Tomographic Diagnosis of Radiation-induced internal carotid artery thrombosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:236-238
23. Bras J, deJonge HKT, Van Merkestyn JPR. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. Am J Otolaryngol. 1990;11:244-250
24. Aitasalo K, Niinikoski J, Grénman R, Virolainen E. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. Head Neck 1998;20:411-417
25. Yamaguchi N, Yamashita T, Yamashita J. A histological and flow cytometric study of dog brain endothelial cell injuries in delayed radiation necrosis. J Neurosurg 1991;74:625-632
26. Mothersill C, Seymour C. Radiation-Induced Bystander Effects: Past history and future directions. Radiation Research 2001;155:759-767
27. Celik N, Wei F, Chen H, Cheng M, Huang W, Tsai F, Chen Y. Osteoradionecrosis of the mandible after oromandibular cancer surgery. Plast Reconstr Surg 2002;109:1875-81

28. Bachmann G, Rossler 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;25:189-195
29. Hutchinson IL, Cullum ID, Langford JA, et al. The investigation of osteoradionecrosis of the mandible by ^{99m}Tc-methylene diphosphonate radionuclide bone scans. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28:143-149
30. Store G, Smith HJ, Larheim TA. Dynamic MR imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Acta Radiol* 2000;41:31-37
31. King MH, Cassaretti GW, Weber DA. A study of irradiated bone. I Histopathologic and physiologic changes. *J Nucl Med* 1979;20:1142
32. Roher MD, Young K, Fayos JV. The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;48:424-440
33. Glanzmann C, Gratz KW. Radionecrosis of the mandible: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol* 1995;36:94-100.
34. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G, Marie M, Di Russo A, Kenda R, Tana S, Valvo F, Zucali R. Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:143-147
35. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:181-186
36. Store G, Evensen J, Larheim TA. Osteoradionecrosis of the mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. *Dentomaxillofacial Radiology* 2001;30:114-119
37. Reuther T, Scuster T, Mende U, Kubler. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients - a report of a 30 years retrospective review. *Int J Oral Surg* 2003;32:289-295
38. Vanderpuye V, Goldson A. Osteoradionecrosis of the mandible. *J Nat Med Assoc.*2000;92:579-84
39. Epstein J, Wong F, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:104-111
40. Bender IB. Factors influencing radiographic appearance of bony lesions. *J Endod* 1982;8:161-170
41. Store G, Larheim TA. Mandibular Osteoradionecrosis of the mandible: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology* 1999;28:295-300
42. Hermans R, Fossion, Van der Bogaert et al. CT finding in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol* 1996;25:31-36
43. Hao SP, Chen HC, Wei FC et al. Symptomatic management of osteoradionecrosis in the head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999;109:1324-1327
44. Delanian S, Lefaix J. Refractory osteoradionecrosis: striking healing with a combination of pentoxifylline-tocopherol. *Radiother Oncol* 2000;56:474
45. Chang DW, Oh H, Robb GL, Miller MJ. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* 2001;23:830-35
46. Muhonem A, Haaparanta M, Gronroos, et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:173-8
47. Santamaria E, Fu-Chang W, Hung-chi C. Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of radionecrosis of the mandible. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:921-929
48. Curi MM, Dib LL, Kowalski LP, Landman G, Mangini C. Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer: incidence and clinical significance. *Oral Oncol* 2000. ;36:294-99
49. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:173-6
50. Cramer CK, Epstein JB, Sheps SB, Schechter MT, Busser JR. Modified Delphi survey for decision analysis for prophylaxis of post-radiation osteonecrosis. *Oral Oncol* 2002;38:574-83
51. Lilly JP, Douglas C, Arcuri M, Krell K. An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible and maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:224-6
52. Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV. A survey of antibiotic prescribing maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *Br Med J* 2002;192:157-60
53. Esser E, Wagner W. Dental implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:552-557
54. Granström G, Tjellström A, Albrektsson T. Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:495-500

- 
55. Wagner W, Esser E, Ostkamp K. Osseointegration of dental implants in patients with and without radiotherapy. *Acta Oncol* 1998;37:693-6
 56. Werkmeister R, Szulczewski D, Walteros-Benz P, Joos U. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients 1999;27:38-41
 57. Beumer J, Roumanas E, Nishimura R. Advances in osseointegrated implants for dental and facial rehabilitation following major head and neck surgery. *Semin Surg Oncol* 1995;11:200-7
 58. Marx RE, Morales MJ. The use of implants in the reconstruction of oral cancer patients. *Dent Clin Nor Am* 1998;42:177-202