

Efeitos da radioterapia sobre as condições bucais de pacientes oncológicos

Effects of radiotherapy on the oral conditions of cancer patients

Efectos de la radioterapia en las condiciones bucales de los pacientes con câncer

Recebido: 03/07/2022 | Revisado: 10/07/2022 | Aceito: 11/07/2022 | Publicado: 18/07/2022

Rafael Meneses Bomfim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0336-3144>
Centro Universitário UNIFTC, Brasil
E-mail: rafael_meneses@hotmail.com

Larah Domingos Alves Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4645-4556>
Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil
E-mail: laarah.alves16@gmail.com

Marcelo Costa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-0538>
Universidade Federal de Jatai, Brasil
E-mail: rodriguesmc17@gmail.com

Grace Kelly Martins Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-8930>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: carneirogkm.gc@gmail.com

Francisco Anderson Angelo Aragão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4091>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: andersonangelo10odontoufc@gmail.com

Müller Gomes dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7551-6736>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: mullergomes13@gmail.com

Marcus Vinícius Alves Della Torre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3245-8396>
Universidade Cidade de São Paulo, Brasil
E-mail: marcus.dellatorre@hotmail.com

Edvaldo Vieira do Nascimento Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8340-7601>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: edvaldofilho71@hotmail.com

Ana Carolina Resende da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2217-1324>
Centro Universitário de João Pessoa, Brasil
E-mail: carol_jf06@hotmail.com

Maitê Bock Carpine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9477-4896>
Universidade Cidade de São Paulo, Brasil
E-mail: maitebock_c01@hotmail.com

Resumo

Os tumores malignos de cabeça e pescoço compreendem vários tipos de câncer, incluindo principalmente carcinoma de células escamosas e tumores de cavidade nasal, seios da face, glândulas salivares, faringe e laringe. As taxas de sobrevivência de HANC variam dependendo do local do tumor. As taxas de sobrevida em cinco anos variam de 27,8% para câncer de hipofaringe a 67,0% para câncer de glândula salivar. Nesse contexto, este artigo objetivou revisar a literatura acerca dos efeitos da radioterapia sobre as condições bucais de pacientes oncológicos e abordar as estratégias de manejo oral para radioterapia de cabeça e pescoço. Para a construção deste artigo foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, usando o gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram coletados no período de fevereiro a julho de 2022 e contemplados entre os anos de 2015 a 2022. Os resultados desta pesquisa revelam quatro principais manifestações na região bucal provenientes da radioterapia da cabeça e do pescoço, sendo elas xerostomia, mucosite oral, osteorradionecrose e trismo. Levando em consideração as grandes incidências de CPP, é de extrema importância que os profissionais da saúde estejam familiarizados com as complicações advindas de tratamentos oncológicos.

Palavras-chave: Cirurgões-dentistas; Câncer oral; Radioterapia; Educação em saúde.

Abstract

Malignant head and neck tumors comprise several types of cancer, including primarily squamous cell carcinoma and tumors of the nasal cavity, sinuses, salivary glands, pharynx, and larynx. HANC survival rates vary depending on the tumor site. Five-year survival rates range from 27.8% for hypopharyngeal cancer to 67.0% for salivary gland cancer. In this context, this article aimed to review the literature on the effects of radiotherapy on the oral conditions of cancer patients and to address oral management strategies for head and neck radiotherapy. For the construction of this article, a bibliographic survey was carried out in the databases SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and ScienceDirect, using the Mendeley reference manager. The articles were collected from February to July 2022 and covered between the years 2015 to 2022. The results of this research reveal four main manifestations in the oral region from head and neck radiotherapy, namely xerostomia, oral mucositis, osteoradionecrosis and trismus. Considering the high incidences of PPC, it is extremely important that health professionals are familiar with the complications arising from cancer treatments.

Keywords: Dental surgeons; Oral cancer; Radiotherapy; Health education.

Resumen

Los tumores malignos de cabeza y cuello comprenden varios tipos de cáncer, incluidos principalmente el carcinoma de células escamosas y los tumores de la cavidad nasal, los senos paranasales, las glándulas salivales, la faringe y la laringe. Las tasas de supervivencia de HANC varían según el sitio del tumor. Las tasas de supervivencia a cinco años oscilan entre el 27,8 % para el cáncer de hipofaringe y el 67,0 % para el cáncer de glándulas salivales. En este contexto, este artículo tuvo como objetivo revisar la literatura sobre los efectos de la radioterapia en las condiciones orales de los pacientes con cáncer y abordar las estrategias de manejo oral para la radioterapia de cabeza y cuello. Para la construcción de este artículo se realizó un levantamiento bibliográfico en las bases de datos SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) y ScienceDirect, utilizando el gestor de referencias de Mendeley. Los artículos fueron recolectados de febrero a julio de 2022 y abarcados entre los años 2015 a 2022. Los resultados de esta investigación revelan cuatro manifestaciones principales en la región oral de la radioterapia de cabeza y cuello, a saber, xerostomía, mucositis oral, osteoradionecrosis y trismus. Teniendo en cuenta las altas incidencias de PPC, es extremadamente importante que los profesionales de la salud estén familiarizados con las complicaciones derivadas de los tratamientos contra el cáncer.

Palabras clave: Cirujanos dentistas; Cáncer oral; Radioterapia; Educación para la salud.

1. Introdução

Os tumores malignos de cabeça e pescoço compreendem vários tipos de câncer, incluindo principalmente carcinoma de células escamosas e tumores de cavidade nasal, seios da face, glândulas salivares, faringe e laringe. As taxas de sobrevivência de HANC variam dependendo do local do tumor. As taxas de sobrevivência em cinco anos variam de 27,8% para câncer de hipofaringe a 67,0% para câncer de glândula salivar (Mortazavi et al., 2018; Zhu et al., 2021)

A maioria dos tumores é descoberta tardiamente (estágio IV), resultando no uso concomitante de diferentes modalidades terapêuticas para o controle da doença. Nesse contexto, a cirurgia isolada ou associada à radioterapia ou radioterapia e quimioterapia são as principais terapias utilizadas. Em casos da doença mais avançada, uma combinação de cirurgia e radioterapia pós-operatória; ou quimioterapia e radioterapia; pode ser garantido. Entre 42 e 84% dos pacientes com HANC são submetidos à radioterapia dependendo da localização do tumor. Embora a radioterapia seja um importante tratamento adjuvante na abordagem terapêutica dos tumores malignos de cabeça e pescoço, os efeitos colaterais comumente ocorrem e estão relacionados à dependência da dose de radiação nos tecidos moles e duros da cabeça e pescoço (Moore et al., 2020).

A radioterapia estimula a destruição celular por dano do ácido desoxirribonucleico (DNA). Aumentar a dose de radiação no tumor aumenta a probabilidade de cura, entretanto, doses mais altas de radiação são limitadas pelo potencial de causar danos ao tecido normal. Os efeitos colaterais potenciais da radioterapia de cabeça e pescoço foram bem documentados e incluem: mucosite, trismo, hipofunção das glândulas salivares, cárie dentária, doença periodontal e osteoradionecrose (Davis et al., 2022)

Nesse contexto, este artigo objetivou revisar a literatura acerca dos efeitos da radioterapia sobre as condições bucais de pacientes oncológicos e abordar as estratégias de manejo oral para radioterapia de cabeça e pescoço.

2. Metodologia

Refere-se a uma revisão integrativa de literatura, de caráter qualitativa. A revisão de literatura permite a busca aprofundada dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico, nesse caso, as manifestações orais decorrentes da radioterapia de cabeça e pescoço (Pereira et al., 2018).

A fim de que haja direcionamento na pesquisa, delineou-se como questão norteadora: “quais são as manifestações orais decorrentes da radioterapia na região da cabeça e do pescoço?” e “quais são as estratégias de manejo oral para radioterapia de cabeça e pescoço disponíveis na literatura?”

2.1 Busca Estratégica

Para a construção deste artigo foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Eletronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do Mendeley. Os artigos foram coletados no período de maio a agosto de 2021 e contemplados entre os anos de 2015 a 2021.

A estratégia de pesquisa desenvolvida para identificar os artigos incluídos e avaliados para este estudo baseou-se nos descritores contidos na lista dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e suas combinações no idioma português e inglês: [(radioterapia OR radiotherapy OR câncer OR neoplasma OR neoplasm OR tumor) AND (boca OR mouth OR oral OR mandíbula OR jaw OR maxila OR maxilar OR maxilla OR) AND (manifestações clínicas OR clinical findings OR radiological findings)]

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Considerou-se como critério de inclusão os artigos completos disponíveis na íntegra nas bases de dados citadas, nos idiomas inglês e português e relacionados com o objetivo deste estudo.

Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, duplicados, resenhas, estudos *in vitro* e resumos.

2.3 Seleção de estudos

A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura dos títulos para encontrar estudos que investigassem a temática da pesquisa. Caso atingisse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos eram lidos e, persistindo na inclusão, era feita a leitura do artigo completo. Quando havia dúvida sobre a inclusão, o artigo era lido por outro autor e, a decisão de inclusão ou exclusão era tomada em consenso.

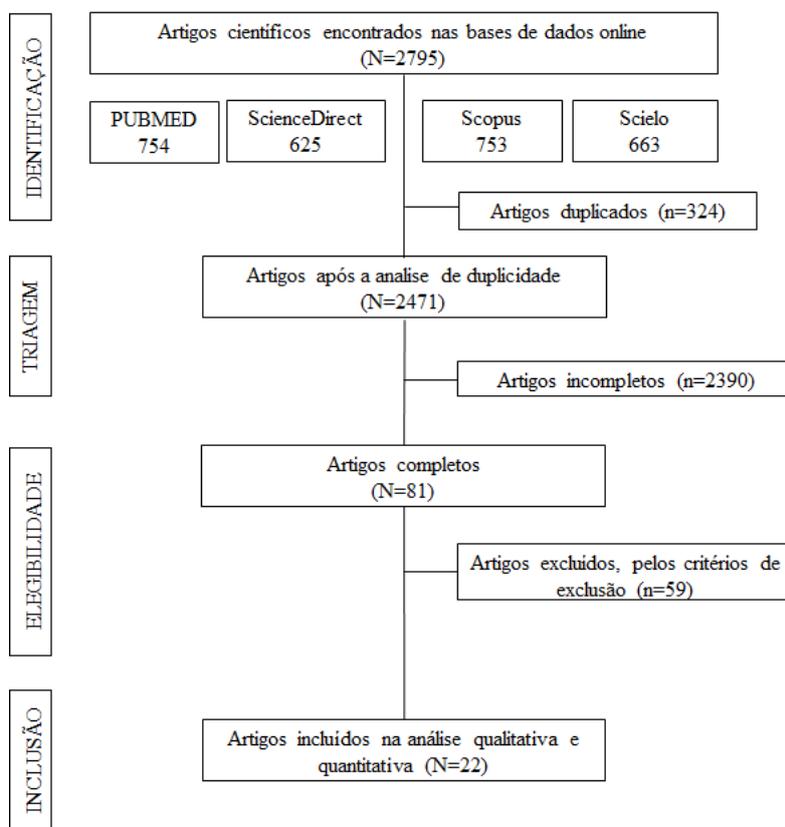
2.4 Coleta de dados

Na sequência metodológica foi realizada a busca e leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados, os quais foram analisados para inclusão da amostra.

3. Resultados e discussão

Com base na revisão de literatura feita nas bases de dados eletrônicas citadas, foram identificados 2795 artigos científicos, dos quais 324 estavam duplicados com dois ou mais índices. Após a leitura e análise do título e resumos dos demais artigos outros 2390 foram excluídos. Assim, 81 artigos foram lidos na íntegra e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, apenas 22 artigos foram selecionados para compor este estudo. O fluxograma com detalhamento de todas as etapas de seleção está na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2021).

3.1 Mucosite Oral

A mucosite oral consiste em uma condição inflamatória das membranas mucosa. A mucosite oral tem sido relatada como o efeito colateral com maior recorrência em pacientes submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia. Nota-se, nesses pacientes, qualidade de vida afetada, comprometendo até mesmo a administração do tratamento antineoplásico, aumentando as chances de morbidade e mortalidade. A frequência da mucosite oral difere entre as populações mundiais e muitas vezes é subnotificado devido à heterogeneidade dos estudos e múltiplos critérios de pontuação para seu diagnóstico (Coelho et al., 2021)

Clinicamente, a mucosite oral pode manifesta-se como atrofia da mucosa oral, eritema, erosão e ulceração ou como uma combinação dessas. É exacerbada por lesões causadas por dentes afiados, bruxismo, restos de comida, substâncias estranhas e microorganismos. As manifestações clínicas da mucosite oral comumente observadas em tecidos não queratinizados iniciam-se como eritema doloroso e inflamação da mucosa acometida. Assim, as ulcerações subsequentes tornam-se uma porta de entrada livre para microorganismos (Muñoz-Corcuera et al., 2014)

A cicatrização dessas úlceras mucosas confluentes depende de vários fatores do hospedeiro, como doenças sistêmicas (incluindo doença de base), imunidade do hospedeiro ou presença de infecções oportunistas. Os sinais da matriz extracelular submucosa e mesenquimal influenciam a taxa de migração, proliferação e diferenciação das células epiteliais e a consequente cicatrização (Elting et al., 2007; E. Li & Trovato, 2012)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a Mucosite Oral de acordo com seus aspectos clínicos e sintomatologia (Tabela 1)

Tabela 1 – Classificação da Mucosite Oral de acordo com a OMS.

Grau de Mucosite	Exame Clínico	Sintomatologia
Grau 0	Ausente	Ausente
Grau 1	Presença de eritema	Sintomas mínimos
Grau 2	Áreas eritematosas e ulceradas	Paciente suporta alimentação sólida
Grau 3	Áreas eritematosas e ulceradas	Paciente com alimentação líquida
Grau 4	Necrose e sangramento espontâneo	Paciente não consegue se alimentar por via oral

Fonte: Binda et al. (2021).

O diagnóstico diferencial da mucosite oral inclui múltiplas condições, como úlceras traumáticas, líquen plano erosivo, úlceras aftosas, úlceras herpetiformes, candidíase eritematosa, lesões vesiculobolhosas e neoplasias (Ferretti et al., 1990).

3.2 Xerostomia e hipofunção das Glândulas Salivares

A saliva desempenha um papel importante para a limpeza da cavidade bucal devido a sua atividade antimicrobiana. Quando há a alteração do fluxo salivar, os processos fisiológicos encontram-se prejudicados, colaborando para o desenvolvimento da cárie dentária, além de causar desconfortos como dor, dificuldade na mastigação e deglutição (Vélez et al., 2004)

A xerostomia e a hipossalivação são frequentemente usadas de forma intercambiável, o que é incorreto, e isso pode causar confusão ao médico e ao paciente e pode afetar as modalidades de tratamento presentes. A xerostomia é definida como “a queixa subjetiva de boca seca ou sensação subjetiva de secura oral”. O termo-chave nesta definição é “subjetivo”. Os pacientes podem ter função salivar normal, mas têm uma sensação de secura que pode ser um sintoma ou um subproduto de um diagnóstico maior (Thakkar & Lane, 2022).

Em contraste, a hipossalivação é a diminuição real no fluxo salivar medido. Vários grandes estudos relataram que a taxa média de fluxo de saliva não estimulada em pessoas saudáveis durante o dia está na faixa de 0,3 a 0,4 mL/min. Um fluxo não estimulado menor que 0,1 mL/min é considerado evidência de hipofunção salivar. Em indivíduos normais e saudáveis, a produção salivar diária total é estimada em 500 a 600 mL/d (Thakkar & Lane, 2022).

Existem diversos fatores que contribuem com essa condição, incluindo a radioterapia na região de cabeça e pescoço. Isso ocorre, pois, as glândulas salivares apresentam-se sensíveis à radiação, provocando alterações morfológicas e/ou funcionais em sua estrutura, sendo sua gravidade dependente da dose de radiação recebida (Martins et al., 2019)

O tratamento da xerostomia envolve a orientação sobre a eliminação de agentes que diminuam o fluxo salivar, como o tabaco e o álcool. Além disso, há a possibilidade da utilização de substitutos da saliva e sialogogos, como géis umidificadores, balas sem açúcar e chicletes. Concomitantemente, deve ser feito a aplicação tópica de flúor diariamente, a fim de combater as possíveis doenças cáries causada pela diminuição do fluxo salivar (Kwon, 2016)

3.3 Trismo

O trismo é caracterizado pela limitação da abertura da boca afetando diversas atividades diárias como mastigar, engolir, falar e manter a higienização oral. Conseqüentemente pode levar a desnutrição, perda de peso e dificuldades no tratamento odontológico, colaborando com o aparecimento da doença cárie e periodontal (Scherpenhuizen et al., 2015).

É causado pela contração dos músculos da mastigação, como musculo masseter, temporal e pterigoideos, e da capsula articular, levando o tecido à fibrose. A fisiopatologia da fibrose se inicia pelo processo inflamatório resultante da exposição à radiação, progredindo para uma fase atrófica e fibrótica, normalmente, irreversível (Agarwal et al., 2016).

Atualmente, a radioterapia é realizada concomitantemente a exercícios para controlar a abertura limitada da boca. Há diferentes alongamentos da mandíbula e exercícios de abertura da boca, a fim de aumentar a flexibilidade dos músculos e o movimento das articulações (Lee & Galloway, 2022).

3.4 Disgeusia

A disgeusia é definida como um paladar anormal e persistente que afeta pacientes a partir da segunda semana de tratamento com RT e pode se estender por semanas ou meses. A sintomas são percebidos pelo paciente e confirmados por meio de teste convencional do paladar, com uso de sabores padronizados, com base nos sabores básicos, como doce, ácido, salgado e amargo. Juntamente, é possível solicitar a realização da análise elétrica e química dos botões gustativos (Hamilton et al., 2021; R. Li et al., 2021)

As papilas gustativas apresentam-se sensíveis à radiação ionizante, com degeneração de sua estrutura histológica. Estudos mostram que a disgeusia acomete cerca de 70% dos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico, influenciando a redução de apetite e perda de peso (Gunn et al., 2021; Mortazavi et al., 2018; Zhu et al., 2021)

3.5 Osteorradionecrose

Com melhorias na sobrevida para câncer de cabeça e pescoço (CCP), há uma ênfase crescente na qualidade de vida a longo prazo após a terapia do câncer. A osteorradionecrose (ORN) representa um efeito tardio particularmente mórbido da radioterapia para CCP que pode afetar significativamente os resultados estéticos e funcionais dos pacientes. O manejo conservador da ORN custa US\$ 4.000 a US\$ 35.000, com algumas estimativas de até US\$ 74.000 por paciente (Rivero et al., 2017; Vahidi et al., 2020)

A osteorradionecrose (ORN) é definida como exposição do tecido ósseo necrótico persistente por mais de três meses em uma área anteriormente exposta a radiação ionizante, acima de 50 Gy (Ribeiro et al., 2018). Acomete, majoritariamente, regiões em que há menor vascularização e maior densidade óssea, sendo, portanto, a mandíbula mais afetada (Haroun & Coblenz, 2019; Leonetti et al., 2020)

A ORN é a complicação mais grave da radioterapia de cabeça e pescoço, e, embora sua incidência tenha diminuído com os avanços nas medidas terapêuticas preventivas, ela continua sendo uma complicação mórbida do tratamento oncológico. Consiste na isquemia do osso após intensas radiações e caracteriza-se pela sintomatologia dolorosa, necrose, infecção crônica e, em alguns casos, deformidades permanentes. Em pacientes com lesões avançadas, a ressecção da mandíbula torna-se necessária (Davis et al., 2022; Sroussi et al., 2017)

Histologicamente a lesão apresenta-se com destruição de osteócitos, ausência de osteoblastos e com redução ou ausência da capacidade de formação de novos osteócitos ou osteóide. Também é possível notar endoarterites, hiperemia, hialinização, perda celular, hipovascularização, trombose e fibrose. Radiograficamente, a ORN pode ser interpretada pela presença de áreas radiolúcidas mal definidas, diminuição da densidade óssea com fraturas, destruição da cortical e perda do trabeculado no tecido

ósseo esponjoso. Podem estar presentes dor intratável, perfuração da cortical, formação de fístula, ulceração superficial e fratura patológica (Frankart et al., 2021).

A ORN pode ter origem espontânea, ser desencadeada a partir de um trauma ou, ainda, proveniente de focos de infecção, como doença cárie e doença periodontal. Todos os fatores bucais com risco de causar trauma devem ser removidos antes do início da radioterapia. Se necessário, deve-se realizar extrações dentárias antes da RT com, no mínimo, duas semanas de antecedência (R. Li et al., 2021)

A Sociedade Alemã de Odontologia e Ciências Oral e Craniomandibular aborda a de sondagem periodontal igual ou superior a 5 mm e envolvimento de furca como critério para extração de elementos dentários em pacientes que serão submetidos a tratamento com radiação.

3.6 Estratégias de manejo oral para radioterapia de cabeça e pescoço

Kawashita et al. 2014 descreveram uma série de protocolos usados para reduzir os efeitos adversos ocasionados pela radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Inicialmente deve ser feito o exame físico oral, a fim de identificar dentes infectados e remove-los. Esta conduta reduz os riscos de osteorradionecrose. Além disso, é necessário manter a cavidade bucal úmida para diminuir os sintomas de xerostomia, candidíase e herpes simples.

O comprometimento das glândulas salivares causando a hipossalivação é um efeito colateral previsível para tratamentos com RT na região da cabeça e do pescoço. Essa condição tem início durante os primeiros estágios do tratamento, progride durante o tratamento e se torna permanente em casos em que a radiação é oferecida acima de 30 Gy. A hipossalivação agrava ainda mais os tecidos inflamados. A pilocarpina é um agente parassimpaticomimético, estimulador de glândulas exócrinas, resultando em salivação, podendo ser utilizada como medida terapêutica durante a RT (Davies & Thompson, 2015).

A pomada tópica é utilizada como tratamento e prevenção da mucosite oral, a fim de diminuir a sintomatologia dolorosa, reduzir riscos de infecção secundária, favorecer a deglutição e, conseqüentemente, oferecendo melhor qualidade de vida ao paciente. Deve-se implementar medidas de higiene oral eficaz, incluindo escovação, fio dental e uso de enxagues oral a fim de reduzir os riscos de infecção nessa região (Oladega et al., 2021).

O acompanhamento com o cirurgião dentista deve ser feito em todos os estágios da RT, ao mínimo uma vez na semana, inclusive após o tratamento da radiação. O objetivo do manejo dentário pós tratamento radioterápico incluem a prevenção e tratamento da doença cárie e prevenção da ORN pós exposição da radiação (Kawashita et al., 2020).

Tabela 1 – Procedimentos orais.

Pré-Radioterapia
Exame Oral
Extração de dentes infectados
Durante a Radioterapia
Administração de cloridrato de pilocarpina
Cuidados orais profissionais semanais
Enxague oral e substituto da saliva
Utilização de pomada de esteroides à base de azeite
Pós-Radioterapia
Aplicação tópica de flúor
Consultas ao Consultório Odontológico

Fonte: Kawashita et al. (2014).

4. Considerações Finais

Os resultados desta pesquisa revelam quatro principais manifestações na região bucal provenientes da radioterapia da cabeça e do pescoço, sendo elas xerostomia, mucosite oral, osteorradionecrose e trismo. Levando em consideração as grandes incidências de CPP, é de extrema importância que os profissionais da saúde estejam familiarizados com as complicações advindas de tratamentos oncológicos.

Com isso, o levantamento bibliográfico sobre as manifestações orais decorrentes da radioterapia de cabeça e do pescoço se mostra importante, pois envolve estudos retrospectivos que possuem relação com o tema proposto e, ao mesmo, tempo, cria-se a possibilidade futura de novos pesquisadores abordarem o tema, criando novos trabalhos, para que haja redução dos efeitos adversos do tratamento radioterápico, melhorando o bem-estar do paciente.

Referências

- Agarwal, P., Shiva Kumar, H. R., & Rai, K. K. (2016). Trismus in oral cancer patients undergoing surgery and radiotherapy. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6, S9–S13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.10.004>
- Binda, N. C., Binda, A. L. C., Rodrigues, S. de A., Loures, L. L. da S., Sá, A. C. S. F. de, Silva, J. V. L., Franco, A. G., Borba, T. O. da S., Magalhães, P. Í. B. M. de A., Araújo, E. L. da S. F. de, Souza, H. Y. M. S. de, Barbosa, R. L. S., Savi, F. da R., Reis, J. L., Ramalho, M. A., Fernandes, C. da S., & Sátiro, V. D. de S. (2021). Manifestações orais decorrentes da radioterapia de cabeça e pescoço. In *Research, Society and Development*. 10(12), e411101220519. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20519>
- Coelho, L. H. M., Silva, C. L. A., Pedra, R. C., Rosado, L. P. L., Verner, F. S., & Aquino, S. N. (2021). Probability of oral complications of radiotherapy and chemotherapy for head and neck cancer. *General Dentistry*, 69(4), 70–74.
- Davies, A. N., & Thompson, J. (2015). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003782.pub3>
- Davis, D. D., Hanley, M. E., & Cooper, J. S. (2022). *Osteoradionecrosis*.
- Elting, L. S., Cooksley, C. D., Chambers, M. S., & Garden, A. S. (2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(4), 1110–1120. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.053>
- Ferretti, G. A., Raybould, T. P., Brown, A. T., Macdonald, J. S., Greenwood, M., Maruyama, Y., Geil, J., Lillich, T. T., & Ash, R. C. (1990). Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 69(3), 331–338. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90295-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90295-4)
- Frankart, A. J., Frankart, M. J., Cervenka, B., Tang, A. L., Krishnan, D. G., & Takiar, V. (2021). Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 109(5), 1206–1218. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.043>
- Gunn, L., Gilbert, J., Nenclares, P., Soliman, H., Newbold, K., Bhide, S., Wong, K. H., Harrington, K., & Nutting, C. (2021). Taste dysfunction following radiotherapy to the head and neck: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 157, 130–140. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.021>
- Hamilton, S. N., Tran, E., Ho, C., Berthelet, E., Wu, J., DeVries, K., LaPointe, V., Bowman, A., Lagman, M., & Olson, R. (2021). Patient-reported outcome measures in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(5), 2537–2547. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05778-2>
- Haroun, K., & Coblenz, O. M. (2019). Reconstruction of the mandible for osteoradionecrosis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 27(5), 401–406. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000571>
- Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T. (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Japanese Dental Science Review*, 56(1), 62–67. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.02.001>
- Kwon, Y. (2016). Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OncoTargets and Therapy*, 9, 2007–2016. <https://doi.org/10.2147/OTT.S96899>
- Lee, C. T., & Galloway, T. J. (2022). Pathogenesis and Amelioration of Radiation-Induced Oral Mucositis. *Current Treatment Options in Oncology*, 23(3), 311–324. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00959-z>
- Leonetti, J. P., Weishaar, J. R., Gannon, D., Harmon, G. A., Block, A., & Anderson, D. E. (2020). Osteoradionecrosis of the skull base. *Journal of Neuro-Oncology*, 150(3), 477–482. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03462-3>
- Li, E., & Trovato, J. A. (2012). New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 69(12), 1031–1037. <https://doi.org/10.2146/ajhp100531>
- Li, R., Su, L., Hua, Y., Ye, J.-R., Song, X.-R., Tian, J., Song, J.-H., & Hong, J.-S. (2021). Anxiety and depression status prior to radiotherapy in patients with

nasopharyngeal carcinoma and its effect on acute radiation toxicities. *European Journal of Cancer Care*, 30(6), e13487. <https://doi.org/10.1111/ecc.13487>

Martins, A. F. L., Nogueira, T. E., Morais, M. O., Oton-Leite, A. F., Valadares, M. C., Batista, A. C., Freitas, N. M. A., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2019). Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Trials*, 20(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3196-8>

Moore, C., McLister, C., Cardwell, C., O'Neill, C., Donnelly, M., & McKenna, G. (2020). Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncology*, 100, 104484. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104484>

Mortazavi, H., Shafiei, S., Sadr, S., & Safiaghdam, H. (2018). Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 16(6), 499–507. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a41655>

Muñoz-Corcuera, M., González-Nieto, A., & López-Pintor Muñoz, R. M. (2014). [Use of laser for the prevention and treatment of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy for head and neck cancer]. *Medicina clinica*, 143(4), 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.09.017>

Oladega, A., Mojdami, D., Hope, A., Watson, E., & Glogauer, M. (2021). The process of developing consensus guidelines by Dental Oncologists for pre-radiotherapy dental care in head and neck cancer patients using the modified Delphi technique. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 101620. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101620>

Pereira, A., Shitsuka, D., Parreira, F., & Shitsuka, R. (2018). Método Qualitativo, Quantitativo ou Quali-Quantitativo. In *Metodologia da Pesquisa Científica*. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 28 março 2020.

Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(1), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>

Rivero, J. A., Shamji, O., & Kolokythas, A. (2017). Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.004>

Scherpenhuizen, A., van Waas, A. M. A., Janssen, L. M., Van Cann, E. M., & Stegeman, I. (2015). The effect of exercise therapy in head and neck cancer patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. *Oral Oncology*, 51(8), 745–750. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.001>

Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R.-J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>

Thakkar, J. P., & Lane, C. J. (2022). Hyposalivation and Xerostomia and Burning Mouth Syndrome: Medical Management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 34(1), 135–146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.002>

Vahidi, N., Lee, T. S., Daggumati, S., Shokri, T., Wang, W., & Ducic, Y. (2020). Osteoradionecrosis of the Midface and Mandible: Pathogenesis and Management. *Seminars in Plastic Surgery*, 34(4), 232–244. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721759>

Vélez, I., Tamara, L. A., & Mintz, S. (2004). Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 35(2), 129–136.

Y, K., S, H., M, F., M, U., & T, S. (2014). Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients. *Journal of Cancer Research & Therapy*, 2(1), 9–13. <https://doi.org/10.14312/2052-4994.2014-2>

Zhu, J., Zhang, H., Li, J., Zheng, X., Jia, X., Xie, Q., Zheng, L., Zhou, X., Wang, Y., & Xu, X. (2021). LiCl Promotes Recovery of Radiation-Induced Oral Mucositis and Dysgeusia. *Journal of Dental Research*, 100(7), 754–763. <https://doi.org/10.1177/0022034521994756>