

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **CUIDADOS DENTÁRIOS NO ÂMBITO DO TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA DA CABEÇA E DO PESCOÇO – REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho submetido por  
**Louise Cauët**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Novembro de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **CUIDADOS DENTÁRIOS NO ÂMBITO DO TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA DA CABEÇA E DO PESCOÇO – REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho submetido por  
**Louise Cauët**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Cecília Rozan**

**Novembro de 2023**



## **Citação**

*“Judge your success by what you had to give up in order to get it”*  
**Dalai Lama**



## **Agradecimento**

Cinco anos depois de ter deixado o país que me fez crescer e de me ter juntado àquele, que agora, me permite fazer um trabalho incrível, saí dele mais grata e realizada do que nunca.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Cecília Rozan pelo seu apoio, pela sua disponibilidade e pelas suas competências científicas, que me permitiram realizar este trabalho.

Agradeço a Universidade Egas Moniz e ao corpo de docentes pela oportunidade oferecida.

À minha família, que me apoiou e me permitiu completar a viagem de uma vida. Aos meus amigos, que sempre estiveram presentes nos bons e nos momentos mais difíceis.

Obrigada à Elo que, sem ela, os anos aqui passados não teriam tido o mesmo significado. A toda a família Egas Moniz, que me deu a oportunidade de conhecer pessoas fantásticas que nunca esquecerei.









## Resumo

Hoje em dia a prevalência do cancro da cabeça e do pescoço é elevada, sendo o sétimo tipo de cancro mais prevalente a nível mundial, que abrange diversos órgãos da parte superior do corpo. Em 2016, houve 1.1 milhões de casos novos e 4.1 milhões de casos prevalentes de cancro da cabeça e do pescoço, resultando em cerca de 500 000 mortes. Cabe ao profissional de saúde oral a responsabilidade de preconizar estratégias de prevenção primária, secundária e terciária nos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço. Estes tipos de cancro são frequentemente descobertos pelo Médico Dentista ou pelo médico, por isso o Médico Dentista tem um papel fundamental na deteção precoce destes cancros, bem como na prevenção e intervenção antes, durante e após o tratamento. Por conseguinte, é necessário fundamentar os critérios e *guidelines* relativamente as estratégias em todas as fases de prevenção no tratamento da radioterapia da cabeça e do pescoço.

“A maioria dos cancros de cabeça e pescoço são tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destas modalidades.”

Nesta revisão narrativa, analisaremos especificamente os cuidados prestados aos pacientes submetidos a radioterapia para o cancro da cabeça e do pescoço.

Vários efeitos secundários e reações adversas podem ocorrer ao longo da radioterapia de forma precoce ou a longo prazo.

O papel do Médico Dentista será adotar medidas preventivas de forma a melhorar a qualidade de vida e a saúde oral do paciente.

O objetivo desta revisão narrativa é fornecer um resumo objetivo, fíável e atualizado dos cuidados fornecidos ao paciente antes, durante e após o tratamento com radioterapia da cabeça e do pescoço. Esta investigação fornecerá uma indicação do protocolo para os Médicos Dentistas que enfrentam esta situação no seu consultório.

Palavras-chaves: radioterapia; cancro da cabeça e do pescoço; oncologia dentária; saúde oral.



## **Abstract**

Nowadays the prevalence of head and neck cancer is high, and it is the seventh most prevalent type of cancer worldwide, covering various organs in the upper body. In 2016, there were 1.1 million new cases and 4.1 million prevalent cases of head and neck cancer, resulting in around 500,000 deaths. Oral health professionals are responsible for advocating primary, secondary and tertiary prevention strategies for patients with head and neck cancer. These types of cancer are often discovered by the dentist or doctor, so the dentist has a fundamental role to play in the early detection of these cancers, as well as in prevention and intervention before, during and after treatment. Therefore, it is necessary to substantiate the criteria and guidelines for strategies at all stages of prevention in the treatment of head and neck radiotherapy.

"Most head and neck cancers are treated with surgery, radiotherapy, chemotherapy or a combination of these modalities."

In this narrative review, we will specifically analyze the care provided to patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer.

Various side effects and adverse reactions can occur during radiotherapy in the early or long term.

The role of the dentist will be to adopt preventive measures in order to improve the patient's quality of life and oral health.

The aim of this narrative review is to provide an objective, reliable and up-to-date summary of the care provided to patients before, during and after head and neck radiotherapy treatment. This research will provide an indication of protocol for dentists facing this situation in their practice.

Keywords: radiotherapy; head and neck cancer; dental oncology; oral health.



## Résumé

Aujourd'hui, la prévalence du cancer de la tête et du cou est élevée et il s'agit du septième type de cancer le plus répandu dans le monde, couvrant divers organes de la partie supérieure du corps. En 2016, on a recensé 1,1 million de nouveaux cas et 4,1 millions de cas prévalent de cancer de la tête et du cou, entraînant environ 500 000 décès. Les professionnels de la santé bucco-dentaire sont chargés de préconiser des stratégies de prévention primaire, secondaire et tertiaire pour les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Ces types de cancer sont souvent découverts par le Dentiste ou le Médecin. Le Dentiste a donc un rôle fondamental à jouer dans la détection précoce de ces cancers, ainsi que dans la prévention et l'intervention avant, pendant et après le traitement. Il est donc nécessaire d'étayer les critères et les lignes directrices pour les stratégies à tous les stades de la prévention dans le traitement de la radiothérapie de la tête et du cou.

"La plupart des cancers de la tête et du cou sont traités par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou une combinaison de ces modalités."

Dans cette revue narrative, nous analyserons spécifiquement les soins prodigués aux patients soumis à une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou.

Divers effets secondaires et réactions indésirables peuvent survenir au cours de la radiothérapie, à court ou à long terme.

Le rôle du Dentiste sera d'adopter des mesures préventives afin d'améliorer la qualité de vie et la santé bucco-dentaire du patient.

L'objectif de cette revue narrative est de fournir un résumé objectif, fiable et actualisé des soins prodigués aux patients avant, pendant et après un traitement de radiothérapie de la tête et du cou. Cette recherche fournira une indication de protocole pour les dentistes confrontés à cette situation dans leur pratique.

Mots-clés: radiothérapie; cancer de la tête et du cou; oncologie dentaire; santé bucco-dentaire.





# Índice geral

I- INTRODUÇÃO .....	15
II – DESENVOLVIMENTO .....	17
1. Cancros da cabeça e pescoço.....	17
1.1. Generalidade.....	17
1.2. Diagnostico.....	19
1.3. Classificação.....	21
1.4. Epidemiologia .....	23
1.4.1. Tabaco .....	24
1.4.2. Álcool.....	24
1.4.3. HPV .....	25
2. Radioterapia .....	25
2.1. Princípios da radioterapia .....	25
2.2. Tipos de radioterapia .....	26
2.2.1. Radioterapia externa.....	26
2.2.2. Radioterapia interna ou braquiterapia .....	27
2.3. Efeitos secundários na esfera orofacial .....	27
2.3.1. Efeitos secundários precoces.....	27
2.3.1.1. Radiodermatite.....	27
2.3.1.2. Mucosite.....	28
2.3.1.3. Hipossialia e Xerostomia .....	29
2.3.2. Efeitos secundários tardios.....	29
2.3.2.1. Xerostomia e hipofunção das glândulas salivares .....	30
2.3.2.2. Osteoradionecrose.....	30
2.3.2.3. Cárie induzida por radioterapia .....	31
2.3.2.4. Doença periodontal.....	32
2.3.2.5. Trismo.....	32
2.3.2.6. Alterações do paladar.....	33
3. Tratamento dentário antes da radioterapia .....	33
3.1. O papel do Médico Dentista.....	33
3.2. História clínica .....	34
3.3. Exame objetivo.....	34

3.3.1.	Exame extra-oral .....	34
3.3.2.	Exame intra-oral .....	35
3.4.	Exames radiológicos .....	35
3.5.	Plano de tratamento .....	35
3.6.	Tratamentos pré-radioterapia e meios profiláticos .....	36
4.	Tratamento oral durante a radioterapia .....	40
4.1.	Preservação da saúde oral .....	40
4.2.	Efeitos secundários e os seus tratamentos .....	41
4.2.1.	Mucosite oral .....	41
4.2.2.	Xerostomia e hipossalialia .....	45
4.2.2.1.	Estimulante salivar .....	46
4.2.2.2.	Sialogos sistémicos .....	46
4.2.2.3.	Sialogos tópicos .....	47
4.2.3.	Candidíase .....	47
4.2.4.	Disfagia e disgeusia .....	48
4.2.5.	Radiodermatite .....	49
4.3.	Acompanhamento do paciente .....	49
5.	Tratamentos odontológicos após a radioterapia .....	50
5.1.	Complicações após a radioterapia .....	50
5.1.1.	Complicações dentárias .....	50
5.1.1.1.	Tratamentos aplicados para as cáries .....	50
5.1.1.2.	Tratamentos de dentisteria restaurativa .....	52
5.1.1.3.	Tratamentos endodônticos .....	53
5.1.2.	Complicações ósseas .....	53
5.1.3.	Complicações periodontais .....	55
5.1.4.	Complicações musculares .....	56
5.1.5.	Reabilitação oral após a radioterapia .....	58
5.1.5.1.	Prótese removível .....	58
5.1.5.2.	Prótese fixa .....	58
6.	Seguimento e reavaliação do paciente .....	59
III –	CONCLUSÃO .....	61
IV -	BIBLIOGRAFIA .....	63

## Índice de tabelas

Tabela 1. Classificação clinica do TNM do cancro da orofaringe por HPV+ e HPV- segundo AJCC e UICC.....	22
Tabela 2. Estádio do cancro da orofaringe do HPV+.....	23
Tabela 3. Estádio do cancro da orofaringe do HPV-.....	23
Tabela 4. Resumo dos protocolos de tratamentos dentários total e parcial.....	38
Tabela 5. Medidas de prevenção das complicações da RT.....	40
Tabela 6. Classificações da mucosite oral segundo a OMS e NCI-CTCAE.....	42
Tabela 7. Classificação da ORN segundo Notani.....	54
Tabela 8. Tratamentos da osteradioneecrose.....	55



## **Índice de figuras**

Figura 1. Regiões de cancro da cabeça e do pescoço.....	18
Figura 2. Imagem da criação do carcinoma de células escamosas.....	19
Figura 3. Osteoradionecrose do rebordo alveolar no lado esquerdo do palato duro devido a infecção periodontal.....	31



## Abreviaturas

ADN : Ácido Desoxirribonucleico  
AINE : Anti-inflamatórios Não Esteroides  
AJCC : *America Joint Commission on Cancer*  
ATM : Articulação Temporo Mandibular  
CCP : Cancro da Cabeça e do Pescoço  
CIV : Cimentos de Ionómero de Vidro  
CIVMR : Cimento de Ionómero de Vidro Modificado por Resina  
cTNM : Estádio Clínico do sistema TNM  
DP : Doença Periodontal  
ES : Efeito Secundário  
HO : Higiene Oral  
HPV : *Human Papilloma Virus*  
IARC : *International Agency for Research on Cancer*  
IMRT : *Intensity Modulated Radiotherapy*  
IRM : Imagem por Ressonância Magnética  
MD : Médico Dentista  
MO : Mucosite Oral  
NBI : *Narrow-band imaging*  
NCI-CTCAE : *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events*  
OMS : Organização Mundial da Saúde  
OR : Odds Ratio  
ORL : Otorrinolaringologista  
ORN : Osteoradionecrose  
pTNM : Estádio Patológico do sistema TNM  
RC : Resina Composta  
RD : Radiodermatite  
RT : Radioterapia  
TC : Tomografia Computorizada  
TEP : Tomografia por Emissão de Positrões  
TNM : Tumor, Nó, Metástase  
UICC : *Union for International Cancer Control*  
VADS : Vias Aerodigestivas Superiores





## I- INTRODUÇÃO

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo em 2020, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo "cancro", também conhecido como tumores malignos e neoplasias, é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma das características do cancro é a rápida proliferação e crescimento incomum de células anormais, que podem invadir as partes vizinhas do corpo e migrar para outros órgãos. Em tais casos, isto é definido como metástase. A presença de metástases extensas é uma das principais causas de morte induzida pelo cancro<sup>1</sup>.

Os cancros da cabeça e pescoço incluem todos os cancros das vias aerodigestivas (lábios, língua, boca, garganta, laringe), glândulas salivares, nasofaringe ou seios nasais e cavidade nasal<sup>2</sup>.

Nas últimas décadas, apesar de uma redução deste tipo de cancro, continua a ser o sétimo cancro mais comum no mundo em 2018, com 890.000 novos casos e 450.000 mortes. O que representa 5,3% de todos os cancros<sup>3</sup>.

A prevalência deste tipo de cancro diminuiu devido à redução de certos fatores de risco como o consumo de álcool e de tabaco, mas desenvolveu-se outra categoria, a incidência devida ao Vírus do Papiloma Humano <sup>4</sup>(HPV).

Uma vez feito o diagnóstico do cancro, várias abordagens terapêuticas são possíveis, dependendo do local primário e do estágio do cancro. No caso de um tumor localizado, de tamanho inferior a 4 cm, que é gerido rapidamente (fases I e II), o tratamento de escolha é a cirurgia e/ou radioterapia. Em contraste, para tumores localmente avançados de tamanho superior a 4 cm irressecável e metastáticos (fase III e IV A/B) com envolvimento de gânglios linfáticos, recomenda-se a quimioterapia em conjunto da radioterapia, mais conhecida como quimioradioterapia<sup>5</sup>. Na presente revisão narrativa, discutiremos especificamente a radioterapia e os seus efeitos secundários orais, bem como os cuidados dentários aplicados para este tipo de paciente.

Apesar da melhoria da tecnologia e do desempenho da radioterapia, são esperados vários efeitos secundários e adversos a curto e longo prazo, dependendo do tipo de radioterapia e da sua intensidade. Os principais manifestando-se clinicamente em mucosite, disgeusia, osteoradionecrose (ORN), xerostomia, cárie rampante, trismo e doenças periodontais <sup>6</sup>.

Todas estas condições têm um impacto na qualidade de vida do paciente, as repercussões são físicas e psicológicas. O Médico Dentista (MD), que é parte integrante da equipa multidisciplinar, deve, portanto, dedicar algum tempo à comunicação com estes pacientes e torná-los conscientes da importância de manter uma boa higiene oral, a fim de aliviar e limitar estes efeitos secundários, bem como de os acompanhar durante todo o seu tratamento. Um exame clínico e radiológico completo deve ser realizado pelo MD. Isto permitirá avaliar o estado oral do paciente antes do tratamento radioterápico e permitir ao MD de estabelecer um plano de tratamento adequado e eficaz <sup>7</sup>.

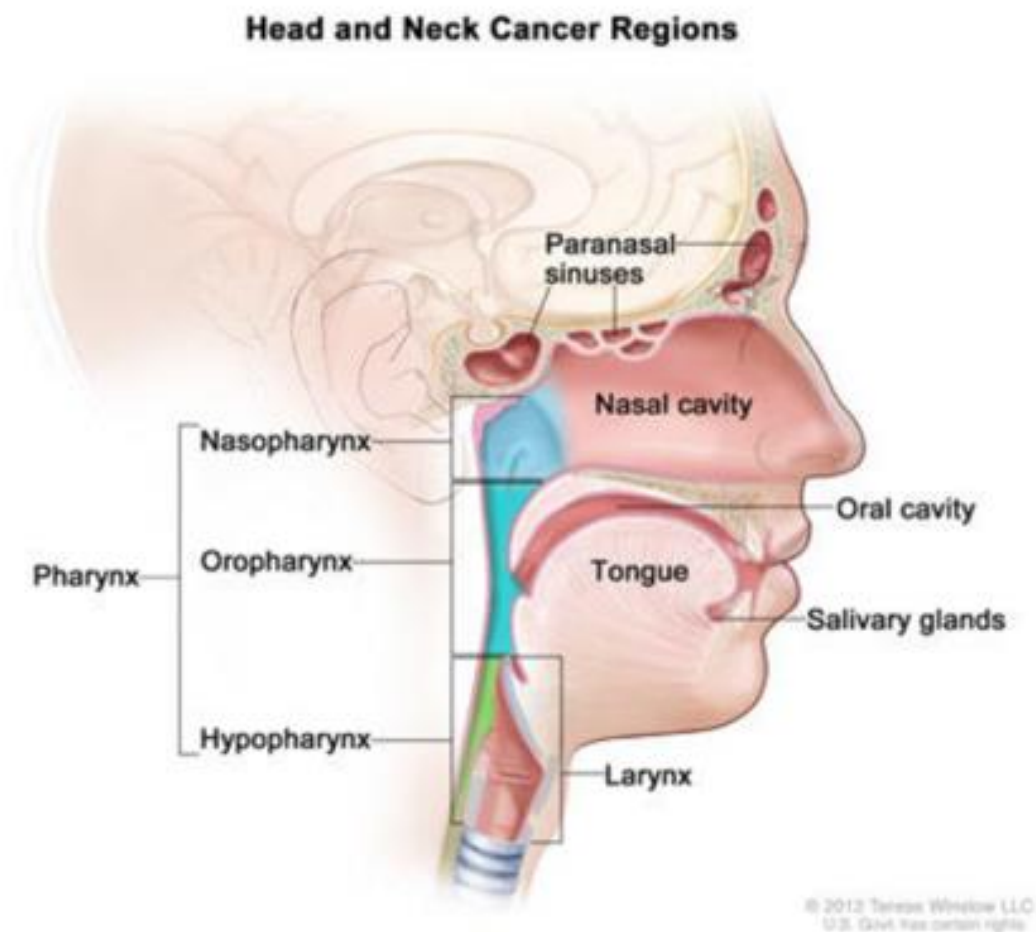
## II – DESENVOLVIMENTO

### 1. Cancros da cabeça e pescoço

#### 1.1. Generalidade

O cancro tem a sua origem em células normais que são modificadas ao nível do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) formando as novas células cancerígenas, elas vão crescer de forma incontrolada. Quando o cancro se forma, as células cancerígenas são inicialmente em número reduzido e confinadas ao órgão afetado. Se não for tratado ao longo do tempo, o tumor pode propagar-se localmente. As células cancerígenas podem deixar o tumor e invadir outras partes do corpo, através de vasos linfáticos ou vasos sanguíneos, tais como os gânglios linfáticos, pulmões, ossos, fígado e até mesmo o cérebro. Os tumores recém-formados são chamados metástases. A propagação do cancro com a criação destas metástases é chamada cancro metastático<sup>8</sup>. Os cancros de cabeça e pescoço (CCP) são um grupo de cancros que agrupa quase 30 locais diferentes de acordo com a OMS<sup>9</sup>. A nível anatómico, existem 5 grandes divisões de CCP<sup>10</sup> (cf. figura 1) :

- Cavidade oral: compreendendo os lábios, dois terços anteriores da língua, palato duro, mucosa das bochechas, gengivas e o assoalho da boca;
- Faringe: compreendendo a nasofaringe, orofaringe (palato mole, úvula, base da língua, amígdalas, pilares das amígdalas e parede orofaríngea) e hipofaringe;
- Laringe: compreendendo as áreas supra e infraglóticas com as cordas vocais no meio;
- Cavidade nasal e os seios paranasais;
- As glândulas salivares.

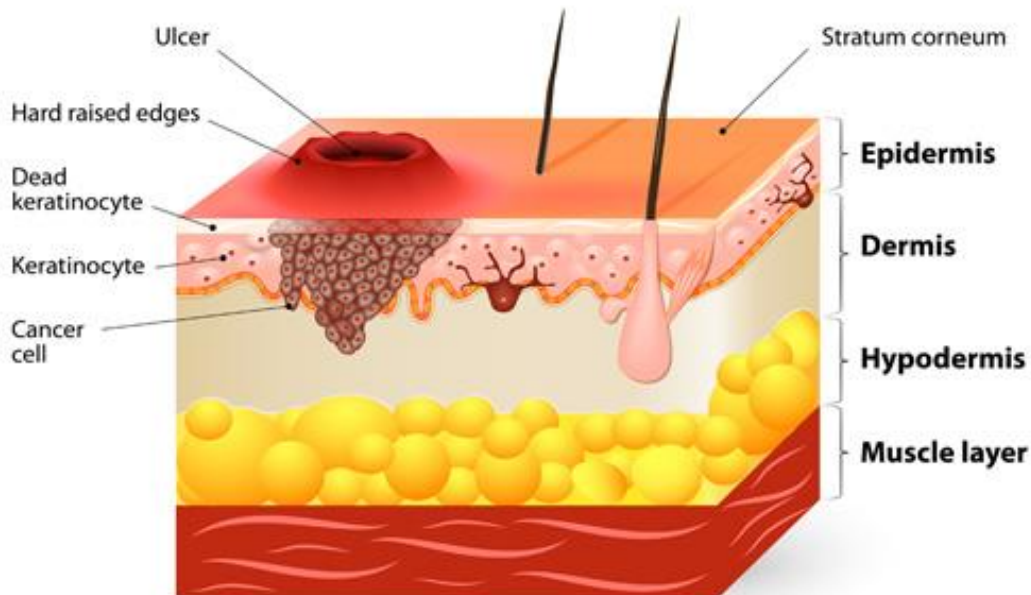


**Figura 1.** Regiões de cancro da cabeça e do pescoço (Terese Winslow, 2012).

Esta combinação anatómica assegura a fonação, a respiração e a deglutição, sendo por isso essencial para o bom funcionamento do corpo humano.

A maioria dos cancros da cabeça e pescoço, cerca de 90%, são tumores malignos conhecidos histologicamente como carcinomas de células escamosas ou epidermóides<sup>11</sup> (cf. figura 2). Este tipo de carcinoma tem origem nas células do epitélio malpighiano, ou epitélio escamoso estratificado das mucosas, que pode ou não ser queratinizado dependendo da localização do tecido, e pode ser bem, moderadamente ou pouco diferenciado, sem alterações prognósticas<sup>12</sup>.

## Squamous-cell carcinoma



**Figura 2.** Imagem da criação do carcinoma de células escamosas. Imagem retida de (<https://www.shutterstock.com/fr/image-illustration/squamouscell-carcinoma-squamous-cell-cancer-241007965>).

### 1.2. Diagnóstico

Um bom diagnóstico e uma equipa multidisciplinar são essenciais na gestão de pacientes com cancro. Nas reuniões multidisciplinares, que reúnem vários especialistas de diferentes disciplinas médicas, é apresentada uma série de informações: o diagnóstico patológico, a fase da doença, o estado de desempenho, as condições psicossociais e as intenções do paciente. A partilha desta informação permite à equipa assegurar um diagnóstico mais preciso, e orienta o tratamento para os objetivos identificados desde o início. Estas reuniões ajudam a estabelecer um plano de tratamento que oferece a melhor hipótese de recuperação e manutenção da condição física e psicológica do paciente <sup>13</sup>.

O diagnóstico do CCP requer numerosos exames. Em primeiro lugar, se houver suspeita de cancro, o médico efetua um exame clínico durante o qual ele vai perguntar ao paciente sobre a história médica pessoal e familiar, possível exposição a fatores de risco como o tabagismo ou

o álcool, história de malignidade, lesões cutâneas, cancro da pele ou exposição prévia à radiação. Em segundo lugar, realizará um exame físico aprofundado da cabeça e pescoço, que inclui a palpação das amígdalas palatinas e linguais, laringoscopia flexível mostrando a nasofaringe, orofaringe, laringe e hipofaringe.

Este exame é realizado com o objetivo de avaliar aproximadamente a localização primária do local do tumor. O nível de gânglios linfáticos malignos no pescoço também pode fornecer pistas para o local primário, como indicado pelo padrão de drenagem linfática<sup>14</sup>.

A nível dentário, vários estudos demonstraram que a higiene da cavidade oral do paciente tem um impacto significativo no possível desenvolvimento de cancro da cabeça e do pescoço<sup>15</sup>. Portanto, os MD têm um papel crucial. Podem contribuir para a prevenção do CCP através de visitas regulares ao MD, observação de anomalias na cavidade oral, cuidados dentários e otimização da higiene oral do seu paciente<sup>16</sup>.

Será realizado um exame endoscópico das vias aerodigestivas superiores (VADS) sob anestesia geral por um cirurgião otorrinolaringologista (ORL). Este exame será realizado depois do exame clínico. Isto permitirá a observação do interior da área das VADS, avaliação da extensão loco regional do cancro, deteção de um possível tumor sincrónico das VADS, bem como a realização da biópsia se esta for difícil de realizar sob anestesia local. Para diagnosticar a malignidade do tumor, é essencial uma biópsia, que consiste em recolher uma amostra de tecido a ser analisada a olho nu e ao microscópio por um anatomopatologista<sup>8</sup>.

Quando os resultados são analisados de acordo com o tipo de célula, proteína p16 presente para o saber se o paciente tem o vírus do papiloma humano (do inglês *Human Papillomavirus*, (HPV)), ou a presença de um vírus como o *Epstein-Barr*, a origem do tumor pode ser detetada e o cancro definido. A localização e fase do cancro será determinada por análises de imagem como a imagem por ressonância magnética (IRM), tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de positrões (TEP) ou a imagiologia de banda estreita<sup>17</sup> (NBI, do inglês *Narrow-band imaging*).

As lesões dos CCP em fase inicial são geralmente assintomáticas, o que torna a deteção precoce mais difícil<sup>18</sup>. Os sintomas que podem estar presentes incluem disfagia, odinofagia,

otalgia, rouquidão da voz, irregularidades e ulcerações da mucosa, dor na boca ou orofaríngea, perda de peso ou a presença de uma massa inexplicável no pescoço<sup>19</sup>.

### 1.3. Classificação

Para permitir um tratamento eficaz que garanta resultados e um bom prognóstico para o paciente, a fase do tumor deve ser investigada. A classificação clínica é feita de acordo com o sistema de tumor, nó, metástase (TNM) elaborado pela *America Joint Commission on Cancer*<sup>20</sup> (AJCC).

Estes três parâmetros correspondem respectivamente a<sup>14</sup>:

- T (Tumor) representando a extensão local do tumor primário, com números crescentes de 0 a 4;
- N (Node) a presença ou ausência do envolvimento de gânglios linfáticos metastáticos regionais, com valores de 0 a 3;
- M (Metástases) a presença ou ausência de envolvimento metastático distante, com dois valores de 0 e 1.

Os tumores são classificados em cinco estádios, com valores de 0 a IV. Existem também dois sistemas de estadiamento: o estágio clínico (cTNM) e o estágio patológico (pTNM) do tumor. Considera-se que o estágio clínico representa a classificação feita com base nos resultados dos diferentes exames clínicos, enquanto o estágio patológico é feito após os resultados dos testes e exames anatomopatológicos do tumor<sup>21</sup>. A principal vantagem deste sistema é que simplifica o estadiamento do tumor e permite que as principais informações sejam compreendidas pela maioria das pessoas<sup>22</sup>.

Durante as últimas investigações, o AJCC e a *Union for International Cancer Control* (UICC) decidiram, em 2016, propor uma nova classificação do cancro da orofaringe, separando os casos de HPV positivo e HPV negativo devido às diferenças nos resultados epidemiológicos de cada caso. Esta oitava edição foi publicada em janeiro de 2018<sup>23</sup> (cf. tabela 1-2-3).

**Tabela 1.** Classificação clínica do TNM do cancro da orofaringe por HPV+ e HPV- segundo AJCC e UICC. Adaptado de McDermott e Bowles, 2019.

	<b>AJCC 8a edição HPV+ CCP estágio clínico</b>	<b>AJCC 8a edição HPV- CCP estágio clínico</b>
Estádio T	<p>T0 : Não há evidências de tumor primário</p> <p>T1 : tumor ≤ 2cm</p> <p>T2 : tumor 2-4 cm</p> <p>T3 : tumor &gt; 4 cm</p> <p>T4 : Doença local moderadamente avançada ou doença local muito avançada</p>	<p>T0 : Não há evidências de tumor primário</p> <p>T1 : tumor ≤ 2cm</p> <p>T2 : tumor 2-4 cm</p> <p>T3 : tumor &gt; 4 cm</p> <p>T4a : Doença local moderadamente avançada</p> <p>T4b : doença local muito avançada</p>
Estádio N	<p>N0 : sem envolvimento do NL</p> <p>N1 : ≥ 1 NL ipsilateral com dimensão ≤ 6 cm</p> <p>N2 : NL contra lateral ou bilateral com dimensão ≤ 6 cm</p> <p>N3 : qualquer NL ≥ 6 cm</p>	<p>N0 : sem envolvimento do NL</p> <p>N1 : NL único ipsilateral com dimensão ≤ 3 cm sem ENE</p> <p>N2a : NL único ipsilateral com dimensão de 3-6 cm sem ENE</p> <p>N2b : NL ipsilateral ≥ 2 com dimensão ≤ 6 cm sem ENE</p> <p>N2c : NL bilaterais com dimensão ≤ 6 cm sem ENE</p> <p>N3a : qualquer NL ≥ 6 cm sem ENE</p> <p>N3b : qualquer NL ≥ 6 cm com ENE</p>
Estádio M	<p>M0 : Ausência de metástase à distância</p> <p>M1 : Metástase à distância</p>	<p>M0 : Ausência de metástase à distância</p> <p>M1 : Metástase à distância</p>



**Tabela 2.** Estádio do cancro da orofaringe do HPV+. Adaptado de McDermott e Bowles, 2019.

<b>8a edição da classificação do estágio do cTNM HPV+</b>				
	N0	N1	N2	N3
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III
M1	IV	IV	IV	IV

**Tabela 3.** Estádio do cancro da orofaringe do HPV-. Adaptado de McDermott e Bowles, 2019.

<b>8a edição da classificação do estágio do cTNM HPV-</b>				
	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB
M1	IVC	IVC	IVC	IVC

#### 1.4. Epidemiologia

Em 2018, foram detetados quase 890.000 casos de CCP em todo o mundo, resultando em 450.000 mortes. Isto representa 5,3% de todos os cancros <sup>3</sup>. De acordo com vários estudos, os homens são mais propensos a ter CCP do que as mulheres. Estima-se que a proporção de homens para mulheres é de 3:1 <sup>10</sup>. O risco de desenvolver cancro aumenta com a idade, a partir dos 40 anos é mais provável que um homem tenha CCP, mas a idade média para a deteção deste tipo de cancro é por volta de 60 anos <sup>7</sup>.

Devido ao grande número de casos, é necessário conhecer a etiologia do cancro. Os principais fatores de risco de cancro da cabeça e do pescoço são o tabagismo, o consumo de

álcool e a presença de infeção por papiloma vírus humano (HPV). Outros fatores possíveis incluem a infeção pelo vírus *Epstein-Barr*, inflamação crónica com microbiota oral alterada, exposição à radiação, estado imunológico, poluentes ambientais, exposição ocupacional e condições hereditárias<sup>19-24</sup>. O consumo a longo prazo de álcool e tabaco é responsável por 75% de todos os cancro de cabeça e pescoço<sup>25</sup>.

#### **1.4.1. Tabaco**

O tabaco é, juntamente com o álcool, o principal fator de risco para o desenvolvimento de CCP. De acordo com a Agência Internacional de Investigação do Cancro (*International Agency for Research on Cancer (IARC)*), o tabagismo, o tabagismo passivo e o tabaco sem fumo são classificados como cancerígenos do Grupo 1 para o CCP<sup>26</sup>. Um carcinogéneo do Grupo 1 é definido como uma substância para a qual existem provas científicas de que é carcinogéneo para os seres humanos<sup>27</sup>. O tabaco em qualquer forma de consumo continua a ser um fator de risco. Segundo uma revisão de uma série de meta-análises, verificaram que, globalmente, o consumo de tabaco é um fator de risco para o CCP. O *odds ratio* (OR) obtidos através do estudo de grupos de fumadores e não fumadores variou entre 1,2 e 8,67, consoante o tipo de tabaco e o seu consumo. O que significa que o tabaco aumenta o risco de ter um CCP<sup>28</sup>.

#### **1.4.2. Álcool**

O álcool é também um importante fator de risco no desenvolvimento de CCP. Tem sido classificado pelo IARC desde 1988 como cancerígeno do trato aerodigestivo superior, sendo a cavidade oral, a orofaringe, a hipofaringe e a laringe áreas da cabeça e do pescoço suscetíveis de serem expostas à sua toxicidade<sup>29</sup>.

Entre todos os cancros, o consumo de álcool teve o maior impacto no CCP. O álcool contribuiu para 26,4% de todos os cancros dos lábios e da cavidade oral, 30,5% de todos os outros cancros faríngeos (incluindo o cancro nasofaríngeo), 21,6% de todos os cancros laríngeos e 16,9% de todos os cancros do esófago<sup>30</sup>.

De acordo com uma meta-análise de 2013, existe uma correlação entre o consumo diário de álcool e o risco de desenvolvimento de cancro da cabeça e do pescoço. De facto, o risco relativo é de 1,3 para 10 gramas de etanol por dia, em comparação com 13,0 para 125 gramas. Isto significa um risco acrescido de 10%<sup>31</sup>.

### 1.4.3. HPV

Segundo a DGS, o HPV é definido como uma infecção sexualmente transmissível que é transmitida através do contacto com a mucosa. É responsável por um grande número de infeções que podem levar à doença, incluindo o CCP. Existem duas categorias de HPV de acordo com as doenças que provoca, o HPV de baixo e alto risco. Os HPV de baixo risco, que incluem principalmente os tipos 6 e 11, são geralmente responsáveis pelas chamadas doenças benignas. Os HPV de alto risco, tipos 16 e 18, que causam o desenvolvimento de cancro<sup>32</sup>.

Um estudo recente, baseado principalmente em casos de CCP na Europa e América do Sul, atribuiu 22,4% de cancros orofaríngeos, 4,4% de cancros da cavidade oral e 3,5% de cancros da laringe ao HPV<sup>33</sup>.

## 2. Radioterapia

Os tratamentos comuns para os CCP incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destes métodos, dependendo do tipo de tumor, da localização anatómica primária e do estágio do cancro<sup>34</sup>. Devido à complexidade dos CCP, é necessário ter em conta todos os outros fatores existentes para estabelecer um plano de tratamento ideal. Estes outros fatores incluem: as co-morbilidades do paciente, a presença ou ausência do HPV e o seu estágio, a autonomia (*performance status*) e as preferências do paciente, a sua condição social e a organização mais prática a adotar para o seu acompanhamento e tratamento global. O principal objetivo do tratamento é alcançar a maior taxa de cura possível, preservando simultaneamente a função dos órgãos e tecidos adjacentes, e minimizando a morbilidade a curto e longo prazo<sup>19</sup>. A radioterapia é uma base eficaz de tratamento para CCP, e pode ser utilizada sozinha, antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor, ou posteriormente para destruir as células cancerosas remanescentes do tumor que não podem ser tratadas cirurgicamente<sup>35</sup>.

### 2.1. Princípios da radioterapia

Desde a sua descoberta no início do século XX, graças ao trabalho de Marie Curie, a radioterapia visa destruir ou reduzir as células cancerosas utilizando radiação ionizante, impedindo assim o seu crescimento, divisão e propagação<sup>36</sup>. A cientista Marie Curie trabalhou com o seu marido, Pierre Curie, sobre as propriedades de certos metais, incluindo o urânio, que conduziu à descoberta da radioatividade. A radioatividade é o fenómeno físico pelo qual os

núcleos atômicos instáveis (conhecidos como radionuclídeos ou radioisótopos) se transformam espontaneamente noutros átomos, emitindo simultaneamente radiação. Em 1898, descobriram novos elementos radioativos, o polónio e o rádio. Esta descoberta evidenciou o efeito terapêutico desta radiação no corpo humano e foi o precursor da radioterapia, aplicada alguns anos mais tarde<sup>37</sup>.

Ao contrário da quimioterapia, que trata todo o corpo, a radioterapia atua localmente como a cirurgia<sup>38</sup>. Em geral, a intensidade da radiação varia entre 50 e 70 *Grays* (Gy) durante um período de 4 a 7 semanas<sup>39</sup>, dependendo do tipo histológico, fase e localização do tumor<sup>40</sup>. A radioterapia conduz inevitavelmente à irradiação de tecidos normais, especialmente os que estão próximos do tumor. Por conseguinte, esta terapia é frequentemente complexa e associada a complicações significativas a curto e longo prazo<sup>36</sup>.

## **2.2. Tipos de radioterapia**

A evolução da tecnologia e da investigação em radioterapia levou à criação de técnicas cada vez mais eficazes e eficientes de destruição de células cancerígenas, minimizando ao mesmo tempo os danos nos tecidos e órgãos saudáveis circundantes. Existem dois tipos principais de radioterapia: externa e interna ou braquiterapia.

### **2.2.1. Radioterapia externa**

A radioterapia externa é uma técnica que aplica raios X e eletrões à distância do tumor utilizando uma máquina que é um acelerador de partículas de alta energia<sup>41</sup>. Existem diferentes tipos de radioterapia externa, dos quais a radioterapia de conformidade com modulação de intensidade (IMRT do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*) é a mais frequentemente utilizada para o tratamento de CCP<sup>42</sup>. É semelhante à radioterapia de conformidade tridimensional em termos de controlo loco regional, mas difere desta última pela sua capacidade de limitar os danos aos tecidos saudáveis e assim reduzir possíveis efeitos secundários<sup>43</sup>. Isto é conseguido através de um processo informatizado chamado dosimetria inversa, que proporciona uma dose mais homogénea a um volume alvo<sup>41</sup>.

## **2.2.2. Radioterapia interna ou braquiterapia**

A radioterapia interna ou braquiterapia é, como o seu nome sugere, uma técnica de destruição de células cancerosas que é aplicada diretamente no interior do órgão afetado. A substância radioativa é injetada no tumor. Este método direciona com precisão ao órgão afetado, reduzindo o risco de sequelas para os tecidos e órgãos vizinhos, é considerado como um tratamento conservador de referência para este tipo de cancro. A braquiterapia trata tumores da cabeça e do pescoço que são acessíveis e inferiores a 5 cm. Pode ser utilizada sozinha, após radioterapia externa ou após cirurgia. A sua aplicação é determinada consoante a proposta terapêutica do paciente<sup>44</sup>.

## **2.3. Efeitos secundários na esfera orofacial**

A radioterapia, embora eficaz e cada vez mais precisa, não assegura a proteção total das células saudáveis dos tecidos e órgãos adjacentes ao tumor, o que leva a disfunções no organismo e a efeitos secundários (ES) de curto (agudo) e longo prazo (crónico). Diferentes ES são desencadeados em função da duração do tratamento, da dose aplicada e da localização<sup>45</sup>.

### **2.3.1. Efeitos secundários precoces**

Os efeitos secundários precoces aparecem geralmente durante o tratamento ou 2-3 semanas após o término do tratamento<sup>46</sup>. À medida que as sessões avançam, a irradiação que atinge as células saudáveis impede-as de se renovarem corretamente, este é o princípio sobre o qual os efeitos secundários são desencadeados afetando a homeostasia na cavidade oral.

#### **2.3.1.1. Radiodermatite**

Um dos primeiros ES a aparecer é a irritação dérmica chamada radiodermatite (RD). De facto, 95% dos pacientes que recebem RT da cabeça e pescoço desenvolvem RD<sup>47</sup>. Pode ser aguda ou crónica, e classifica-se como leve, moderada ou grave. A RD aguda ocorre nos 90 dias seguintes ao início da RT. A RD caracteriza-se por eritema localizado, alopecia da área irradiada, ulceração que pode progredir para necrose e pode também incluir edema e fibrose. Este RD pode causar dor e portanto desconforto para o paciente, afetando a sua qualidade de

vida. Além disso, os RD graves podem comprometer o tratamento terapêutico, reduzindo a eficácia da radioterapia<sup>48</sup>.

O tratamento RD depende da gravidade das lesões. Esta gravidade é dependente da dose; quanto mais forte for a radiação, mais graves são as lesões e mais tempo demoram a sarar.

As medidas preventivas a aplicar antes da RT incluem a limpeza da área irradiada com água morna e sabão suave, manter a área seca, evitar soluções agressivas à base de álcool, a exposição ao sol e loções que possam alterar a profundidade de penetração da radiação. O vestuário que entra em contacto com a zona irradiada deve ser largo e, de preferência, de algodão para evitar fricção e irritação da zona. Recomenda-se uma dieta saudável e uma boa hidratação, mas o consumo de álcool e o tabaco devem ser evitados. A utilização preventiva de corticosteróides revelou-se eficaz em alguns estudos para limitar o aparecimento de RD grave. Este conjunto de recomendações deve ser mantido enquanto a RD não se agrava e se limita a um estágio leve. Tratamentos complementares como anti-sépticos, antibióticos tópicos e sistémicos e cremes específicos podem ser prescritos pelo dermatologista em casos de RD moderada a grave<sup>45-48</sup>.

A RD ligeira começa a melhorar 10 dias após o fim da radiação, enquanto a dermatite grave tem uma inflamação e um tempo de cicatrização prolongados, levando à fibrose da pele<sup>45</sup>.

### **2.3.1.2. Mucosite**

Quando a RT afeta as células da mucosa oral, o paciente desenvolve uma inflamação da mucosa denominada mucosite. A mucosite desenvolve-se gradualmente, cerca de 2-3 semanas após o início da radioterapia, e melhora 5 semanas após o fim da RT<sup>49</sup>. Como acontece com a maioria dos efeitos secundários, a frequência e gravidade da mucosite depende do campo de radiação, da dose total e da duração da RT. A quimioterapia pode agravar a situação<sup>45</sup>. Os sinais clínicos da mucosite são inicialmente o eritema, seguido pela descamação da mucosa oral, levando à fase de mucosite confluyente que provoca a cessação temporária da RT. Os sintomas da mucosite são progressivos, na primeira fase o paciente apenas se queixará de intolerância a alimentos quentes ou especiarias. Numa fase mais avançada, ocorrerá uma dolorosa sensação de ardor, bem como disgeusia, dificuldades de deglutição e fonação. Estes sintomas compromete a ingestão nutricional adequada e sucessivamente um défice nutricional, debilitando o sistema imunitário e impedindo o corpo de se defender, tornando o corpo mais

suscetível as infecções bacterianas e fúngicas secundárias. Em casos mais avançados, pode ocorrer ulceração, necrose e hemorragia oral<sup>49</sup>.

### **2.3.1.3. Hipossialia e Xerostomia**

Durante o tratamento de RT, as células das glândulas salivares podem ser afetadas se estiverem no campo de irradiação. Os danos irreversíveis nas glândulas ocorrem em 63% a 93% dos casos, se a incidência for direta. Os danos nestas células perturbam o funcionamento correto das glândulas, levando a uma redução do fluxo de saliva, a hipossialia. A hipossialia pode concomitante associar ao sintoma subjetivo de boca seca, xerostomia. A hipossialia e a xerostomia são ES comuns durante o tratamento de RT. Geralmente aparecem após 4 semanas de tratamento, mas também são considerados ES a longo prazo, uma vez que a melhoria só é visível a partir dos 18 meses após a interrupção do tratamento<sup>48-50</sup>.

A Hipossialia e a xerostomia induzem vários problemas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Devido à disfunção das glândulas e a redução da secreção salivar, o paciente pode sentir dificuldades de deglutição, fonação, disgeusia e dores orais persistentes. A saliva tem um papel importante na homeostasia da cavidade oral, ela protege a cavidade oral de traumatismos orais, participa na cicatrização tecidual, a integridade do esmalte também é mantida pela saliva, graças aos substratos de cálcio e fosfato que contém. A capacidade tampão da saliva permite de manter um pH estável na cavidade oral, a diminuição do fluxo salivar compromete o processo de remineralização dentária, o aparecimento de cárie, candidíase, doença periodontal, etc<sup>48</sup>. É por isso que o Médico Dentista tem um papel fundamental na prevenção e manutenção da higiene oral nos seus pacientes. Uma gestão adequada e cuidados orais regulares irão minimizar estas complicações induzidas pela radioterapia, o que irá melhorar a qualidade de vida tanto a nível físico como psicológico do paciente<sup>51</sup>.

### **2.3.2. Efeitos secundários tardios**

Os ES tardios são complicações que persistem ou se desenvolvem após o fim da RT. Podem ocorrer desde algumas semanas após a paragem do tratamento até anos mais tarde. São considerados como ES crónicos, e alguns ES precoces podem tornar-se permanentes, levando a uma série de complicações pós-tratamento<sup>6-52</sup>.

### **2.3.2.1. Xerostomia e hipofunção das glândulas salivares**

A xerostomia é um ES precoce, mas também pode tornar-se um ES permanente acima de 75 Gy de radiação<sup>19</sup>. A xerostomia é o principal ES permanente da RT em CCP<sup>42</sup>. Um estudo de 75 pacientes que receberam RT mostrou que 93% tinham boca seca e 65% tinham xerostomia moderada a grave 6 meses após a RT<sup>53</sup>. A radiação próxima das glândulas salivares pode causar hipofunção permanente das glândulas salivares com redução a longo prazo da quantidade e qualidade da saliva de consistência aquosa para viscosa. Como explicado anteriormente, a alteração do fluxo salivar conduz a uma série de complicações<sup>54</sup> (infecções oportunistas, estomatite protética, alterações do pH, cálculos e quistos salivares, cáries de radiação e síndrome da boca ardente).

### **2.3.2.2. Osteoradionecrose**

A ORN é um ES que está a tornar-se cada vez mais rara graças à melhoria das técnicas de radioterapia (IMRT e 3D) e à melhoria dos cuidados orais preventivos mas ainda é um dos mais temidos<sup>6</sup>. Define-se como a exposição de osso necrótico resultante de um desequilíbrio dos mecanismos metabólicos no osso que foi sujeito a radiação ionizante na ausência efetiva de um tumor. De facto, a irradiação dos tecidos danifica os vasos sanguíneos e, conseqüentemente, a vascularização dos tecidos. Esta ausência de vascularização provoca a destruição das mucosas, a alteração do potencial de cicatrização dos tecidos e, por conseguinte, expõe o osso à necrose se for aplicado um traumatismo a este nível, como uma extração, por exemplo (cf. figura 3). A ORN é encontrada predominantemente na mandíbula devido à menor irrigação e à maior densidade óssea em comparação com a maxila<sup>41-52-55</sup>. O risco causal de ORN é dependente de vários fatores que pode estar relacionados com o tumor, com o tratamento (a dose de radiação, cirurgia pré RT) e fatores pessoais<sup>6</sup> (cáries dentárias, doença periodontal, doenças infecciosas como abscesso e higiene oral). A prevalência da ORN é difícil de determinar porque os estudos têm resultados muitos diferentes mas pode ocorrer entre 4 à 37 % dos pacientes que recebem RT convencional<sup>6</sup>. Esta percentagem tem tendência a reduzir com a evolução das novas técnicas de RT limitando a zona de radiação<sup>34</sup>. Por isso, é importante que o MD consulte o oncologista do paciente para obter todas as informações necessárias antes de iniciar qualquer tratamento dentário<sup>6</sup>.





**Figura 3.** Osteoradionecrose do rebordo alveolar no lado esquerdo do palato duro devido a infecção periodontal. (Jyotiman Nath, 2021).

### 2.3.2.3. Cárie induzida por radioterapia

Devido à hipossalivação, existe alterações na flora oral, em geral o pH oral é alterado de um pH neutro de 7 para um pH ácido de 5, o que cria um ambiente propício ao desenvolvimento de cáries dentárias<sup>56</sup>. A função antibacteriana da saliva é reduzida, permitindo a proliferação de outras bactérias, como o *streptococcus mutans* ou espécies de *lactobacillus*. A saliva contém minerais, cálcio e fosfato, que ajudam a remineralizar o esmalte dentário quando este está sujeito a desmineralização. Em caso de hipossalivação, o número destes componentes ficam reduzidos e compromete o processo de remineralização. A redução do fluxo salivar conduz igualmente a uma diminuição do bicarbonato, um componente da saliva que desempenha um papel preponderante no seu efeito tampão e, por conseguinte, na regulação do pH. Uma vez que o pH oral é mais ácido, cria-se um ambiente mais propício à desmineralização do esmalte, levando à perda de minerais e a danos na hidroxiapatite (um mineral que constitui o esmalte) e na matriz dentária. A radiação também afeta diretamente a matriz dentária, tornando o esmalte e a dentina mais frágeis e criando microfissuras que permitem que elementos cariogênicos danifiquem o esmalte e, subsequentemente, a dentina. Esta combinação de eventos torna a cavidade oral mais suscetível à cárie rampante<sup>6-57-58-59</sup>. Na ausência de remineralização, a fase orgânica da estrutura dentária é alterada e cria-se uma cavidade. A desmineralização é detetada inicialmente como lesões brancas na zona cervical do dente e na superfície oclusal dos dentes. A cárie dentária pode progredir rapidamente e exigir tratamento adicional, daí a importância da prevenção e da deteção precoce da perda mineral no esmalte<sup>6</sup>. De

acordo com uma revisão sistemática efetuada em 2020, os resultados mostram que, em média, 29% dos pacientes que receberam tratamento de RT têm cáries induzidas por radiação<sup>60</sup>. Estas surgem geralmente entre 4 e 6 meses após a RT<sup>61</sup>. O impacto da radiação no desenvolvimento da cárie dentária é dose dependente. Distinguem-se três níveis: danos dentários mínimos abaixo de 30 Gy, entre 30 e 60 Gy o risco é aumentado duas a três vezes e acima de 60 Gy o risco é aumentado dez vezes devido ao impacto da radiação nas glândulas salivares<sup>62</sup>.

#### **2.3.2.4. Doença periodontal**

A doença periodontal (DP) abrange um grande número de pacientes e é definida pela OMS como uma doença inflamatória crónica que afeta os tecidos dentários de suporte. As fases iniciais da DP manifestam-se por edema e hemorragia das gengivas (gengivite) e nas formas mais graves (periodontite) há destruição do ligamento periodontal, criando bolsas cada vez mais profundas, perda de suporte do dente ao osso, bem como perda óssea e recessão gengival, resultando em mobilidade e perda de dentes se não for tratada. Os pacientes submetidos a RT para CCP têm um risco acrescido de DP em comparação com a população em geral por várias razões. A hipossalivação e a perda de proteção salivar podem predispor à periodontite. Para além disso, a RT aplicada à área da cabeça e pescoço altera o microbiota oral e transforma-o numa flora que predispõe à formação de DP<sup>6</sup>. De acordo com o estudo de Ammajan et al., 29 pacientes submetidos a RT para CCP, são observadas alterações significativas nos parâmetros periodontais após a RT. Uma perda de inserção, maior que 0,2 mm, do dente ao osso foi detetada em 61,5% dos dentes mandibulares e 34,4% dos dentes maxilares<sup>63</sup>. É necessário que todos os pacientes recebam um exame oral antes e depois da RT, e se a DP já estiver presente antes da RT, pode piorar com o tratamento e aumentar o risco de ORN, pelo que é imperativo que seja tratada e estabilizada precocemente<sup>6</sup>.

#### **2.3.2.5. Trismo**

O paciente pode ter alguns problemas musculares devido à irradiação. De facto, a irradiação provoca a fibrose dos músculos, o que leva a um endurecimento (esclerose) do tecido muscular, modificando a sua elasticidade. O trismo, que resulta desta fibrose muscular induzida pelas radiações, nomeadamente quando os raios incidem sobre a base da língua, a amígdala, o triângulo retromolar, o palato mole, os músculos masséteres, os músculos pterigóides e a articulação temporomandibular, é definida como uma limitação da abertura da boca que

provoca dor, dificuldades de mastigação, dificuldade de deglutição, problemas nutricionais, diminuição da higiene oral, dificuldade em efetuar tratamentos dentários e limitação da fala. Desenvolve-se normalmente oito a doze semanas após a RT<sup>52</sup>. O trismo é diagnosticado clinicamente quando a abertura é inferior de 35-60 mm<sup>9</sup>. O desenvolvimento de trismo é dose dependente e acima de 60 Gy aumenta um risco acrescido <sup>64</sup>. E se tiver pré-disposição de limitações de abertura e/ou problemas de mobilidade da articulação temporo mandibular (ATM), a tendência do risco aumenta gradualmente. Devem ser prescritos ao paciente exercícios preventivos de fisioterapia para prevenir o trismo pós-irradiação<sup>65</sup>.

#### **2.3.2.6. Alterações do paladar**

Durante o tratamento, os pacientes podem sofrer alterações do paladar, que se mantêm após a interrupção da RT. Distinguem-se diferentes tipos de alterações: hipogeusia, redução da sensação gustativa, disgeusia, distorção do paladar e ageusia, ausência total de paladar<sup>9</sup>. São normalmente detetadas á partida na terceira semana de tratamento de RT, atingem o seu pico dois meses após o tratamento e podem continuar durante meses ou mesmo anos após o fim da RT<sup>66</sup>. Estas alterações do paladar ocorrem em cerca de 67% dos pacientes submetidos a RT, apenas 15% continuaram a sofrer de disgeusia após o término da RT <sup>67</sup>.

### **3. Tratamento dentário antes da radioterapia**

#### **3.1. O papel do Médico Dentista**

Devido ao número de possíveis complicações orais e dentárias, é essencial que os pacientes sejam avaliados pelo seu MD antes de iniciarem o tratamento de RT. De facto, de acordo com um estudo, apenas 11% dos pacientes não necessitam de tratamento dentário antes da RT<sup>61</sup>. O objetivo do MD será prevenir e antecipar as complicações e preservar a qualidade de vida do paciente, antes, durante e após o tratamento. A primeira consulta do MD baseia-se na discussão e comunicação com o paciente e com a equipa multidisciplinar que o acompanha, de modo a que este tenha toda a informação necessária para fazer um diagnóstico correto e elaborar um plano terapêutico eficaz para minimizar os efeitos nocivos da RT de acordo da condição da cavidade oral e estado geral de saúde do paciente e as suas necessidades de tratamentos preliminares<sup>68-69</sup>.

### **3.2. História clínica**

Em primeiro lugar, é necessário registar a história clínica do paciente, ou anamnese. Esta é de importância vital, uma vez que dá acesso a toda a história clínica do paciente, tanto relacionada com a saúde dentária como com a saúde geral. O MD irá rever a história dentária do paciente, os hábitos de higiene orais, a medicação, as alergias, a história familiar e social, os hábitos tabágicos e alcoólicos e a história oncológica. Os pacientes que já tiveram cancro têm mais probabilidades de desenvolver um cancro secundário, pelo que é importante conhecer a sua história clínica. Na cavidade oral, deve dar mais ênfase no diagnóstico das lesões recorrentes ou novas. A história clínica do paciente permite-nos determinar se os tratamentos dentários podem ser efetuados ou se existem contra-indicações ou precauções a tomar antes de iniciar qualquer tratamento. Para completar o processo, o MD deve pedir ao paciente que mencione qualquer dor dentária que tenha, bem como dores na cabeça e no pescoço<sup>9-69-70</sup>.

É essencial que o paciente seja informado e monitorizado pelo MD sobre os potenciais riscos dos ES da RT na saúde oral, mas também sobre os cuidados orais preventivos a seguir para evitar e limitar o impacto destes ES. Esta história clínica será seguida de um exame clínico exaustivo de toda a cavidade oral para estabelecer o diagnóstico definitivo e o prognóstico<sup>36</sup>.

### **3.3. Exame objetivo**

O exame objetivo do paciente fundamenta na observação visual, palpação e complementado com exames extra e intra-orais. O MD deteta as anomalias, as dores ou as infeções nos tecidos da cabeça e do pescoço, bem como em toda a cavidade oral e nas estruturas dentárias. O diagnóstico será então esclarecido e validado através de exames radiográficos<sup>71</sup>.

#### **3.3.1. Exame extra-oral**

O exame extra-oral envolve um exame metódico da região cervico-facial para detetar eventuais anomalias fora da cavidade oral. Deve proceder-se à análise visual e à palpação dos tecidos para verificar se existem alterações de volume ou densidade, dor ou infeção nos gânglios linfáticos, nos músculos e na pele. As glândulas submandibulares, sublingual e parótida devem ser palpadadas. Verifica-se a existência de assimetrias faciais e de disfunções das estruturas da ATM durante os movimentos de abertura e fecho. Devem também ser registadas as medidas iniciais de oclusão do paciente<sup>69</sup>.

### 3.3.2. Exame intra-oral

O exame intra-oral avalia todos os tecidos da cavidade oral, bem como as estruturas dentárias. O MD analisa cada dente para detetar a presença de cáries, restaurações desbordantes, infiltradas ou defeituosas, bem como a vitalidade dos dentes, empregando o teste de vitalidade pulpar no diagnóstico precoce das patologias pulpares ou periapicais. Avalia o estado do periodonto através da medição das bolsas, da inflamação gengival, da hemorragia, da perda óssea, da recessão gengival e da mobilidade dentária. Por fim, averiguar a presença de infeções oportunistas, como a candidíase ou o herpes, ou de lesões da mucosa, com origem protética e verificar a adaptação da prótese. Por fim avaliar a função da secreção das glândulas salivares para prevenir o seu défice e subsequentes suas reações adversas na cavidade oral ao longo do tratamento com RT<sup>69-71-72-73</sup>.

### 3.4. Exames radiológicos

Os exames complementares radiológicos são necessários para completar e esclarecer o diagnóstico do MD. Deve ser efetuada uma ortopantomografia para visualizar todas as estruturas dentárias e maxilo facial, a fim de detetar quaisquer lesões não visíveis a olho nu durante o exame intra-oral, bem como possíveis patologias intra-ósseas. Para estabelecer o melhor plano de tratamento possível antes de iniciar a RT, devem ser efetuadas radiografias bitewings e periapicais, que são mais precisas, para avaliar a presença de lesões cariosas e a qualidade das restaurações para dentes sintomáticos e assintomáticos. Assim, será possível analisar se existem patologias pulpares ou periapicais e se o dente pode ser retido ou se é necessária a extração. As radiografias também ajudam a diagnosticar o estado periodontal do paciente<sup>69-71-72</sup>.

### 3.5. Plano de tratamento

Quando todos os registos do paciente estiverem completos, o MD pode começar a criar o seu plano de tratamento, que será discutido com a equipa multidisciplinar<sup>70</sup>. O primeiro passo é eliminar quaisquer infeções periodontais ou odontológicas existentes ou potenciais que possam interferir com o tratamento de RT<sup>51-69-71</sup>. No entanto, devemos ter em conta o tempo que necessitamos para efetuar estes tratamentos para evitar que fiquem incompletos e criem

complicações para o paciente. O estado geral do paciente também deve ser tido em conta, pelo que a relação benefício-risco deve ser estudada antes de qualquer intervenção<sup>69-71</sup>.

O objetivo deste plano de tratamento é preservar as estruturas dentárias e orais de modo a manter a função, a estética e a fonação. O MD deve permitir ao paciente obter uma boa saúde dentária antes de iniciar a RT. Deve também ter em conta e, sobretudo, evitar as possíveis complicações que podem surgir durante e após a RT. Deve atempadamente programar as extrações dos dentes comprometidos para evitar futuras infeções, controlo das infeções dos tecidos moles, proceder o tratamento dos dentes de acordo as suas necessidades e reabilitar a cavidade oral proteticamente (próteses fixas ou removíveis) sem causar danos nos tecidos da cavidade oral. Todo o plano de tratamento é otimizado para melhorar a qualidade de vida do paciente<sup>70-72</sup>.

### **3.6. Tratamentos pré-radioterapia e meios profiláticos**

Após o diagnóstico e o prognóstico individual de cada paciente, o MD pode iniciar o planeamento terapêutico. É aconselhável iniciar os tratamentos dentários 2 a 3 semanas antes do início da RT, para permitir um tempo de cicatrização suficiente para todos os tratamentos considerados invasivos, a fim de evitar infeções ou, no pior dos casos, uma ORN. Os dentes situados no campo direto da radiação de alta dose (superior a 50 Gy) são tratados prioritariamente<sup>51-68-69-71</sup>. Dependendo da localização do tumor, do campo de radiação e da dose planeada durante o tratamento, o MD decidirá se deve ou não manter certos dentes, tendo em conta o risco de ORN, que é mais frequente na mandíbula devido à sua vascularização mais fraca em comparação com a maxila<sup>19</sup>.

Um dos primeiros tratamentos realizados é a exodontia cirúrgica e, apesar de não haver evidência de que a extração de dentes antes da RT reduza o risco de ORN, esta é realizada com maior frequência<sup>74</sup>. Deve ter em consideração os Fatores de Risco Dentário, para o planeamento cirúrgico seriado dando mais ênfase nos dentes com caries de tratamento irreversível, sendo os seguintes<sup>75</sup>:

- Risco de infeção
- Estado de saúde oral
- Tipo de cancro/prognóstico

- Respeito do protocolo e das regras (cumprimento) / motivação

Com base nestes pontos, os dentes são classificados como tendo um risco baixo ou alto de complicações.

Os dentes considerados de baixo risco são os que apresentam baixo risco de infecção durante a RT na presença de cáries; dentes com lesões pulpares de bom prognóstico que podem ser tratados endodonticamente e depois restaurados; no entanto, é necessário estimar o tempo necessário para o tratamento endodôntico e o risco de insucesso, que é maior neste tipo de paciente<sup>69-72</sup>; um paciente com uma higiene e estado oral ótimo; um paciente que segue meticulosamente as recomendações e o protocolo de tratamento; um paciente cujo prognóstico oncológico a longo prazo é desfavorável e que, por conseguinte, tem poucas probabilidades de ter ES tardios devido ao facto de a esperança de vida ser curta<sup>75</sup>.

Por outro lado, os dentes com um risco elevado de complicações são aqueles com um risco elevado de infecção durante e após a RT; dentes cariados não restauráveis, com danos periodontais graves e um mau prognóstico de manutenção ou com danos pulpares profundos que requerem um tratamento mais longo e invasivo como uma pulpíte irreversível por exemplo; dentes que não têm dentes opostos que terão de ser extraídos; um paciente com má higiene oral; baixa motivação e não cumprimento das recomendações de cuidados orais; um paciente que irá receber RT de alta dose de radiação<sup>69-75</sup>. Quando se planeiam extrações em pacientes imunocomprometidos, pode ser recomendada a profilaxia antibiótica ou a transfusão de sangue se o paciente tiver uma contagem sanguínea insuficiente para o tratamento dentário invasivo. O limiar para a profilaxia antibiótica é considerado uma contagem de neutrófilos inferior a  $1 \times 10^9/L$  ( $<1000/mm^3$ ) e uma contagem de plaquetas inferior a  $60 \times 10^9/L$  ( $<60.000/mm^3$ ) para uma transfusão de sangue<sup>71</sup>.

No que diz respeito às reabilitações protéticas (próteses parciais ou totais e próteses fixas) e aos aparelhos ortodônticos, é necessário verificar se não provocam lesões, traumatismos ou incómodos nas mucosas. Estas lesões podem levar à criação de úlceras, que são locais de proliferação de bactérias, levando a infecções orais que afetam o bem-estar e a qualidade de vida do paciente. As lesões podem criar ORN. Eles devem ser ajustados se for necessário para evitar estas complicações<sup>69-76</sup>.

Toda a cavidade oral deve estar o mais saudável possível antes de iniciar a RT, pelo que a destartarização deve ser planeada para reduzir o risco de infeção. Além disso, se a doença periodontal, como a periodontite, estiver presente e ativa, deve ser realizada uma sondagem e alisamento da raiz para estabilizar a doença<sup>51-69</sup>.

Nos últimos anos tem surgido um conceito de tratamento apenas sintomático dos problemas orais, que se resume a fazer o essencial para manter uma boa saúde oral antes de começar a RT. Embora o ideal continue a ser a gestão completa de toda a boca, a relação benefício-risco é aqui utilizada para limitar as complicações devidas ao próprio tratamento dentário, permitindo à equipa de oncologia iniciar a RT sem grandes constrangimentos (71). A cooperação e motivação do paciente são essenciais neste tipo de caso, uma vez que terá de seguir diariamente as recomendações de higiene preventiva antes, durante e após a RT<sup>75</sup>.

A tabela seguinte, adaptado de Yong (2022), compara e classifica os cuidados prestados em diferentes casos, em função da escolha de um protocolo completo ou parcial (cf. tabela 4).

**Tabela 4.** Resumo dos protocolos de tratamentos dentários total e parcial.  
Adaptado de Yong, 2022.

	<b>Protocolo de tratamento completo</b>	<b>Protocolo de tratamento parcial</b>
<b>Prevenção das caries</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de verniz de flúor tópico profissional pelo menos duas vezes por ano</li> <li>- Considerar a utilização regular de pasta dentífrica com elevado teor de flúor (<math>\geq 2.800</math> ppm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de verniz de flúor tópico profissional pelo menos duas vezes por ano</li> <li>- Considerar a utilização regular de pasta dentífrica com elevado teor de flúor (<math>\geq 2.800</math> ppm)</li> </ul>
<b>Caries dentarias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrair dentes não restauráveis, dentes com prognóstico reservado ou mau prognóstico e raízes retidas</li> <li>- Restaurar todos os dentes cariados</li> <li>- Substituir todas as restaurações defeituosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar apenas dentes cariados grandes ou sintomáticos</li> <li>- Restaurar dentes com cáries ligeiras e moderadas apenas se o tempo o permitir. Caso contrário, aconselha-se a aplicação regular de terapia tópica com flúor. A utilização do diamino fluoreto de prata também pode ser considerada</li> <li>- Tratar apenas restaurações defeituosas que sejam sintomáticas</li> </ul>



<b>Lesões não cariosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restaurar lesões não cariosas que afetam a manutenção de uma boa higiene oral</li> <li>- Extrair grandes lesões não cariosas que se aproximam da polpa</li> </ul>	- Tratar apenas as lesões sintomáticas não cariosas
<b>Patologia pulpar e periapical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrair dentes decíduos com cáries profundas, patologia pulpar ou periapical</li> <li>- Dentes permanentes: Dentes não vitais sintomáticos e assintomáticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Iniciar o tratamento do canal radicular pelo menos 1 semana antes da terapia anti-neoplásica para permitir tempo suficiente para avaliar o sucesso do tratamento. Se não for possível, deve ser considerada a extração</li> <li>○ Dentes previamente tratados com canal radicular e com periodontite apical: Retratamento, extrair ou realizar apicectomia</li> </ul> </li> </ul>	- Tratar apenas os dentes sintomáticos com periodontite apical e/ou lesão periapical $\geq 5$ mm
<b>Doença periodontal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpeza profissional</li> <li>- Extrair dentes com doença periodontal avançada (profundidade de sondagem <math>\geq 6</math> mm, furca I, II, III, mobilidade dentária II-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpeza profissional</li> <li>- Extrair apenas dentes com doença periodontal grave (profundidade de sondagem <math>\geq 8</math> mm, mobilidade III)</li> </ul>
<b>Próteses e aparelhos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificar se as próteses apresentam irregularidades ou bordos afiados e ajustá-las em conformidade</li> <li>- Remover aparelhos ortodônticos que possam agravar a lesão da mucosa</li> <li>- Modificar, tirar ou substituir próteses fixas suspeitas de cáries recorrentes, fugas marginais ou que afetem a manutenção de uma boa higiene oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificar se as próteses apresentam irregularidades ou bordos afiados e ajustá-las em conformidade</li> <li>- Remover aparelhos ortodônticos que possam agravar a lesão da mucosa</li> <li>- Modificar, tirar ou substituir apenas próteses fixas com grandes cáries ou sintomáticas</li> </ul>
<b>Dentes desalinhados</b>	- Extrair dentes em situação de extrusão dentária e muitos desalinhados	- Sem recomendação
<b>Dentes esfoliados</b>	- Extrair dentes decíduos móveis com reabsorção fisiológica de raízes $>50\%$ ou aqueles que se espera esfoliar	- Extrair apenas os dentes decíduos severamente móveis que se espera esfoliar dentro de algumas semanas
<b>Terceiro molar parcialmente impactado</b>	- Extrair terceiros molares impactados, assintomáticos e sintomáticos, parcialmente erupcionados	- Extrair apenas terceiros molares impactados parcialmente erupcionados com evidência de pericoronarite (inflamação dos tecidos que circundam a coroa dum dente) ou purulência

Devido ao número de complicações possíveis, são tomadas medidas de profilaxia antes da radioterapia<sup>75</sup>. Estas medidas são recomendadas pelo dentista ao seu paciente (cf. tabela 5). A maior parte delas pode ser efetuada em casa, permitindo ao paciente a autogestão da sua saúde oral e antecipar eventuais problemas futuros.

**Tabela 5.** Medidas de prevenção das complicações da RT.  
Adaptado de E. Watson e al., 2021; Beacher e al., 2018; Beech e al., 2014.

Prevenção das caries	Prevenção da perda dos dentes e da ORN	Prevenção da mucosite	Prevenção do trismo
Avaliação dentária completa	Ensino de higiene oral	Bochechos orais	Exercícios para mobilizar a ATM e alongar os músculos da mandíbula
Instruções de cuidados em casa	Seguimento frequente	Equipamento de higiene adequado	Utilização de dispositivo de reabilitação da mobilidade mandibular (TheraBite)
Conselhos dietéticos	Aplicação diária de flúor	Eliminação de potenciais irritantes	
Aplicação diária de flúor	Tratamento da xerostomia		
Visitas regulares ao MD	Limpeza regular a cada 3 meses		
Higiene oral	Cessação do tabaco		
Limpeza regular			
Controlo da xerostomia			
Aconselhamento sobre as complicações da RT ao nível da cavidade oral			
Cessação do tabaco			

#### 4. Tratamento oral durante a radioterapia

##### 4.1. Preservação da saúde oral

Devido ao ES da RT, há que ter o cuidado de assegurar o conforto do paciente<sup>72-76</sup>. A preservação da saúde oral deve-se sobretudo à motivação e ao rigor do paciente em seguir as recomendações do seu MD, mas o acompanhamento e a assistência da equipa multidisciplinar

são também essenciais para limitar as complicações<sup>77</sup>. A assistência de um nutricionista, como parte integrante da equipa multidisciplinar, na gestão deste tipo de doentes é essencial. Os ES como a hipossalialia, a xerostomia e a mucosite afetam a ingestão alimentar, o que pode levar a carências nutricionais. Será prescrita uma dieta específica para que o doente possa manter o seu peso de forma a evitar que fique fisicamente demasiado debilitado para suportar o tratamento e eventuais complicações. O nutricionista pode recomendar a ingestão de pequenas refeições ao longo do dia, devido à falta de apetite que pode ocorrer durante este período. A partir daí, pode ser estabelecida uma dieta rica em proteínas e açúcar<sup>45-76-78</sup>.

Para além das visitas regulares de acompanhamento ao MD, os pacientes devem manter uma higiene oral diária rigorosa<sup>45-76</sup>. Recomenda-se a escovagem 2 a 3 vezes por dia durante 2 a 3 minutos, utilizando pasta dentífrica com 5000 ppm de flúor, fio dentário ou escovilhões e também colutórios sem álcool<sup>76-79</sup>. A escova de dentes deve ser de cerdas macias e o fio dentário não deve ser utilizado com demasiada força para evitar traumatismo das papilas e hemorragia gengival<sup>45-79-80</sup>. Se a boca estiver inflamada e a escovagem se tornar demasiado difícil, o paciente pode utilizar compressas de gaze ou compressas poligonais embebidas em clorohexidina 0,2% para aplicar nas mucosas e nos dentes 3 ou 4 vezes por dia<sup>76-80</sup>.

É também muito importante cuidar da prótese todos os dias para evitar infeções. Isto inclui escovar e enxaguar a prótese depois de cada refeição, e deixá-la numa solução de limpeza ou desinfetante com efeito antibacteriana ou em água quando estiver fora da boca<sup>78-79</sup>. Para além da HO, uma das principais recomendações é deixar de fumar e de beber álcool<sup>81</sup>.

## **4.2. Efeitos secundários e os seus tratamentos**

### **4.2.1. Mucosite oral**

A mucosite oral (MO) é uma das primeiras complicações a surgir durante a RT e uma das mais comuns. Desenvolve-se em todos os pacientes e o seu grau muda à medida que o tratamento progride<sup>79</sup>. O desenvolvimento da mucosite pode ser dividido em 5 fases: Iniciação, Regulação e Geração de mensagem, Sinalização e Amplificação, Ulceração e Cicatrização<sup>49</sup>.

Existem dois sistemas de classificação principais para a mucosite, o da OMS e o do *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events*<sup>82</sup> (NCI-CTCAE) (cf. tabela 6). A escala da OMS tem 4 estádios em comparação com os 5 do NCI-CTCAE<sup>50-52</sup>. A OMS define o estágio da MO tendo em conta as alterações objetivas da mucosa (eritema e ulceração) e os resultados funcionais<sup>82</sup> (capacidade de comer, por exemplo). A classificação NCI-CTCAE é semelhante à da OMS, embora a diferença esteja relacionada com variáveis subjetivas como a dor, a disfagia e o comportamento alimentar<sup>82</sup>.

A MO de grau 1 surge no final da segunda semana de RT, a de grau 2 durante a terceira semana e a de grau 3 durante a quarta ou quinta semana. Quando surge o grau 3, o tratamento deve ser temporariamente interrompido, uma vez que quaisquer lesões que surjam durante este grau tornar-se-ão permanentes<sup>49</sup>.

**Tabela 6.** Classificações da mucosite oral segundo a OMS e NCI-CTCAE.  
Adaptado de Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T., 2020.

Grau da mucosite oral	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
<b>Organização Mundial da Saúde (OMS)</b>	Dor, eritema	Úlceras más capaz de comer alimentos sólidos	Úlceras orais e só pode ingerir líquidos	Alimentação oral impossível	X
<b>NCI-CTCAE versão 3 (exame clínico)</b>	Eritema da mucosa	Ulcerações irregulares ou pseudomembranas	Ulcerações confluentes ou pseudomembranas ; hemorragia com traumatismos ligeiros	Necrose dos tecidos; hemorragia espontânea significativa; consequências potencialment e fatais	Morte
<b>NCI-CTCAE versão 3 (exame funcional/sintomático )</b>	Sintomas mínimos, dieta normal; sintomas respiratórios mínimos mas que não interferem com a função	Sintomático, mas pode comer e engolir dieta modificada; sintomas respiratórios que interferem com a função, mas não interferem com as ADL	Sintomático e incapaz de se alimentar ou hidratar adequadamente por via oral; sintomas respiratórios que interferem com as atividades de vida diária	Sintomas associados a consequências potencialment e fatais	Morte

<b>NCI-CTCAE versão 4</b>	Sintomas assintomáticos ou ligeiros; intervenção não indicada	Dor moderada; não interfere com a ingestão oral; indicar dieta modificada	Dor intensa; interferência com a ingestão oral	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada	Morte
<b>NCI-CTCAE versão 5</b>	Sintomas assintomáticos ou ligeiros; intervenção não indicada	Dor moderada ou úlcera que não interfere com a ingestão oral; dieta modificada indicada	Dor intensa; interfere com a ingestão oral	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada	Morte

Nenhum tratamento profilático pode impedir totalmente a ocorrência de MO, mas existem formas de limitar ou reduzir a sua gravidade<sup>49-76</sup>.

O tratamento de primeira linha é obviamente a HO, que, como já foi explicado, deve ser irrepreensível porque, apesar de a MO não ser uma doença infecciosa, a colonização secundária das lesões criadas por esta MO dificulta a cicatrização das mucosas<sup>49-83</sup>. Esta colonização deve-se à acumulação de placa dentária a nível supra e subgingival, tornando o periodonto uma potencial fonte de infecção aguda<sup>83</sup>.

O uso de uma prótese dentária pode criar certas lesões que conduzem à MO, pelo que se recomenda que esta seja usada o menos possível e mantida com cuidado, limpando-a diariamente por imersão com uma solução antibacteriana ou uma solução à base de clorhexidina<sup>84</sup>.

Numa segunda fase, o tratamento medicamentoso pode ser introduzido, dependendo do grau de dor e da evolução da MO induzida pela RT. Vários estudos sugeriram várias opções. Na presença de MO ligeira a moderada, são recomendados colutórios tópicos à base de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como a benzidamina, a doxepina, a amitriptilina e o diclofenac<sup>76-82</sup>. O colutório de benzidamina é particularmente recomendado pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Cancro para a prevenção da MO em pacientes que recebem uma dose de radiação superior a 50 Gy<sup>85</sup>. Para o controlo da dor sistémica, pode ser prescrito paracetamol<sup>76</sup>.

A terapia com laser de baixa intensidade ou fotobiomodulação é uma opção para prevenir e reduzir a MO induzida por RT, em vez da MO induzida por quimioterapia, e também pode ser usada para MO grave<sup>82-83</sup>. Este tratamento envolve a aplicação de uma fonte de luz monocromática e coerente que tem um efeito citoprotector, reduzindo os sintomas da MO, incluindo a duração, a gravidade e a dor<sup>83</sup>. Deve ser aplicado antes e durante o *stress* oxidativo criado pela RT<sup>83</sup>. Como os resultados dos estudos diferem, não podemos concluir que esta terapêutica seja eficaz para todos os pacientes com MO<sup>82</sup>.

O zinco, que é um oligoelemento, pode ser incorporado no tratamento oral sistémico para prevenir a MO, e uma revisão sistemática demonstrou que foram observados bons resultados nos grupos que receberam zinco para além da RT<sup>82-85-86</sup>.

Na presença de MO grave, quando aparece dor intensa, a dieta deve ser adaptada rapidamente para que o peso do paciente seja mantido e ele ainda seja capaz de se alimentar sozinho, nos casos mais graves uma sonda gástrica pode ser colocada<sup>83</sup>. A dieta deve incluir mais alimentos moles e líquidos, e devem ser evitadas especiarias, produtos ácidos e açúcares processados<sup>83</sup>. Para além dos colutórios à base de AINEs, podem ser prescritos outros colutórios à base de anestésicos tópicos com um agente de revestimento, antibióticos, esteroides e antifúngicos<sup>83-84</sup>. Os anestésicos tópicos não devem ser utilizados para profilaxia, uma vez que existe o risco de alteração do paladar<sup>83</sup>. Se a dor persistir, deve ser iniciada terapêutica com um analgésico sistémico mais potente, como a codeína ou a dihidrocodeína, e em fases mais avançadas com agravamento dos sintomas, deve ser considerada a morfina<sup>76</sup>.

Duas outras substâncias foram propostas para o tratamento da MO: a palifermina e o caphosol<sup>83</sup>.

A palifermina é um fator de crescimento dos queratinócitos, uma proteína sintetizada pelas células mesenquimatosas que estimula as reações celulares e é expressa principalmente pelas células epiteliais de vários tecidos, incluindo sobretudo a mucosa oral<sup>83-86</sup>. De acordo com estudos clínicos, a palifermina é bem tolerada pelos pacientes, gera poucas ES e reduz a duração e a gravidade da MO<sup>83</sup>.

O Caphosol® é o nome comercial de uma solução à base de electrólitos de fosfato de cálcio que restabelece o equilíbrio iónico normal, modula a apoptose, regula os mediadores da

dor e da inflamação e ativa a proliferação epitelial<sup>83</sup>. É utilizada como colutório e, tal como a palifermina, não causa ES e é bem tolerada pelos pacientes. No entanto, estudos e investigações têm produzido resultados inconclusivos e divergentes sobre a eficácia efetiva deste tratamento, pelo que é necessário realizar mais estudos para definir se o caphosol é útil para o tratamento da MO<sup>83-86</sup>.

Os tratamentos naturais também são possíveis e demonstraram ser eficazes na cicatrização da mucosa: aloé vera e mel<sup>76-83</sup>.

O mel pode ser utilizado como penso em aplicação tópica e sistémica no caso de uma MO, sendo a sua capacidade cicatrizante devida à formação de peróxido de hidrogénio. Tem também propriedades antimicrobianas que podem ser benéficas na prevenção de infeções secundárias<sup>87</sup>.

O Aloé vera é uma planta com inúmeros benefícios, incluindo propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias, analgésicas, anti-proliferativas, anti-carcinogénicas e anti-envelhecimento. Estes benefícios resultam de propriedades antioxidantes, da supressão da ciclo-oxigenase-2 e de mecanismos imunomoduladores. O Aloé vera demonstrou ser eficaz na prevenção e no tratamento da MO<sup>88</sup>.

#### **4.2.2. Xerostomia e hipossalialia**

A sensação subjetiva de boca seca, conhecida como xerostomia, é um ES da RT do CCP, surgindo durante o tratamento com RT devido à alteração da saliva provocada pela radiação, que perturba o bom funcionamento das glândulas salivares<sup>84</sup>. Deve ser lembrado que a xerostomia é uma sensação específica de cada indivíduo e que pode aparecer mesmo que o fluxo salivar esteja normal; entretanto, a hipossalialia resultante da RT influencia a xerostomia percebida pelo paciente<sup>72</sup>.

A disfunção das glândulas induz a hipossalialia, que provoca a desidratação da mucosa oral, tornando-a friável e suscetível a traumatismos, inflamações e irritações<sup>56</sup>. O fluxo salivar é reduzido, o que enfraquece o ambiente oral e as estruturas dentárias, por causa da alteração da composição da saliva, redução da sua capacidade tampão, uma mudança na sua concentração de electrólitos e uma alteração das suas funções imunitárias e antibacterianas. A hipossalialia a curto e a longo prazo, é dependente da dose, do tempo e do campo de irradiação<sup>69-84</sup>. Embora as técnicas de RT tenham evoluído, em particular com a IMRT, que permite que a radiação seja

administrada diretamente ao tumor, reduzindo assim o campo de lesão, as glândulas podem ainda ser afetadas e comprometer a suas funções<sup>56</sup>. Para avaliar se o fluxo salivar foi reduzido e que estamos em presença de hipossaliva e/ou de xerostomia será realizado um teste salivar para medir o fluxo e, assim, iniciar o tratamento. Considera-se que existe boca seca quando o fluxo salivar total não estimulado é  $<0,1$  ml/min ou o fluxo estimulado é  $<0,5$  ml/min<sup>72</sup>.

#### **4.2.2.1. Estimulante salivar**

O principal objetivo do tratamento destes ES é restabelecer o equilíbrio da cavidade oral e as funções fisiológicas da saliva. Para conseguir restabelecer o equilíbrio, a primeira abordagem consiste em utilizar um estimulador natural quando o paciente só tem xerostomia: a mastigação<sup>45-84</sup>. Recomenda-se, portanto, a utilização de gomas de mascar sem açúcar para estimular o fluxo de saliva<sup>45-84</sup>. É aconselhável hidratar-se regularmente, bebendo água ou líquidos não ácidos o que vai permitir a lubrificação da mucosa<sup>45</sup>.

Os alimentos, pastilhas ou *spray* à base de ácido cítrico podem ser utilizados, pois têm a vantagem de estimular o fluxo salivar. Para uma utilização sem risco cariogénico e erosivo foi adicionado flúor na sua composição para promover o processo da remineralização do esmalte<sup>76-84</sup>.

#### **4.2.2.2. Sialogos sistémicos**

A segunda estratégia possível consiste em tomar um estimulante salivar sistémico para substituir ou estimular a saliva<sup>72</sup>.

As substâncias recomendadas são a pilocarpina, um agente parassimpaticomimético e agonista dos recetores colinérgicos, que estimula as glândulas exócrinas levando à secreção salivar<sup>72-82-84</sup>. Outro fármaco que pode ser utilizado para a estimulação salivar é a cevimelina, um agonista muscarínico<sup>56-78</sup>. De acordo com um estudo de Mercadante et al., a utilização de pilocarpina e cevimelina mostrou melhores resultados do que os substitutos salivares, tornando-os o tratamento de primeira linha<sup>50</sup>.

Outra solução discutida nos artigos é a utilização de amifostina. Trata-se de um fármaco radioprotector que, ao eliminar os radicais livres que atingem as células saudáveis das glândulas



salivares, ajuda a minimizar a hipossalialia durante o tratamento. É administrado antes e durante a RT<sup>45-56-72</sup>.

#### **4.2.2.3. Sialogos tópicos**

Os substitutos salivares à base de carboxicelulose podem lubrificar a mucosa, aliviando temporariamente a xerostomia<sup>56</sup>. A composição desses substitutos deve restabelecer o equilíbrio da cavidade oral, semelhante à saliva natural, que inclui um pH neutro e eletrólitos<sup>76</sup> (incluindo flúor).

#### **4.2.3. Candidíase**

Como já vimos, a RT afeta algumas das células saudáveis da zona irradiada, o que tem impacto no equilíbrio fisiológico do organismo. O paciente fica mais suscetível a infecções virais e fúngicas, incluindo a candidíase, porque a microbiota oral está alterada e a hipossalialia reduz o efeito protetor e de limpeza da cavidade oral<sup>82-84</sup>.

Os fungos candida é um comensal oral normal em indivíduos saudáveis, mas com condições fisiológicas alteradas pode desenvolver candidíase<sup>56-77-82</sup>.

Caracteriza-se e identifica-se clinicamente por uma pseudomembrana esbranquiçada amovível ou placa eritematosa no palato, na língua e nas comissuras labiais.

Pode afetar o paladar, causando dor, sensação de ardor na boca, dificuldade em engolir e halitose<sup>56-77</sup>. Em alguns casos, podem ser necessárias análises laboratoriais para estabelecer o diagnóstico<sup>82</sup>. Assim que a candidíase é detetada, a higiene oral deve ser revista, bem como a manutenção da prótese, se presente<sup>76</sup>. Se a infecção persistir, deve ser utilizado um agente antifúngico. Pode ser prescrito na forma tópica ou sistêmica. Na maioria dos casos, um antifúngico tópico é altamente eficaz no tratamento da candidíase. Nos casos em que a candidíase se proliferou e persistente, deve recorrer um agente antifúngico sistêmico<sup>56-82</sup>. Os antifúngicos tópicos mais frequentemente prescritos incluem o miconazol, a nistatina e o fluconazol em formato de cremes, suspensões ou pastilhas<sup>77</sup>. Para o tratamento sistêmico, podem ser prescritos o fluconazol ou o cetoconazol mas o fármaco de primeira linha é o fluconazol administrado por via oral<sup>76-77-84</sup>.

A investigação salientou o efeito inibidor da utilização simultânea da nistatina e da clorhexidina, por conseguinte, deve administrar estas duas substâncias com um intervalo de

pelo menos uma hora<sup>76</sup>. Em pacientes imunocomprometidos, as infecções fúngicas sistêmicas são responsáveis por um terço das mortes, pelo que se recomenda a prescrição de agentes antifúngicos profiláticos para reduzir a morbidade e a mortalidade durante a RT<sup>56</sup>.

#### **4.2.4. Disfagia e disgeusia**

A disfagia e a disgeusia são comuns em pacientes submetidos a RT, e são ES que surgem durante o tratamento mas que se mantêm após a sua interrupção<sup>78</sup>. A gravidade da disfagia depende da dose, do fracionamento, do volume, da técnica de irradiação, da quimioterapia associada, dos fatores de predisposição individual, da nutrição parentérica e do estado de tabagismo. Ela é acentuada com a xerostomia, mucosite ou candidíase<sup>48</sup>.

Esta dificuldade em engolir devido à dor na boca gerada pela mucosite ou uma perda de fluxo salivar que impede a formação correta do bolo alimentar, limita a ingestão de alimentos pelo paciente e acaba por levar à perda de peso e à desnutrição, o que também afeta o bem-estar do paciente<sup>78</sup>. Esta ES aparece geralmente a partir da quarta semana de tratamento e pode durar até dois anos após a interrupção do tratamento<sup>45</sup>. Todos os músculos envolvidos na mastigação enfraquecem pelo desuso, pelo que é importante mobilizá-los através de exercícios para manter uma deglutição normal em termos de amplitude de movimento da língua, dos constritores da faringe e dos músculos responsáveis pela mobilização do osso hioide e da laringe, e da proteção das vias respiratórias<sup>45</sup>.

O aporte nutricional é essencial para a manutenção do estado de saúde do paciente e, em casos de alto risco de desnutrição, pode ser colocada uma sonda se houver grandes carências nutricionais para permitir a manutenção do peso do paciente<sup>45</sup>. O paciente deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar que inclua um nutricionista, um terapeuta da fala, um MD e um psicólogo<sup>78</sup>.

A disgeusia é uma ES que perturba o sentido do paladar, a RT pode alterar este sentido devido aos seus efeitos nas papilas gustativas da língua e nos recetores do epitélio nasal<sup>45</sup>. Durante a RT, mais de 75% dos pacientes apresentam disgeusia<sup>6</sup>. A recuperação do paladar difere para cada caso, podendo começar a melhorar ao fim de três semanas, mas pode demorar meses ou mesmo anos. Em alguns pacientes, pode não haver recuperação normal do paladar, sobretudo se as glândulas salivares estiverem afetadas<sup>6-45</sup>.

As alterações do paladar começam com uma redução da percepção do sabor da doçura, que aumenta o sabor amargo e salgado, seguido de um sabor anormal na boca, culminando numa redução geral da percepção do paladar<sup>6</sup>. Esta mudança de paladar pode levar a uma aversão aos alimentos e a uma perda de apetite, resultando em carências nutricionais. Atualmente, não existe tratamento para a disgeusia, a monitorização da dieta e a ajuda na seleção de alimentos por um nutricionista são as únicas soluções disponíveis para permitir ao paciente de alimentar corretamente<sup>6-45-81</sup>.

#### **4.2.5. Radiodermatite**

A RD, como descrito acima, é comum em pacientes submetidos a RT<sup>47</sup>. A sua gravidade depende de determinados fatores de risco provenientes do paciente (intrínsecos) ou do tratamento (extrínsecos)<sup>47-48</sup>. Os fatores de risco do paciente incluem: sexo, idade, obesidade, excesso de dobras cutâneas, etnia, mau estado nutricional, tabagismo, eczema crónico, dose de radiação, exposição ultravioleta, radiosensibilidade individual, estado hormonal, localização do tumor, fatores genéticos e doenças coexistentes<sup>47-48</sup>. Os fatores de risco do tratamento incluem a dose de radiação, o fracionamento da dose, o tipo de feixe, os radiosensibilizadores, a quimioterapia concomitante, o local de tratamento, o volume e a área de superfície do tecido irradiado<sup>45-47</sup>. Os tecidos afetados por RD são uma fonte de dor e atinge a qualidade de vida do paciente, pelo que é aconselhável manter a área afetada limpa e seca, evitar roupas apertadas para limitar a fricção e limpar a área com sabonetes suaves, evitando a exposição a irritantes químicos<sup>45</sup>. No que respeita ao tratamento, para além dos cuidados de higiene, pode ser utilizada uma aplicação tópica de corticosteroide para profilaxia, sendo também recomendada a manutenção de uma boa alimentação e hidratação<sup>47</sup>. Pensa-se que a utilização de IMRT reduz a incidência de RD<sup>47</sup>. No entanto, até à data, nenhuma abordagem clínica provou realmente a sua eficácia no tratamento da RD<sup>47</sup>.

#### **4.3. Acompanhamento do paciente**

O apoio e o acompanhamento médico por parte da equipa multidisciplinar e do MD são essenciais para os pacientes submetidos a RT. O conhecimento de todas as complicações orofaciais durante a RT é essencial por parte do MD para prestar cuidados e conselhos úteis ao paciente, de modo a minimizar o desconforto físico devido aos ES<sup>76-78</sup>. À medida que a taxa

de sobrevivência e o envelhecimento da população aumentam, os cuidados dentários durante a CCP terão de ser geridos da melhor forma possível a longo prazo, pelo que a formação sobre estes tipos de pacientes é essencial para o MD<sup>76</sup>.

## **5. Tratamentos odontológicos após a radioterapia**

### **5.1. Complicações após a radioterapia**

A nível oral, podem ser observadas várias ES a longo prazo, tais como: fibrose dos tecidos orais, hipossalialia e xerostomia, cáries, ORN, doença periodontal, disfagia e *disgeusia*<sup>6-52</sup>.

#### **5.1.1. Complicações dentárias**

Após a interrupção do tratamento, o paciente tem um maior risco de desenvolver cáries, e o aparecimento de cáries induzidas pela radiação, pode ocorrer aproximadamente três meses após o tratamento<sup>78</sup>. Como tinha referido anteriormente, o equilíbrio oral é perturbado pela radiação que afeta as células sãs da cavidade oral levando a complicações depois do tratamento. A redução da secreção do fluxo salivar tem influência no pH, na remineralização dos dentes, no efeito antimicrobiano e na autolimpeza da cavidade oral, consequentemente os dentes tornam-se mais suscetíveis a cárie dentária derivado a alterações da quantidade qualidade da saliva<sup>6</sup>. Embora a hipossalialia tenha um grande impacto no desenvolvimento de cáries, a radiação também tem um impacto direto na estrutura dentária<sup>6-77</sup>. A radiação afeta a dentina e o esmalte, reduzindo a microdureza e causando micromodificações na estrutura dentária<sup>6-72-77</sup>. Estas lesões propagam-se mais rapidamente do que as cáries convencionais, tendem a ser mais recorrentes e têm uma maior taxa de insucesso no tratamento e se não forem atempadamente tratadas pode contribuir à perda total da dentição num período de apenas três anos<sup>6</sup>.

A presença de cáries é um fator de risco que aumenta a taxa de infeção e de danos ósseos que podem levar à ORN, pelo que os programas de prevenção e o diagnóstico precoce das lesões de cáries de radiação, são essenciais para reduzir as complicações secundárias<sup>82</sup>.

##### **5.1.1.1. Tratamentos aplicados para as cáries**

As medidas de prevenção com aplicação de fluoretos é o primeiro passo para reduzir o risco de aparecimento destas cáries de radiação ou para retardar a sua progressão<sup>77</sup>. O uso de

fluoretos pode ser aplicado a todos os pacientes que tenham sido submetidos a RT<sup>89</sup>. A prescrição de goteiras de flúor pelo MD reduz o risco de deterioração dentária moderada ou grave em cerca de 14% por semana; devem ser utilizadas pelo menos uma vez por dia para serem eficazes<sup>77-78-89</sup>. O flúor pode também ser aplicado de outras formas: verniz de flúor aplicado em consultório pelo MD, elixires, pastas dentífricas com elevado teor de flúor e dispositivos complexos de liberação lenta de flúor<sup>6</sup>.

Uma outra solução à base de clorhexidina demonstrou ser eficaz, mas apenas temporariamente, para limitar as bactérias cariogênicas que se propagam na flora oral em consequência das lesões cariosas pré-existentes e do ambiente propício ao seu desenvolvimento. Isto implica uma vigilância e um controlo regular da flora oral em consultório no MD<sup>59-78-82</sup>. No caso de dores nas mucosas e se torna difícil tomar clorhexidina, pode ser prescrito um colutório sem álcool<sup>76-78</sup>.

O efeito remineralizante da saliva devido a sua composição, permite que os dentes mantenham a sua capacidade de resistir às bactérias cariogênicas, razão pela qual os estimulantes do fluxo salivar são recomendados quando o paciente não apresenta lesões nas glândulas salivares<sup>6</sup>.

Em pacientes com desmineralização dos dentes e hipossaliva é necessário aplicar cálcio e fosfato, além do flúor, que são os principais constituintes que permitem a remineralização do esmalte<sup>6-82</sup>. Esta aplicação tópica de flúor e minerais deve ser mantida enquanto a hipossaliva persistir<sup>6</sup>. Para limitar a desmineralização do esmalte, pode também ser utilizado um cimento de ionómero de vidro modificado por resina (CIVMR) com um verniz de cálcio. A liberação de cálcio pode melhorar o endurecimento e a durabilidade do esmalte em comparação com os vernizes convencionais. Existe um outro produto que é o diamino fluoreto de prata, um líquido transparente utilizado para a aplicação tópica profissional de flúor, que combina os efeitos antibacterianos da prata com os efeitos remineralizantes do flúor<sup>59</sup>.

Para além dos tratamentos mencionados o paciente deve manter uma boa higiene oral diária<sup>77-78</sup>.

### **5.1.1.2. Tratamentos de dentisteria restaurativa**

Uma vez que a flora oral esta estabilizada e controlada, é essencial tratar as cáries de radiação. O objetivo é manter os dentes o máximo possível, para evitar a extração com o risco de o paciente desencadear uma ORN<sup>78</sup>.

O tratamento da cárie, que se insere no domínio da dentisteria restaurativa, pode apresentar dificuldades para o MD<sup>59-77</sup>. O dano muscular que cria uma limitação na abertura da boca (trismo), o ambiente oral desfavorável ou as lesões e inflamação das mucosas são um desafio para o MD na realização do tratamento das cáries<sup>59-77</sup>.

A localização cervical das cáries induzidas por radiação nos dentes é de difícil acesso para o MD devido às complicações supramencionadas. Isso impede o MD de criar uma cavidade de restauração com uma boa retenção mecânica para o futuro material de restauração<sup>90</sup>. A reconstrução da anatomia do dente com o material restaurador e o polimento pode também tornar-se difícil com a limitação da abertura da boca<sup>59</sup>.

A escolha do material também é um desafio. Os distúrbios induzidos pela radiação no esmalte e na dentina alteram a sua capacidade de aderir materiais adesivos às suas superfícies<sup>77</sup>. As características necessárias para um material ideal são: boa adesão, prevenção de cáries secundárias, resistência à erosão e desidratação, facilidade de manuseamento e estética<sup>77-90</sup>. Nenhum material é capaz de fornecer todos os critérios, mas alguns são mais adequados, dependendo do caso<sup>59-77</sup>.

Dois materiais são mais frequentemente utilizados: a resina composta (RC) e os cimentos de ionómero de vidro (CIV)<sup>59-77-90</sup>. Estes materiais têm propriedades biocompatíveis, óticas e micromecânicas semelhantes as estruturas dentárias, o que tornando-os os materiais de eleição para a restauração de cáries de radiação<sup>59</sup>. A RC demonstrou em alguns estudos ter uma boa retenção e poucas cáries secundárias, embora a técnica adesiva seja mais demorada do que o CIV<sup>90</sup>. Outros estudos mostraram que a RC é resistente, mas a sua adesão é desafiada pela libertação de radicais livres da dentina, o que subsequentemente pode levar ao aparecimento de cáries secundárias<sup>77</sup>. Os CIV, embora temporários, são mais rápidos de usar e libertam flúor, o que previne as cáries secundárias<sup>59-77-90</sup>. Segundo estudos, o material de

eleição para a restauração dos caries de radiação é a resina composta adicionada com a aplicação de um gel de fluor<sup>59-91</sup>.

### 5.1.1.3. Tratamentos endodônticos

Após o fim do tratamento de radioterapia, o risco de cáries aumenta, pelo que é importante tratá-las para evitar a extração. Quanto mais profunda for a cárie, maior é o risco de atingir a polpa. A radiação afeta a polpa dentária porque induz danos vasculares, o que limita a capacidade de reparação da polpa<sup>77-92-93</sup>. Os capilares são danificados, o que reduz a vascularização da polpa e pode levar a alterações nas propriedades do tecido pulpar, resultando em fibrose ou atrofia e, em última fase, numa possível necrose<sup>92-93-94</sup>. O diagnóstico pulpar deve ser exato para permitir a escolha do tratamento mais adequado. Dependendo da extensão da cárie, podemos estar perante uma pulpíte reversível ou irreversível ou uma necrose pulpar. O diagnóstico é reforçado por um exame radiográfico complementar<sup>93</sup>. Quando a polpa está inflamada e existe uma superfície dentária suficiente para a restauração, optamos pelo tratamento endodôntico, que é a solução de primeira linha mais conservadora disponível para evitar a extração e, por conseguinte, o risco de ORN<sup>60-69-77-92-93</sup>.

No entanto, a abertura limitada da boca e as dificuldades de acesso podem complicar o tratamento do canal radicular, a colocação do dique de borracha pode ser difícil e a falta de espaço entre as áreas oclusais pode impedir o acesso ideal ao canal radicular<sup>77</sup>.

A profilaxia antibiótica é recomendada antes de cada tratamento endodôntico para evitar novas infeções<sup>92</sup>.

A taxa de sucesso endodôntico em pacientes irradiados não foi bem investigada na literatura, mas parece ser aceitável<sup>77-95</sup>.

### 5.1.2. Complicações ósseas

A ORN é um ES tardio e grave que pode ter impacto na qualidade de vida do paciente se não for tratada<sup>96</sup>. A RT altera a vascularização e modifica as células, fazendo com que os vários tecidos se tornem hipovascularizados, hipocelularizados e hipóxicos, dificultando a sua remodelação. Este facto aumenta o risco de infeção e de necrose<sup>97</sup>.

Os sintomas da ORN incluem dor, halitose, disgeusia, dormência, trimus, mastigação e dificuldades de fala, fistula, fratura patológica e infeção (local, disseminada ou sistémica)<sup>52</sup>. Os sinais clínicos incluem exposição do osso ou aparição de uma fistula no osso, mobilidade

dentária ou esfoliação espontânea dos dentes<sup>98</sup>. Os sinais radiográficos podem variar desde áreas localizadas de reabsorção óssea até áreas extensas de reabsorção óssea, sequestro e fraturas mandibulares visíveis em radiografias panorâmicas. A ORN pode aparecer como uma imagem de área radiotranslúcida à volta do espaço de extração e permanecer visível durante mais de doze meses<sup>98</sup>.

Os pacientes submetidos a uma dose elevada de RT têm um risco a longo prazo de desenvolver ORN<sup>52</sup>. Segundo uma revisão sistemática realizada em 2022, existe um risco reduzido de desenvolvimento de ORN quando se utiliza IMRT em vez de *3D conformal radiotherapy* (3D-CRT)<sup>99</sup>. Outros fatores de risco, como uma higiene oral deficiente, a presença de uma prótese dentária mal adaptada ou a cirurgia dento-alveolar pós-RT, podem aumentar o risco de desenvolvimento de ORN<sup>6</sup>.

Existem várias classificações de ORN baseadas em diferentes critérios, mas a que se baseia em critérios anatómicos simples foi realizada por Notani<sup>98-100</sup> (cf. tabela 7). Existem várias técnicas para o tratamento da ORN consoante a gravidade da doença, com técnicas emergentes promissoras<sup>96</sup> (cf. tabela 8).

**Tabela 7.** Classificação da ORN segundo Notani.

Adaptado de Notani, K. ichi, Yamazaki, Y., Kitada, H., Sakakibara, N., Fukuda, H., Omori, K., & Nakamura, M., 2003.

<b>Estadio I</b>	Necrose óssea limitada ao osso alveolar
<b>Estadio II</b>	Necrose óssea limitada ao osso alveolar e/ estende-se para além do nível do canal alveolar inferior
<b>Estadio III</b>	Necrose óssea está localizada abaixo da parte inferior do canal alveolar inferior e é acompanhada por uma fistula óssea ou fratura



**Tabela 8.** Tratamentos da osteradionecrose.

Adaptado de Joseph B.Meleca, Emily Zhang, Michael A.Fritz, &amp; Peter J.Ciolek., 2021.

Alterações na dieta e no estilo de vida	Terapêuticas farmacológicas	Intervenções não-cirúrgicas	Intervenções cirúrgicas menores	Intervenções cirúrgicas major	Outros tratamentos	Terapias emergentes
Melhorar a higiene periodontal	Antibióticos : a ampicilina e o sulbactam (Unasyn) em profilaxia	Terapia por ultrassom	Extração dentária antes da radiação	Mandibulectomia marginal sem reconstrução	Ressecção e reconstrução virtual guiada em 3D	Progenitores ósseos ou enxerto de osso autógeno
Deixar de fumar	Esteróides	Oxigenoterapia hiperbárica (HBO)	Curetagem/debridamento	Ressecção segmentar com transferência osteocutânea de tecido livre	Osteogênese de distração	Retalho de salvamento ( <i>rescue flap</i> )
Limitar o consumo de álcool	Medicamentos antioxidantes e antifibróticos					
Otimizar a nutrição e a saúde geral						

### 5.1.3. Complicações periodontais

Outra complicação frequente após o tratamento com RT é a doença periodontal. A manutenção dos tecidos periodontais depende de um bom ambiente oral. O ambiente propício ao tecido periodontal é possível graças a proteção da saliva com a sua capacidade tampão que regula o pH e que traz os elementos para o equilíbrio do microbiota oral, de uma boa vascularização e de uma boa HO mas, tal como acontece com as lesões cariosas, a RT afeta todos estes critérios<sup>97</sup>. A hipossalivação cria um ambiente que favorece o desenvolvimento das bactérias responsáveis da periodontite<sup>6</sup>. A periodontite é um fator de risco para a ORN e para a mucosite oral, pelo que é importante que seja tratada antes e depois da RT<sup>6</sup>. A periodontite é também uma das principais causas de perda dentária por causa da perda de inserção do dente devido a diminuição do osso e recessões gengivais. Esta situação geralmente implica uma ou mais extrações, pelo que o risco de ORN aumenta se a periodontite não for tratada e estabilizada<sup>6</sup>. Os resultados de vários estudos são semelhantes, com a perda de inserção do dente aos tecidos de suporte e ao osso a aumentar após o tratamento<sup>6-63-97</sup>.

O tratamento e as medidas preventivas para controlar a periodontite são<sup>97</sup> :

- Controlo mecânico da placa bacteriana e do biofilme (escovagem pelo paciente e destartarização pelo MD);
- Controlo químico da placa bacteriana: bochechos diários com 0,05% de flúor e 0,12% de clorhexidina;
- Tratamento periodontal conservador;
- Evitar a cirurgia, existe um risco de ORN;
- Se estiver prevista uma cirurgia periodontal, esta deve ser acordada com a equipa médica do paciente.

#### **5.1.4. Complicações musculares**

As complicações musculares da RT são a fibrose e o trismo. São ES de longo prazo. De acordo com um estudo efetuado em 2019 em 60 pacientes, a fibrose estava presente em 58% deste grupo um ano após a RT e aumentou para 68% oito anos após a RT<sup>101</sup>. O trismo também persiste após a interrupção do tratamento. De acordo com um estudo realizado em 2016 com uma amostra de 30 pacientes e quatro medições efetuadas antes, durante, após e seis meses após o tratamento, verificou-se um grande aumento de casos de 53,3% para 86,7%<sup>102</sup>. No entanto, em comparação com a fibrose, que apenas aumentou ao longo de vários anos, o trismo neste estudo diminuiu para 65,4% seis meses após a RT<sup>102</sup>. Dada a pequena dimensão das amostras nestes estudos, os resultados dão apenas uma indicação e não são uma generalidade.

A fibrose pode desenvolver-se na pele, tecido subcutâneo, músculos e órgãos, dependendo da área de tratamento<sup>52</sup>. Ocorre como resultado do trauma da radiação nas células musculares, que estimula a criação de fibroblastos que criam tecido cicatricial<sup>72-103</sup>. Os músculos perdem elasticidade e a rigidez instala-se, limitando o movimento dos músculos afetados<sup>52</sup>. A fibrose cria um problema estético e funcional que afeta a qualidade de vida do paciente<sup>52</sup>. Se afeta os músculos da face, pode levar a complicações na ATM, que, se não forem tratadas, podem levar ao trismo<sup>52-78</sup>. Se o trismo se desenvolver após fibrose dos músculos mastigatórios (masséter, temporal, pterigóideo lateral e medial), haverá hipomobilidade mandibular e, com o tempo, degeneração dos músculos e da ATM, e se a articulação e os músculos não forem mobilizados, isso pode eventualmente levar à atrofia<sup>103</sup>.

Todas estas complicações terão um impacto na vida quotidiana do paciente: dificuldade em engolir, mastigar, falar, limitações na HO e nos cuidados dentários e no uso de próteses<sup>6-52</sup>. Além disso, esta limitação na higiene oral aumenta o risco de ORN, pelo que o trismo é um fator de risco indireto para a ORN<sup>34</sup>.

Para limitar a fibrose e o trismo, os exercícios devem ser realizados diariamente o mais cedo possível e, sobretudo, antes do seu aparecimento, assim poderá reduzir o aparecimento destas ES<sup>78</sup>. Os exercícios com movimentos de flexão, extensão e rotação são recomendados<sup>52</sup>. Pode recorrer a utilização de um aparelho que permite uma mobilização mandibular o que treina a abertura da boca para ter uma maior amplitude (TheraBite®); se o paciente não tiver um à sua disposição, pode utilizar espátulas de madeira empilhadas<sup>72</sup>. Alguns estudos sugeriram a utilização de pentoxifilina e de vitamina E para limitar a fibrose, mas o nível de evidência é demasiado baixo para o determinar como tratamento de primeira linha<sup>6</sup>. A terapia com luz de baixa intensidade e a fotobiomodulação também têm sido utilizadas para prevenir a fibrose<sup>6</sup>.

Esta contração dos músculos da mastigação pode levar a dores de cabeça, mesmo enxaquecas, e o tratamento da fibrose pode reduzir esta dor<sup>52</sup>.

Se o trismo estiver presente, os problemas de deglutição devem levar o paciente a modificar a sua dieta<sup>52</sup>. O MD também terá de se adaptar, uma vez que o campo de trabalho será reduzido, é aconselhável utilizar equipamento pediátrico neste tipo de casos<sup>72</sup>.

O MD tem um papel importante na prevenção da recorrência do CCP: se o trismo não diminui após o tratamento, é necessário avaliar se estamos na presença ou não de uma recorrência do cancro<sup>103</sup>. Em caso de dúvida, pode ser solicitada uma tomografia computadorizada, uma ressonância magnética ou uma tomografia por emissão de positrões<sup>100</sup>. Os pacientes que já fizeram tratamento de RT para o CCP têm maior probabilidade de ter um trismo na altura da recorrência<sup>103</sup>.

### **5.1.5. Reabilitação oral após a radioterapia**

#### **5.1.5.1. Prótese removível**

A presença de uma prótese durante o tratamento de RT comporta um risco de desenvolvimento de certas complicações como a mucosite ou nos casos mais graves ORN. Se a prótese removível não for limpa diariamente de forma adequada, retém a placa bacteriana e as bactérias proliferam<sup>77-78</sup>. Durante o tratamento, a mucosa sofre alterações e pode haver perdas dentárias adicionais que modificam as arcadas, pelo que deve ser planeada uma nova prótese após a RT<sup>78</sup>. Antes de refazer a prótese, é aconselhável aguardar a cicatrização dos tecidos orais e da crista óssea pelo menos doze meses após o fim da RT, embora os estudos não tenham visto diferença nos resultados quando a prótese é colocada aos seis ou doze meses<sup>77-78</sup>.

Por conseguinte, não se recomenda o uso de uma prótese parcial durante e após a RT, exceto se for essencial para a função e a estética<sup>77-104</sup>. Num estudo sobre *guidelines* para a utilização de próteses em pacientes submetidos a RT, verificou-se que era recomendado evitar o uso de próteses em casos de mucosite, boca seca ou dor na boca. A solução mais simples para evitar as complicações é limitar a utilização da prótese<sup>104</sup>. Se o paciente irradiado não tiver outra opção senão usá-la, é necessária uma limpeza diária meticulosa<sup>77-104</sup>. Para limpar a prótese, o paciente pode utilizar uma escova de dentes especial de cerdas macias<sup>78</sup>. A prótese deve ser mantida húmida quando está fora da boca, sendo recomendada uma solução antibacteriana para prótese, solução com clorohexidina ou água limpa<sup>78-104</sup>.

#### **5.1.5.2. Prótese fixa**

As próteses fixas que já se encontram na boca podem ser afetadas pela xerostomia, e as suas margens são mais suscetíveis de desenvolver cáries secundárias, especialmente se o paciente não seguir as recomendações de higiene oral<sup>77</sup>. Por este motivo, as coroas e pontes não são geralmente recomendadas nestes casos<sup>77</sup>.

No que diz respeito aos implantes que estão presentes ou vão ser colocados numa área irradiada, este é um assunto muito debatido na literatura. A taxa de sobrevivência do implante é menor neste tipo de pacientes<sup>48</sup>. De acordo com uma revisão sistemática efetuada em 2022 sobre 2602 implantes, dos quais 1637 foram colocados em pacientes irradiados, a taxa de

sobrevivência para pacientes não irradiados foi de 97% em comparação com 91,9% para pacientes irradiados<sup>105</sup>. A taxa de sobrevivência nesta análise foi menor em pacientes irradiados do que em pacientes não irradiados e a ORN ocorreu em 3% dos casos, pelo que é rara mas não deve ser negligenciada<sup>105</sup>.

Continua a ser possível colocar implantes nestes pacientes, mas devem ser tidos em conta vários critérios: a HO do paciente, a dose e os campos de irradiação, e a existência ou não de xerostomia significativa<sup>48</sup>. No caso de implantes já presentes nas arcadas, não é aconselhável removê-los, sob o risco de haver problemas de cicatrização. Atualmente, apenas se recomenda a remoção de estruturas protéticas suportadas por implantes, como barras ou pilares<sup>48</sup>.

## **6. Seguimento e reavaliação do paciente**

Segundo um estudo prospetivo observacional, os pacientes consideram que não receberam informações suficientes sobre as possíveis ES, o impacto da RT nas estruturas dentárias e a forma de lidar com elas após o tratamento. É por isso que o acompanhamento dentário e a comunicação com o paciente após a RT de CCP é muito importante, pois existem muitas complicações e ES que podem afetar a qualidade de vida do paciente a curto e, sobretudo, a longo prazo<sup>76-106</sup>. As consultas devem ser regulares, aproximadamente de três em três meses, para verificar se o plano de HO estabelecido com o paciente está a ser cumprido, e também para realizar exames intra-orais e extra-orais para detetar quaisquer anomalias, dor dentária ou recorrência do cancro<sup>76-89</sup>. O registo médico, incluindo a história de complicações do paciente, é revisto e completado com tudo o que foi feito e visto durante a consulta<sup>77</sup>.

A abordagem multidisciplinar de qualquer intervenção continua ativa mesmo após a descontinuação da RT, e o contacto contínuo entre o MD e a equipa é importante para a transmissão de informação após as consultas<sup>76-77-78</sup>.



### III – CONCLUSÃO

Os MD desempenham um papel fundamental nos cuidados médicos, sociais e psicológicos dos seus pacientes. No tratamento intensivo que espera os pacientes com CCP, estes necessitam de um apoio abrangente e a longo prazo para manter os seus cuidados e a sua moral.

Os MD cuidam dos seus pacientes para limitar as complicações durante a radioterapia e para tratar os problemas existentes, mas os pacientes também desempenham um papel vital no sucesso dos tratamentos dentários a que se submetem. A higiene oral e a sua autogestão diária pelo paciente são fatores a ter em conta na escolha de cada plano de tratamento.

O tratamento adequado deve ser implementado com a ajuda da equipa multidisciplinar e esta comunicação é essencial para que todo o plano de tratamento seja realizado da melhor forma possível.

No entanto, cada caso é diferente e único, pelo que é essencial estabelecer um plano caso a caso para otimizar a qualidade de vida do paciente e o sucesso dos tratamentos. A criação do protocolo baseia-se no conhecimento empírico de casos analisados ao longo de décadas, mas nada pode ser dado como garantido e tudo deve ser analisado e modificado se necessário para evitar a falha do tratamento.

Tendo em conta este desenvolvimento e a quantidade de conhecimentos que precisamos de adquirir para gerir este tipo de pacientes, parece apropriado promover e desenvolver cursos de formação e *guidelines* para preparar melhor os estudantes e jovens MD para lidar com estes casos.





## IV - BIBLIOGRAFIA

1. Organisation Mondiale de la Santé. (2022). *Cancer*.
2. European Society for Medical Oncology. (2015). *Cancers de la tête et du cou : un guide pour les patients*.
3. Aupérin, A. (2020). Epidemiology of head and neck cancers: An update. In *Current Opinion in Oncology* (Vol. 32, Issue 3, pp. 178–186). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000629>
4. Chow, L. Q. M. (2020). Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(1), 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>
5. Marur, S., & Forastiere, A. A. (2016). Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, Issue 3, pp. 386–396). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>
6. 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. In *Cancer Medicine* (Vol. 6, Issue 12, pp. 2918–2931). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
7. Ihsane Ben Yahya, & Fani Anagnostou. (2018). *Le cancer buccal : prévention et prise en charge des patients*. FDI World Dental Federation.
8. Institut National du Cancer. (2018). *Les traitements des cancers des voies aéro-digestives supérieures*. [www.e-cancer.fr/patients-et-proches](http://www.e-cancer.fr/patients-et-proches).
9. Ray-Chaudhuri, A., Shah, K., & Porter, R. J. (2013). The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *British Dental Journal*, 214(8), 387–393. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.380>
10. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.
11. Mesia, R., Iglesias, L., Lambea, J., Martínez-Trufero, J., Soria, A., Taberna, M., Trigo, J., Chaves, M., García-Castaño, A., & Cruz, J. (2021). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*, 23(5), 913–921. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02533-1>

12. Hans, S., Brasnu D. (2009) Signes cliniques et bilan d'extension des cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Réflexions en Médecine Oncologique*, 37(7), 4-8.
13. Shellenberger, T. D., & Weber, R. S. (2018). Multidisciplinary Team Planning for Patients with Head and Neck Cancer. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 30, Issue 4, pp. 435–444). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.005>
14. Haddad, R. I., Hicks, W. L., Hitchcock, Y. J., Jimeno, A., Leizman, D., Pinto, H. A., Rocco, J. W., Rodriguez, C. P., Schwartz, D., Shah, J. P., Sher, D., St John, M., Jonsson, U., Wang, H., Weinstein, G., Worden, F., Yang Bruce, J., Susan Darlow, N., Lyons, M., ... Gillison, M. L. (2022). *NCCN Guidelines Version 1.2023 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures*. <https://www.nccn.org/home/member->
15. Hashim, D., Sartori, S., Brennan, P., Curado, M. P., Wünsch-Filho, V., Divaris, K., Olshan, A. F., Zevallos, J. P., Winn, D. M., Franceschi, S., Castellsagué, X., Lissowska, J., Rudnai, P., Matsuo, K., Morgenstern, H., Chen, C., Vaughan, T. L., Hofmann, J. N., D'Souza, G., ... Boffetta, P. (2016). The role of oral hygiene in head and neck cancer: Results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Annals of Oncology*, 27(8), 1619–1625. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw224>
16. Debick, N. A., & Wong, R. (2022). Association between dental exams and diagnosis of head and neck cancer. *Oral Oncology Reports*, 3–4, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2022.100006>
17. Moy, J., & Li, R. (2020). Approach to the Patient with Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(12). <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00791-3>
18. Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 20 (3), e 305– 315. <https://doi.org/10.4317/medoral.20347>
19. Mody, M. D., Rocco, J. W., Yom, S. S., Haddad, R. I., & Saba, N. F. (2021). Head and neck cancer. In *The Lancet* (Vol. 398, Issue 10318, pp. 2289–2299). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01550-6)
20. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a

- population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
21. Mupparapu, M., & Shanti, R. M. (2018). Evaluation and Staging of Oral Cancer. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 62, Issue 1, pp. 47–58). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.003>
  22. Shah, J. P., & Montero, P. H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Medica Clinica Las Condes*, 29(4), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.07.002>
  23. McDermott, J. D., & Bowles, D. W. (2019). Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(5). <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0650-5>
  24. Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(5), 401–421. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>
  25. Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Maso, L. D., Daudt, A. W., Fabianova, E., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R. B., Herrero, R., Koifman, S., la Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Mates, D., Matos, E., ... Boffetta, P. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(10), 777–789. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>
  26. International Agency for Research on Cancer. (2009). *Strengthens its findings on several carcinogenic personal habits and household exposures*. <http://monographs.iarc.fr/>
  27. International Agency for Research on Cancer. (2006). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans P R E A M B L E*.
  28. Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*, 233(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
  29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer., & National Cancer Institute (U.S.). (1988). *Alcohol drinking*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.

30. World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health*.
31. Turati, F., Garavello, W., Tramacere, I., Pelucchi, C., Galeone, C., Bagnardi, V., Corrao, G., Islami, F., Fedirko, V., Boffetta, P., la Vecchia, C., & Negri, E. (2013). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: Results from subgroup analyses. In *Alcohol and Alcoholism* (Vol. 48, Issue 1, pp. 107–118). <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags100>
32. Serviço Nacional de Saude (SNS 24). (2023). *Virus do papiloma humano (HPV)*. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/virus-do-papiloma-humano-hpv/#o-que-e-o-virus-do-papiloma-humano>
33. de Sanjose, S., Serrano, B., Tous, S., Alejo, M., Loveras, B. L., Quiros, B., Clavero, O., Vidal, A., Ferrandiz-Pulido, C., Pavon, M. A., Holzinger, D., Halec, G., Tommasino, M., Quint, W., Pawlita, M., Muñoz, N., Bosch, F. X., & Alemany, L. (2018). Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(4). <https://doi.org/10.1093/JNCICS/PKY045>
34. Buglione, M., Cavagnini, R., di Rosario, F., Sottocornola, L., Maddalo, M., Vassalli, L., Grisanti, S., Salgarello, S., Orlandi, E., Paganelli, C., Majorana, A., Gastaldi, G., Bossi, P., Berruti, A., Pavanato, G., Nicolai, P., Maroldi, R., Barasch, A., Russi, E. G., ... Magrini, S. M. (2016). Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 97, pp. 131–142). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.010>
35. Alloh -amichia, A. Y., Jc, C. K., & Maurice, D. (2011). Radiothérapie et prise en charge bucco-dentaire des patients. In *Rev. Iv. Odonto-Stomatol* (Vol. 13).
36. Lee, H. J., Han, D. H., Kim, J. H., & Wu, H. G. (2021). The effect of comprehensive oral care program on oral health and quality of life in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: A quasi-experimental case-control study. *Medicine*, 100(16), e25540. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025540>
37. Dobrzyńska, M. M. (2017). Maria Skłodowska-Curie, her life and work - the 150 anniversary of her birthday. In *Rocz Panstw Zakl Hig* (Vol. 68, Issue 3). [http://wydawnictwa.pzh.gov.pl/roczniki\\_pzh/](http://wydawnictwa.pzh.gov.pl/roczniki_pzh/)
38. Institut national du Cancer, Radiotherapie <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/radiotherapie>

39. Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 2003; 23: 223-9.
40. Di Carlo S, De Angelis F, Ciolfi A, Quarato A, Piccoli L, Pompa G, et al. Timing for implant placement in patients treated with radiotherapy of head and neck. *Clin Ter* 2019; 170: e345-51.
41. Atlan, D., Hans, S., Brasnu, D., & Housset, M. (2004). Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou. In *EMC - Oto-Rhino-Laryngologie* (Vol. 1, Issue 3, pp. 241–249). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.emcorl.2003.10.003>
42. Beddok, A., Vela, A., Calugaru, V., Tessonier, T., Kubes, J., Dutheil, P., Gérard, A., Vidal, M., Goudjil, F., Florescu, C., Kammerer, E., Bénézery, K., Hérault, J., Bourhis, J., & Thariat, J. (2019). Proton therapy for head and neck squamous cell carcinomas: From physics to clinic. In *Cancer/Radiotherapie*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.05.015>
43. Nutting, C. M., Morden, J. P., Harrington, K. J., Sydenham, M. A., Emson, M., Hall, E., Thomas, S., Nutting, C. M., Morden, J. P., Harrington, K. J., Guerrero Urbano, T., Bhide, S. A., Clark, C., Miles, E. A., Miah, A. B., Newbold, K., Tanay, M., Adab, F., Jeffries, S. J., ... A, R. P. (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Www.TheLancet.Com/Oncology*, 12, 127–163. <https://doi.org/10.1016/S1470>
44. Peiffert, D., Coche-Dequéant, B., Lapeyre, M., & Renard, S. (2018). Brachytherapy for head and neck cancers. In *Cancer/Radiotherapie* (Vol. 22, Issue 4, pp. 359–366). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.12.005>
45. Brook, I. (2021). Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. In *Cancer/Radiotherapie* (Vol. 25, Issue 5, pp. 507–513). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.02.001>
46. Newhauser, W. D., de Gonzalez, A. B., Schulte, R., & Lee, C. (2016). A review of radiotherapy-induced late effects research after advanced technology treatments. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 6, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00013>
47. Singh, M., Alavi, A., Wong, R., & Akita, S. (2016). Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. In *American Journal of Clinical Dermatology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 277–292). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0186-4>

48. P. Giraud, J. T. (2013). Complications et séquelles de la radiothérapie. In *Complications et Séquelles des Traitements en Cancérologie ORL* (pp. 13–65). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-73541-7.00002-3>
49. Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. In *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (Vol. 273, Issue 9, pp. 2285–2293). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
50. Mercadante, V., al Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., & Fedele, S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. In *Oral Oncology* (Vol. 66, pp. 64–74). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>
51. Rouers, M., Truntzer, P., Dubourg, S., Guihard, S., Antoni, D., & Noël, G. (2015). État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. In *Cancer/Radiothérapie* (Vol. 19, Issue 3, pp. 205–210). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.01.004>
52. Brook, I. (2020). Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. In *Radiation Oncology Journal* (Vol. 38, Issue 2, pp. 84–92). Department of Radiation Oncology. <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00213>
53. Dirix, P., Nuyts, S., vander Poorten, V., Delaere, P., & van den Bogaert, W. (2008). The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: Results of a questionnaire in head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, 16(2), 171–179. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0300-5>
54. Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. In *Journal of Oral Rehabilitation* (Vol. 45, Issue 9, pp. 730–746). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joor.12664>
55. El-Rabbany, M., Duchnay, M., Raziee, H. R., Zych, M., Tenenbaum, H., Shah, P. S., & Azarpazhooh, A. (2019). Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Issue 11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011559.pub2>
56. Kielbassa, A. M., Hinkelbein, W., Hellwig, E., & Meyer-Lückel, H. (2006). *Radiation-related damage to dentition*. <http://oncology.thelancet.comVol>
57. Turner, L., Mupparapu, M., & Akintoye, S. O. (2013). Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner.

- Quintessence International* (Berlin, Germany : 1985), 44(3), 267–279.  
<https://doi.org/10.3290/j.qi.a29050>
58. Müller, V. J., Belibasakis, G. N., Bosshard, P. P., Wiedemeier, D. B., Bichsel, D., Rücker, M., & Stadlinger, B. (2019). Change of saliva composition with radiotherapy. *Archives of Oral Biology*, 106. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104480>
59. Palmier, N. R., Migliorati, C. A., Prado-Ribeiro, A. C., de Oliveira, M. C. Q., Vechiato Filho, A. J., de Goes, M. F., Brandão, T. B., Lopes, M. A., & Santos-Silva, A. R. (2020). Radiation-related caries: current diagnostic, prognostic, and management paradigms. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.04.003>
60. 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. In *Oral Oncology* (Vol. 100). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104484>
61. Thariat, J., de Mones, E., Darcourt, V., Poissonnet, G., Dassonville, O., Savoldelli, C., Marcy, P. Y., Odin, G., Guevara, N., Bozec, A., Ortholan, C., Santini, J., & Bensadoun, R. J. (2010). Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. In *Cancer/Radiothérapie* (Vol. 14, Issue 2, pp. 128–136). <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.09.009>
62. Walker, M. P., Wichman, B., Cheng, A. L., Coster, J., & Williams, K. B. (2011). Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Practical Radiation Oncology*, 1(3), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.prr.2011.03.003>
63. Ammajan, R., Joseph, R., Rajeev, R., Choudhary, K., & Vidhyadharan, K. (2013). Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: A hospital-based study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(4), 630–637. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.126461>
64. Ortigara, G. B., Schulz, R. E., Soldera, E. B., Bonzanini, L. I. L., Danesi, C. C., Antoniazzi, R. P., & Ferrazzo, K. L. (2019). Association between trismus and dysphagia-related quality of life in survivors of head and neck cancer in Brazil. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 128(3), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.05.009>
65. Villa, A., & Akintoye, S. O. (2018). Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 62, Issue 1, pp. 131–142). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.010>

66. Kiss, N., Symons, K., Hewitt, J., Davis, H., Ting, C., Lee, A., Boltong, A., Tucker, R. M., & Tan, S. Y. (2021). Taste Function in Adults Undergoing Cancer Radiotherapy or Chemotherapy, and Implications for Nutrition Management: A Systematic Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 121(2), 278–304. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.08.014>
67. Hovan, A. J., Williams, P. M., Stevenson-Moore, P., Wahlin, Y. B., Ohrn, K. E. O., Elting, L. S., Spijkervet, F. K. L., & Brennan, M. T. (2010). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. In *Supportive Care in Cancer* (Vol. 18, Issue 8, pp. 1081–1087). <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0902-1>
68. Kufta, K., Forman, M., Swisher-McClure, S., Sollecito, T. P., & Panchal, N. (2018). Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. In *Oral Oncology* (Vol. 76, pp. 42–51). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.023>
69. Lauren, E. L., & Rajesh, V. L. (2017). *Dental treatment planning for the patient with oral cancer*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.009>
70. Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 1. In *British Dental Journal* (Vol. 218, Issue 2, pp. 65–68). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>
71. Yong, C. W., Robinson, A., & Hong, C. (2022). Dental Evaluation Prior to Cancer Therapy. *Frontiers in Oral Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.876941>
72. Beacher, N. G., & Sweeney, M. P. (2018). The dental management of a mouth cancer patient. *British Dental Journal*, 225(9), 855–864. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.932>
73. Miller, E. H., & Quinn, A. I. (2006). Dental Considerations in the Management of Head and Neck Cancer Patients. In *Otolaryngologic Clinics of North America* (Vol. 39, Issue 2, pp. 319–329). <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.11.011>
74. Balermipas, P., van Timmeren, J. E., Knierim, D. J., Guckenberger, M., & Ciernik, I. F. (2022). Dental extraction, intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer, and osteoradionecrosis: A systematic review and meta-analysis. In *Strahlentherapie und Onkologie* (Vol. 198, Issue 3, pp. 219–228). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01896-w>



75. Watson, E., Dorna Mojdami, Z., Oladega, A., Hope, A., & Glogauer, M. (2021). Clinical practice guidelines for dental management prior to radiation for head and neck cancer. *Oral Oncology*, 123. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105604>
76. Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 2. In *British Dental Journal* (Vol. 218, Issue 2, pp. 69–74). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.29>
77. Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., & Batstone, M. (2014). Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. In *Australian Dental Journal* (Vol. 59, Issue 1, pp. 20–28). <https://doi.org/10.1111/adj.12134>
78. Devi, S., & Singh, N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 117. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154812>
79. Boer-Doets, C., Gobbo, M., & Mauceri, R. (2016). *How to Care for Yourself During Head and Neck Radiation*. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).
80. Nath, J., Singh, P. K., & Sarma, G. (2022). Dental Care in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 74, 6219–6224. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02941-x>
81. Sroussi, H. Y., Jessri, M., & Epstein, J. (2018). Oral Assessment and Management of the Patient with Head and Neck Cancer. In *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 30, Issue 4, pp. 445–458). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.006>
82. Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T. (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. In *Japanese Dental Science Review* (Vol. 56, Issue 1, pp. 62–67). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.02.001>
83. Kusiak, A., Alicjajereczek-Fossa, B., Cichońska, D., & Alterio, D. (2020). Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem—literature review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072464>
84. Kaul, R., Angrish, P., Arora, K., & Jain, P. (2015). Dental complications of head and neck radiotherapy and their management: A review. *Universal Research Journal of Dentistry*, 5(3), 165. <https://doi.org/10.4103/2249-9725.162798>

85. The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), & International Society of Oral Oncology (ISOO). (2014). *Mucositis Management for patients treated with radiotherapy to the head and neck*. <http://www.mascc.org/mucositis>
86. Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 55, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>
87. Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S. B., Gobbo, M., Sacca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana, A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N. M., Rouleau, T., Lucas, A. S., Treister, N. S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Barasch, A., ... Elad, S. (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2457–2472. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05256-4>
88. Ahmadi, A. (2012). Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. In *Chinese Journal of Integrative Medicine* (Vol. 18, Issue 8, pp. 635–640). <https://doi.org/10.1007/s11655-012-1183-y>
89. Lanzetti, J., Finotti, F., Savarino, M., Gassino, G., Dell'Acqua, A., & Erovigni, F. M. (2023). Management of Oral Hygiene in Head-Neck Cancer Patients Undergoing Oncological Surgery and Radiotherapy: A Systematic Review. In *Dentistry Journal* (Vol. 11, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/dj11030083>
90. Gupta, N., Pal, M., Rawat, S., Grewal, M., Garg, H., Chauhan, D., Ahlawat, P., Tandon, S., Khurana, R., Pahuja, A., Mayank, M., & Devnani, B. (2015). Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 160. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.183870>
91. Palmier, N. R., Madrid Troconis, C. C., Normando, A. G. C., Guerra, E. N. S., Araújo, A. L. D., Arboleda, L. P. A., Fonsêca, J. M., de Pauli Paglioni, M., Gomes-Silva, W., Vechiato Filho, A. J., González-Arriagada, W. A., Paes Leme, A. F., Prado-Ribeiro, A. C., Brandão, T. B., de Goes, M. F., Lopes, M. A., & Santos-Silva, A. R. (2022). Impact of head and neck radiotherapy on the longevity of dental adhesive restorations: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Prosthetic Dentistry* (Vol. 128, Issue 5, pp. 886–896). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.02.002>

92. Hülsmann, M., dent, med, Schäfer, E., dent Abteilung Präventive Zahnmedizin, med, & Schäfer, E. (2012). *Endodoncia Endodoncia y salud general: interacciones y consecuencias terapéuticas (II)* (Vol. 25).
93. Araújo, D. A. de, Martins, V. da M., & Carvalho, B. F. (2021). Tratamento Endodôntico em Pacientes Submetidos a Radioterapia: Revisão de Literatura. *Research, Society and Development*, 10(7), e1010716127. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16127>
94. Daniela Mora Jiménez. (2017). *Consideraciones endodónticas en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia*.
95. Baldassari Jacome, B. E., Mora Astorga., M. V., & Vallejo Izquierdo., L. A. (2023). Manejo Odontológico Integral de Pacientes Oncológicos Revisión Bibliográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(5), 1380–1396. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i5.7814](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.7814)
96. Joseph B.Meleca, Emily Zhang, Michael A.Fritz, & Peter J.Ciolek. (2021). Overview and Emerging Trends in the Treatment of Osteoradionecrosis. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 22, Issue 12). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00915-3>
97. Irie, M. S., Mendes, E. M., Borges, J. S., Osuna, L. G. G., Rabelo, G. D., & Soares, P. B. F. (2018). Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. In *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 23, Issue 5, pp. e524–e530). Medicina Oral S.L. <https://doi.org/10.4317/medoral.22474>
98. Panta, P., Nabil, S., Van, I., & Waal, D. (2022). *Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review*. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.980786>
99. Céspedes-Ajún, C. A., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2022). Incidence of mandibular osteoradionecrosis (MORN) after intensity modulated radiotherapy (IMRT) versus 3D conformal radiotherapy (3D-CRT): A systematic review. In *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 27, Issue 6, pp. e539–e549). Medicina Oral S.L. <https://doi.org/10.4317/medoral.25459>
100. Notani, K. ichi, Yamazaki, Y., Kitada, H., Sakakibara, N., Fukuda, H., Omori, K., & Nakamura, M. (2003). Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head and Neck*, 25(3), 181–186. <https://doi.org/10.1002/hed.10171>

101. Baudelet, M., van den Steen, L., Tomassen, P., Bonte, K., Deron, P., Huvenne, W., Rottey, S., de Neve, W., Sundahl, N., van Nuffelen, G., & Duprez, F. (2019). Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head and Neck*, 41(10), 3594–3603. <https://doi.org/10.1002/hed.25880>
102. 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/10.1016/j.jobcr.2016.10.004>
103. Rapidis, A. D., Dijkstra, P. U., Roodenburg, J. L. N., Rodrigo, J. P., Rinaldo, A., Strojjan, P., Takes, R. P., & Ferlito, A. (2015). Trismus in patients with head and neck cancer: Etiopathogenesis, diagnosis and management. In *Clinical Otolaryngology* (Vol. 40, Issue 6, pp. 516–526). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/coa.12488>
104. Abed, H. (2023). National and international guidelines on the replacement of missing teeth with dentures for head and neck cancer patients post-radiotherapy: A rapid review. In *Saudi Dental Journal* (Vol. 35, Issue 2, pp. 125–132). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.01.009>
105. Toneatti, D. J., Graf, R. R., Burkhard, J. P., & Schaller, B. (2021). Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 25, Issue 10, pp. 5579–5593). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04065-6>
106. Abed, H., Reilly, D., Burke, M., & Daly, B. (2019). Patients with head and neck cancers' oral health knowledge, oral health-related quality of life, oral health status, and adherence to advice on discharge to primary dental care: A prospective observational study. *Special Care in Dentistry*, 39(6), 593–602. <https://doi.org/10.1111/scd.12418>