

Ciência Atual

Revista Científica
Multidisciplinar das
Faculdades São José

2017

Volume 10 | Nº2



FACULDADES
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

Davi da Silva Barbirato

Vínculo: Pós-Doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento Regional e Meio-Ambiente – UNIR, especialista em Periodontia (UVA), Cirurgia Buco Maxilofacial (UnG) e Estomatologia (UERJ), Mestre em Odontologia pela UFRJ e Doutor em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biofísica Carlos – UFRJ;

Queila Ybia Santos da Silva

Graduanda de Odontologia pela Faculdades São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

Thaís Campos Pacheco

Graduanda de Odontologia pela Faculdades São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

William Chaia

Mestre em Dentística Restauradora pela SLM-Campinas, Especialista em Prótese Dental (Unigranrio), Implantodontia (FSJ) e Docência do Ensino Superior (Unigranrio), Professor de Dentística e Prótese na Faculdade São José.

Monique Oliveira Rodrigues

Doutoranda em Periodontia pela UFRJ, Mestre em Periodontia pela UFRJ, Especialista em Periodontia pela FO-PLAC, Professora de Periodontia na Faculdade São José e Professora Substituta de Periodontia na UFRJ.

RESUMO

O câncer é a segunda maior causa de morte no Brasil, estando as neoplasias de cabeça e pescoço em 5º lugar entre os tumores mais comuns do mundo. O tratamento das doenças malignas varia em função do tipo e da fase de estadiamento. A radioterapia é indicada em um número significativo de casos de câncer de cabeça e pescoço, tendo como principal objetivo o de destruir as células cancerígenas. Contudo, a radiação também afeta as células normais e resulta em reações bucais indesejáveis ao paciente. Dentre as complicações da radioterapia, destacam-se a xerostomia, mucosite, cárie por radiação, disgeusia, trismo e a osteorradiocrose. Objetivo: O objetivo do presente estudo é compilar as complicações bucais da radioterapia e alguns protocolos de tratamento pré, trans e pós-terapia, por meio de um levantamento bibliográfico e do embasamento científico. Metodologia: Este artigo foi realizado a partir de uma busca textual nas plataformas virtuais Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e em livros de odontologia. Conclusão: A literatura sugere que um tratamento multidisciplinar que aborde medidas preventivas, a adequação do meio bucal e o acompanhamento dos pacientes durante todo o tratamento oferece benefícios e pode prevenir, minimizar ou até mesmo eliminar as complicações bucais resultantes da radiação.

Palavras-Chave: Câncer de cabeça e pescoço. Radioterapia. Complicações bucais da radiação. Osteorradiocrose. Prevenção. Tratamento. Controle.

ABSTRACT

Cancer is the second major cause of death in Brazil, with head and neck neoplasms in 5th place among the most common tumors in the world. The treatment of malignancies varies according to the type and stage of staging. Radiation therapy is indicated in a significant number of cases of head and neck cancer, with the primary goal of destroying cancer cells. However, radiation also affects normal cells and results in undesirable reactions to the patient. Among the complications of radiotherapy, we highlight xerostomia, mucositis, radiation caries, dysgeusia, trismus and osteoradionecrosis. Objective: The objective of the present study is to compile the oral complications of radiotherapy and some treatment protocols before, trans and post-therapy, through a bibliographical research and scientific background. Methodology: This article was conducted as a textual research based on the virtual platforms Pubmed, Scielo and Google Scholar and searches in dentistry books. Conclusion: The literature suggests that a multidisciplinary treatment that addresses preventive measures, oral environment adequacy and patient follow-up throughout the treatment offers benefits and can prevent, minimize or even eliminate oral complications resulting from radiation.

Keywords: Head and neck cancer. Radiotherapy. Oral complications of radiation. Osteoradionecrosis. Prevention. Treatment. Control.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer tem sido a segunda causa de morte no Brasil. É, portanto, considerado uma questão de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, onde estima-se que na próxima década sua prevalência deva ser de 80%, com mais de 20 milhões de novos casos diagnosticados até 2025 (INCA, 2015).

Os tumores de cabeça e pescoço integram as neoplasias de nariz e/ou vias nasais, cavidade bucal, faringe, glândulas salivares e laringe (SCHIFF et al., 2016), e ocupam o 5º lugar entre os tumores mais comuns do mundo. Essas doenças são mais prevalentes em homens e tem como principais fatores de risco o tabagismo, o etilismo e as infecções virais pelo HPV (INCA, 2015). O risco do desenvolvimento de câncer atribuído ao tabagismo e etilismo é de aproximadamente 65%, contudo quando esses dois fatores estão associados é observado um sinergismo entre ambos e o risco aumenta ainda mais (INCA, 2015). O câncer bucal de maior prevalência é o carcinoma de células escamosas e/ou epidermóide, representando 90% dos casos (SCHIFF et al., 2016; HUPP et al., 2014).

O tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço é uma combinação de técnicas cirúrgicas, radioterápicas e, algumas vezes, quimioterápicas. Todas essas modalidades terapêuticas têm consequências indesejáveis nos tecidos moles e duros da cavidade bucal (LINDHE & LANG, 2015). Destes, a radioterapia é amplamente utilizada no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, inibindo a multiplicação de células cancerígenas e resultando em morte celular por meio de radiação ionizante direcionada (JHAM et al., 2006; SAWADA et al., 2006; RELD et al., 2017). No entanto, a exposição a altas doses de radiação na cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares, frequentemente resulta em efeitos colaterais como xerostomia, mucosite, disgeusia, cárie de radiação, trismo e osteoradionecrose (JHAM et al., 2006; TOLENTINO et al., 2011; CAPARROTTI et al., 2017; MATSUZAKI et al., 2017).

As reações adversas causadas pela radioterapia na cavidade bucal podem afetar diretamente a qualidade de vida do paciente (EPSTEIN et al., 2001), já que o mesmo apresentará dificuldade para mastigar e deglutir, dor e possíveis perdas dentárias. Além disso, a soma desses fatores contribui para distúrbios nutricionais, impacto no estado psicossocial e saúde sistêmica do paciente (JHAM et al., 2006; CAPARROTTI et al., 2017; MATSUZAKI et al., 2017).

O objetivo deste levantamento bibliográfico é disponibilizar ao cirurgião-dentista (CD) e ao acadêmico de Odontologia uma compilação das possíveis complicações orais da radioterapia em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, bem como de protocolos para prevenir e/ou minimizar suas sequelas na cavidade bucal. A ferramenta de pesquisa utilizada para elaboração desta revisão de literatura foi uma busca textual com as palavras chaves "osteorradionecrose", "radioterapia bucal/oral", "complicações bucais/orais da radioterapia", e "protocolo de atendimento", nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, incluindo artigos de revisão de literatura publicados entre os anos de 2000 e 2017. Também foram consultados os livros: Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea (HUPP et al., 2014), Patologia Oral e Maxilofacial (NEVILLE & DAMM, 2015), Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral (LINDHE & LANG, 2015) e Terapêutica Medicamentosa em Odontologia (ANDRADE, 1999).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A radioterapia consiste na eliminação da replicação das células neoplásicas a partir da aplicação local de uma energia ionizante eletromagnética que danifica o DNA (ROLIM et al., 2011).

Os efeitos iniciais da radioterapia antineoplásica ocorrem sobre as células do epitélio oral, que sofrem rápida proliferação (PAIVA et al., 2010; BUENO et al., 2013; VIGARIOS et al., 2017). A morbidade e a sobrevida atribuídas aos tumores malignos de cabeça e pescoço tratados por radioterapia dependem de fatores como o estado de saúde geral do paciente, seu estado nutricional e psicológico, a faixa etária, o gênero e hábitos deletérios. Estes podem contribuir ou comprometer a resposta ao tratamento radioterápico (PAIVA et al., 2010; BUENO et al., 2013). Especificamente na radioterapia, o tipo de radiação empregada, a dose total, o protocolo de fracionamento e o tipo de aparelho são fatores importantes a serem considerados (PAIVA et al., 2010; BUENO et al., 2012).

Os efeitos secundários da radioterapia são extremamente prejudiciais ao paciente. Nos casos em que a radiação ionizante é direcionada para a região de cabeça e pescoço, o cirurgião-dentista tem a função e a responsabilidade de abordar o paciente de forma diferenciada, considerando os riscos de acidentes e complicações direcionando abordagens clínicas preventivas e terapêuticas adequadas. É consenso que todo paciente diagnosticado com tumor maligno de cabeça e pescoço deve ser examinado, diagnosticado e tratado pelo cirurgião-dentista previamente à radioterapia, a fim de realizar a adequação do meio bucal. Restaurações metálicas, a exemplo os amálgamas de prata, devem ser evitados pela emissão de radiação secundária e pela possibilidade de ocorrerem reações linquenóides (ALBUQUERQUE et al., 2007). Protetores de polivinilsiloxano de 5 mm ou mais de espessura minimizam essa complicação (BEN-DAVID et al., 2007). Nesse contexto, devem ser pensados e avaliados os riscos e benefícios da manutenção de elementos dentários e/ou raízes residuais associados a lesões periapicais, de reabilitações dentárias fixas com prognóstico desfavorável, infecções odontogênicas e periodontais.

Dada a gravidade e a urgência em tratar as doenças malignas, uma vez diagnosticadas, o tratamento odontológico deve ser planejado e realizado o mais breve possível (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011). Nestes casos dentes com grande destruição por cárie, dentes comprometidos periodontalmente, dentes decíduos com risólise fisiológica, dentes com comprometimento pulpar, lesões periapicais extensas, raízes residuais, dentes impactados e/ou próximos ao tumor têm indicação de exodontia. Dentes desvitalizados sem lesão periapical podem ser tratados endodonticamente, desde que o caso seja de excelente previsibilidade. Quaisquer planejamentos odontológicos voltados para esse tipo de paciente devem focar, principalmente, na abordagem do cuidado pessoal com a saúde bucal (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011).

O controle das possíveis lesões bucais associadas à radioterapia se dá pelo monitoramento frequente da higiene bucal, forma-e-função dentária, do fluxo salivar e de fatores de risco locais. Assim, é possível prevenir a incidência e minimizar a gravidade das possíveis consequências bucais da radioterapia, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (EPSTEIN et al., 2001; JHAM & DA SILVA FREIRE, 2006; TOLENTINO et al., 2011; BEECH et al., 2014; GUPTA et al., 2015; CAPARROTTI et al., 2017; MATSUZAKI et al., 2017; MERCADANTE et al., 2017; VIGARIOS et al., 2017).

DESENVOLVIMENTO

A radioterapia é amplamente empregada no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, associada ou não à terapia cirúrgica ou quimioterápica. A radiação ionizante destrói/elimina as células cancerígenas, porém, devido ao seu amplo eixo de radiação, também afeta tecidos normais da cavidade bucal, por exemplo, resultando em complicações que podem ser caracterizadas como agudas ou crônicas (ANDREWS et al., 2001; OTMANI, 2007; TOLENTINO et al., 2011).

As complicações agudas são aquelas que se manifestam nas primeiras semanas de tratamento tendo como sintomas mais frequentes disfagia, odinofagia, xerostomia, periodontopatias, infecções oportunistas, trismo e mucosite (DIB et al., 2000; ROLIM et al., 2011). Já as complicações crônicas contemplam cáries por radiação, fístulas, infecções, edema, dor ou outros sinais e sintomas como a osteorradionecrose, que pode surgir meses depois do fim da terapia de radiação (SYLVERMAN Jr. et al., 1999; ROLIM et al., 2011). O grau de severidade das complicações está diretamente influenciado pela quantidade e local de radiação dos tecidos (ROLIM et al., 2011). Estudos relatam que pacientes que são tratados com menos de 50Gy tem menores chances de desenvolverem osteorradionecrose, e apresentam uma diminuição significativa da severidade das complicações agudas (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; BEECH et al., 2014; HUPP et al., 2014). Entretanto, as doses curativas administradas variam entre 50 e 70 Gy em doses fracionadas, diárias, onde o tumor recebe uma radiação ionizante de aproximadamente 2 Gy por dia (HUMER & TEREZHALMY, 2003; VISSINK et al., 2003; ROLIM et al., 2011).

Complicações mais frequentes

Xerostomia

A xerostomia é caracterizada pela sensação de boca seca, sendo bastante comum em pacientes que recebem radiação devido a uma rápida e irreversível perda da secreção de saliva. Indivíduos xerostômicos apresentam uma baixa capacidade de tamponamento e redução da taxa de fluxo salivar (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; MERCADANTE et al., 2017).

Doses de radiação entre 40 e 65 Gy podem causar uma reação inflamatória degenerativa de células serosas acinares de glândulas salivares e resultar em diminuição significativa do fluxo salivar. Dado o contexto do diagnóstico, tratamento e perspectiva de cura ou sobrevida em casos de tumores malignos de cabeça e pescoço, um número expressivo de pacientes desenvolve um quadro de ansiedade ou de depressão, que também pode repercutir no fluxo salivar e na sensação de boca seca (ROLIM et al., 2011).

Estudos relatam que a gravidade da xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia é diretamente proporcional à intensidade e ao local de aplicação da radiação ionizante (SKIBA-TATARSKA, et al., 2016; MERCADANTE et al., 2017). O fluxo salivar pode reduzir em até 90% nesses casos, resultando em sialometria inferior a 0,3 mL/min. A saliva pode ter maior conteúdo orgânico, menor transparência, coloração mais amarelada e viscosidade significativamente mais elevada, o que pode interferir inclusive no paladar, deglutição, qualidade de vida e provocar disfunção esofágica e disfagia nos pacientes, dentre outras complicações (HUBER & TEREZHALMY, 2003; ROLIM et al., 2011).

Para prevenir ou atenuar a diminuição do fluxo salivar, os pacientes com xerostomia devem evitar agentes com potencial para agravar esta alteração, especialmente o tabaco e o álcool. Recomenda-se a utilização do cloridrato de pilocarpina durante 13 dias, iniciando 1 dia antes do início da radioterapia (ANDREWS et al., 2001; NEVILLE & DAMM, 2015). O paciente deve ser orientado a fazer uso de estimulantes gustativos tais como ácidos cítricos, frutas selecionadas e pastilhas ácidas, porém sua ingestão deve ser controlada afim de evitar a erosão do esmalte dentário. Substitutos salivares ou agentes sistêmicos também são excelentes estimulantes salivares e podem ser outra alternativa para o tratamento da xerostomia (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; NEVILLE & DAMM, 2015).

O paciente com xerostomia deve manter uma ingestão hídrica mínima de 8 a 12 copos por dia, evitar bebidas adoçadas, chicletes e balas com açúcar, evitar café, chás e alimentos muito salgados, não fumar, não ingerir bebida alcoólica, consumir alimentos ricos em ácido ascórbico, ácido málico ou ácido cítrico (ROLIM et al., 2011). Em função dos riscos de infecção a partir da diminuição do fluxo salivar, é indicado o uso de clorexidina gel 2% durante 5 minutos por dia, durante 14 dias, repetindo o protocolo a cada 3 ou 4 meses até o restabelecimento do mesmo (LERMAN et al., 2008; ROLIM et al., 2011). As salivas artificiais são indicadas para hipossalivação por umedecerem a cavidade bucal, manterem o pH entre 6,0 e 7,0 e contribuírem para a remineralização dentária. Sialogogos sistêmicos como a pilocarpina, a urecolina, a cevimelina e outros podem ser prescritos para os casos mais graves de hipossalivação. A posologia da pilocarpina sistêmica segue 5 mg 3 a 4 vezes por dia, via oral, sem exceder a dose máxima diária de 30 mg, iniciando um dia antes do início da radioterapia. Já a urecolina e a cevimelina são administradas por via oral, 3 e 6 vezes por dia durante 2 ou 3 semanas, nas concentrações de 25 e 30 mg, respectivamente. Essa classe de medicamentos de uso tópico não apresenta a mesma eficiência do uso sistêmico (SHIBOSKI et al., 2007). Para uso tópico, as soluções salina 0,9% e de bicarbonato podem ser utilizadas como bochechos em intervalos que variam de 12 segundos a 6 horas. Métodos alternativos como acupuntura e laserterapia de glândulas salivares maiores também são descritos na literatura para o tratamento da hipossalivação (ROLIM et al., 2011).

As papilas gustativas são responsáveis pela percepção do paladar. Em pacientes submetidos a radioterapia, estas sofrem atrofia e comprometem a percepção do paladar e da temperatura do alimento. Esta alteração é chamada de disgeusia e normalmente ocorre entre a segunda e a terceira semanas da radioterapia (JHAM & DA SILVA FREIRE, 2006; ANDREWS et al., 2001; NEVILLE & DAMM, 2015). A perda dos quatro paladares pelo comprometimento das papilas gustativas, por estomatite e pela xerostomia é chamada hipogeusia (ROLIM et al., 2011).

Doses de 10 Gy são suficientes para comprometer o paladar. Inicialmente, a percepção dos sabores ácido e amargo são comprometidos, e posteriormente o doce e o salgado. Estas são condições transitórias e tendem a se reverterem em até 4 meses pós-radioterapia. A suplementação alimentar de zinco e cobre durante o tratamento com radioterapia pode minimizar seu impacto negativo no paladar (VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, 2005; ROLIM et al., 2011).

A disgeusia é uma consequência secundária da xerostomia. Devido ao aumento da viscosidade do fluxo salivar, ocorre a formação de uma barreira física/mecânica de saliva espessa que dificulta a interação entre as papilas e os alimentos, conseqüentemente, o paciente relata a diminuição do paladar. Na maioria dos casos, o restabelecimento parcial do paladar ocorre de 20-60 dias após ao término do tratamento radioterápico; a disgeusia precede os sinais e sintomas clínicos de mucosite (VISSINK et al., 2003). O restabelecimento total das funções gustativas pode ser observado 4 meses após a última sessão de radioterapia (ANDREWS et al., 2001). A utilização de bochechos com água de bicarbonato e a ingestão frequente de líquidos substitutos de saliva, além de cuidados nutricionais, são as medidas adicionais empregadas para o manejo e a prevenção da disgeusia (ANDREWS et al., 2001; NEVILLE & DAMM, 2015).

Cárie por radiação

A cárie por radiação não é um resultado direto da radiação, mas sim uma seqüela da xerostomia. As principais funções da saliva incluem lubrificação, atividade antimicrobiana, limpeza, remineralização dos dentes, tamponamento, função digestiva e manutenção da integridade da mucosa. Com a radiação, todas essas funções são prejudicadas devido à alteração na qualidade e na quantidade de saliva (ROLIM et al., 2011), o que favorece a colonização bucal e dentária por bactérias cariogênicas e conseqüentemente maior risco de desmineralização rápida do esmalte dentário (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; DENG et al., 2015; CAMPOS VELO et al., 2017; KOJIMA et al., 2017).

O tratamento e a prevenção da cárie por radiação consistem na aplicação tópica de flúor gel neutro e bochechos com soluções fluoretadas. O material de eleição utilizado em casos que necessitem de tratamento restaurador é o cimento de ionômero de vidro modificado por resina, uma vez que sua propriedade de liberação e reincorporação de flúor inibe ou pelo menos auxilia no controle do processo cariogênico. Coroas de cobertura total devem ser contra-indicadas pelo risco de infiltração marginal a partir do acúmulo de biofilme na região cervical, que torna essa área mais suscetível tanto à cárie quanto às doenças periodontais. A higiene bucal adequada e o acompanhamento do cirurgião-dentista oportunizam a estes pacientes a chance de reduzir os riscos de lesões de cárie por radiação (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; GUPTA et al., 2015).

Uma vez que a xerostomia, a hipossalivação e a disgeusia se relacionam diretamente com o índice de cárie, as propostas de tratamento para essas condições também se aplicam para a prevenção da cárie por radiação (ROLIM et al., 2011).

Os cuidados para prevenção e controle de lesões de cárie por radiação devem seguir por um mínimo de 12 meses pós-radioterapia. É indicado o uso diário de gel de fluoreto de sódio neutro em moldeiras individuais por 5 a 10 minutos. No caso de solução de fluoreto de sódio, o paciente deve bochechar por 1 minuto, uma ou duas vezes por semana, na concentração de aproximadamente 1% ou 0,05%, respectivamente. Géis de fluoreto de sódio de pH ácido devem ser evitados. O verniz fluoretado também pode ser aplicado nas superfícies dentárias 2 ou 3 vezes por semana em pacientes tratados por radioterapia, especialmente pediátricos (ROLIM et al., 2011).

Mucosite

Mucosite por radiação é caracteriza-se por inflamação, eritema, ulceração da mucosa bucal e aumento da sensibilidade ao calor e às comidas temperadas (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; VIGARIOS et al., 2017).

Pode ser identificada clinicamente 7 dias após o início do tratamento radioterápico ou a partir de uma exposição de 10 a 30 Gy de radiação ionizante, e é possível desaparecer em até 4 semanas após a última sessão de radioterapia (NEVILLE & DAMM, 2015). As ulcerações podem ou não ser acompanhadas de placas pseudomembranosas, onde passam a ser ainda mais dolorosas e causam um grande desconforto (TOLENTINO et al., 2011). É comum que pacientes submetidos à radioterapia apresentem alterações na microbiota da cavidade oral com sobre crescimento de espécies anaeróbicas e fungos (DE SANCTIS et al., 2016; HUPP et al., 2014; MARIA et al., 2017). Muitos pesquisadores acreditam que os microrganismos que colonizam as membranas mucosas associados a presença de próteses mal adaptadas têm grande influência na severidade da mucosite (ANDREWS et al., 2001a, 2001b; HUPP et al., 2014).

O tratamento da mucosite varia de acordo com a severidade das lesões. Inicialmente, deve ser abordada a higiene bucal, a dieta, e o cuidado com agentes químicos como o álcool, presente em enxaguatórios bucais (indicar enxaguatórios bucais sem álcool). O consumo de fumo e álcool elevam o risco de ocorrência da mucosite e podem agravar o quadro clínico. A laserterapia deve ser recomendada por suas propriedades cicatriciais a nível celular e molecular, com estímulo à liberação de fatores de crescimento, angiogênese pela degranulação de mastócitos e proliferação de queratinócitos (ROLIM et al., 2011). Pacientes submetidos à radiação ionizante de aproximadamente 50 Gy devem fazer uso de solução de bicarbonato de sódio e bochechos com benzidamina. Próteses removíveis devem ser imersas em soluções com Clorexidina a 0,2% ou hipoclorito de sódio a 0,5%. Em casos mais graves a mucosite pode ser tratada com morfina sistêmica para controle de dor, bloqueadores de radiação ou tratamento tridimensional. Os bloqueadores de radiação limitam o volume da mucosa que será irradiada, deixando somente o local que precisa da radiação exposto a mesma (TOLENTINO et al., 2001; NEVILLE & DAMM, 2015; MALLICK et al., 2016; CARDONA et al., 2017). Bochechos de clorexidina a 0,12% ou 0,2% ou 100mL de solução de povidine iodado diluído 1:8 podem ser utilizados, duas vezes por dia, como terapia para mucosite, indicados para a prevenção de infecção local. Antimicrobianos de uso tópico e sistêmico também podem ser prescritos para infecções oportunistas, seguindo protocolos estabelecidos para infecções bacterianas, virais e fúngicas (ROLIM et al., 2011; ANDRADE, 1999).

Os anestésicos tópicos também podem ser prescritos no sentido de minimizar os sintomas bucais da mucosite, como por exemplo a benzocaína tópica ou solução, o cloridrato de lidocaína 2% em suspensão ou outros; nos casos de dor intensa, devem ser prescritos analgésicos de uso sistêmico. Corticóides como a prednisona (40 a 80 mg) também podem ser prescritos para uso diário por uma semana. Um protocolo sugerido por Andrade (1999) é a administração de 5 mL de dexametasona solução de 8 em 8 horas durante 7 dias, complementada por bochechos com eritromicina 250 mg/5mL de 8 em 8 horas, de forma alternada com o corticosteroide, também por 7 dias. Caso ocorra uma infecção fúngica oportunista, deve ser prescrito o uso de nistatina em suspensão 4 vezes por dia, bochechando por pelo menos 1 minuto e deglutindo aproximadamente metade da solução apenas, ao final. Também pode ser aplicada a nistatina creme (100.000 unidades por grama) de 3 a 4 vezes por dia, especialmente sob próteses removíveis ou nos ângulos da boca. Em crianças, a nistatina suspensão pode ser utilizada congelando-se um volume de $\frac{1}{2}$ ou $\frac{3}{4}$ de uma colher de sopa, a fim de que os pacientes possam usar como um picolé (ROLIM et al., 2011; ANDRADE, 1999).

Trismo

O trismo por radiação é comum em pacientes com tumores malignos em região retromolar, articulação temporo-mandibular (ATM) e músculos mastigatórios, devido a exposição à radiação. Tal fato deve-se à inflamação do tecido conjuntivo periarticular e dos feixes musculares, levando à degeneração das superfícies articulares ocasionando limitação da abertura bucal e tornando o músculo irradiado um tecido fibrótico (HUPP et al., 2014; HEIJNEN et al., 2016; LOH et al., 2017).

A prevenção do trismo pode ser alcançada pela orientação do paciente sobre exercícios aplicados aos músculos da mastigação, e uso de um dispositivo protético para ganho de amplitude da abertura bucal (DIJKSTRA et al., 2004; TOLENTINO et al., 2011; HUPP et al., 2014). Anti-inflamatórios não esteroidais e relaxantes musculares podem minimizar a dor e a limitação de abertura de boca (ROLIM et al., 2011).

Osteorradionecrose

A osteorradionecrose (ORN) é a complicação mais severa induzida pela radiação ionizante. É uma condição inflamatória que resulta em danos irreversíveis aos osteócitos e ao sistema microvascular, com redução progressiva da microvascularização. O osso afetado pela radiação apresenta um tecido hipóxico e hipocelular com osso necrótico exposto, ulceração, dor, secreção purulenta, edema, trismo, parestesia, fístulas orocutâneas e em alguns casos pode até ocorrer fratura patológica da mandíbula (TOLENTINO et al., 2011; HANLEY & COOPER, 2017).

A ORN é sete vezes mais incidente na mandíbula que na maxila e acomete principalmente pacientes idosos, ocorrendo principalmente nos 3 primeiros anos após o tratamento radioterápico (aproximadamente 74% dos casos). Todos os cuidados com pacientes submetidos à radioterapia devem ser seguidos por pelo menos 24 meses após a última sessão, principalmente pelo risco de osteorradionecrose. Essa patologia acomete principalmente pacientes submetidos a 60 Gy ou mais de radiação ionizante (THORN et al., 2000; BEM-DAVID et al., 2007).

A osteorradionecrose relaciona-se especialmente com uma extração dentária prévia, ou qualquer outro tipo de trauma em que o osso traumatizado pode fraturar e/ou evoluir para necrose devido ao comprometimento de suas funções biológicas (vitalidade) (JCAN DENT ASSOC, 2016). A terapia de oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é empregada como coadjuvante do tratamento conservador e/ou cirúrgico para ORN (RICE et al., 2015; BENNETT et al., 2016; ESPENEL et al., 2016).

A OHB tem a função de oxigenar os tecidos hipóxicos favorecendo a cicatrização do mesmo e pode ser utilizada de duas formas: como tratamento para ORN ou de forma profilática (SULTAN et al., 2017). Para o método profilático, são prescritas sessões diárias de 90 minutos 20 dias antes da cirurgia, e sessões diárias de 90 minutos 10 após a cirurgia. Quando indicada como terapia complementar ao tratamento cirúrgico de ORN, a OHB deve ser realizada em sessões diárias de 90 minutos 30 dias antes da cirurgia, e sessões diárias de 90 minutos 10 após a cirurgia (HUPP et al., 2014; McCAUL, 2014; JCAN DENT ASSOC, 2016). A principal indicação profilática da OHB em odontologia se aplica à necessidade de extração dentária durante ou imediatamente após o término da radioterapia.

A antibioticoterapia deve ser realizada a fim de prevenir ou tratar prováveis infecções na região da osteonecrose. Os antimicrobianos indicados para esse fim são a amoxicilina, o clavulanato e o metronidazol, durante pelo menos 10 dias. A área da lesão deve ser debridada cirurgicamente, acompanhada da antibioticoterapia e da irrigação com clorexidina 0,12%. Caso o paciente faça uso de bisfosfonato, o mesmo deve ser suspenso pelo oncologista (BEM-DAVID et al., 2007; ROLIM et al., 2011).

Também é recomendado evitar procedimentos cirúrgicos, suspender o tabagismo e o etilismo, reforçar o cuidado com a higiene bucal e uma dieta menos cariogênica, e corrigir próteses removíveis mal adaptadas por meio de procedimentos de reembasamento ou mesmo a confecção de uma nova prótese (HUPP et al., 2014; NEVILLE & DAMM, 2015).

Conduta pré-radioterapia do cirurgião-dentista

As complicações provenientes da radioterapia podem ser prevenidas ou atenuadas por meio de uma análise preliminar da situação da saúde bucal do paciente. A equipe odontológica deve se unir a equipe médica antes do início da radioterapia para avaliar a área a ser irradiada e a quantidade de radiação a que o paciente será submetido. Sabendo disso o cirurgião-dentista deverá realizar anamnese, exame radiográfico e exame clínico a fim de avaliar a necessidade de procedimentos odontológicos antes do início da radioterapia. Devemos salientar que, em hipótese alguma a terapia radioterápica de ser adiada, para que não haja piora no estado de saúde do paciente (ANDREWS et al., 2001; JHAM & DA SILVA FREIRE, 2006; TOLENTINO et al., 2011; BEECH et al., 2014; HUPP et al., 2014).

Antes do início da radioterapia devem ser removidos todos os dentes que não sejam passíveis de recuperação ou que possam evoluir como foco de infecção. Dentes com indicação endodôntica devem ser tratados de imediato, a fim de evitar acidentes e complicações do tratamento pela esclerose progressiva do canal. Dentes semi-inclusos devem ser extraídos preventivamente para pericoronarite. Dentes com lesões periapicais ou com doença periodontal avançada (bolsa periodontal maior que 6 mm ou que 4 mm com mobilidade Grau I) também devem ser removidos (FALONI et al., 2005). Cúspides pontiagudas devem ser arredondadas no sentido de evitar eritemas e sua evolução para mucosite; o mesmo princípio relacionado ao trauma físico local deve ser aplicado às próteses removíveis mal adaptadas, com indicação de reembasamento ou substituição, bandas ortodônticas, grampos de próteses parciais removíveis fraturados ou quaisquer outras possibilidades de trauma físico nas superfícies mucosas bucais (ROLIM et al., 2011; MATSUZAKI et al., 2017).

Casos de exodontia, devem ser operados previamente ao início da radioterapia, com um prazo mínimo de 21 dias. A extração durante ou imediatamente após a radioterapia deve ser realizada sob profilaxia da terapia OHB; a OHB beneficia a neovascularização dos tecidos irradiados e hipóxicos. Da re-oxigenação dos tecidos, ocorre o aumento do gradiente de oxigênio no sangue e no tecido favorecendo a cicatrização das feridas e a reparação dos tecidos irradiados. Toda abordagem odontológica do paciente com indicação de radioterapia deve intensificar a instrução de higiene bucal, a orientação nutricional e a importância de consultas de reavaliação periódicas (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011; HUPP et al., 2014).

Conduta do CD durante a terapia radioterápica

A atuação do CD é de extrema importância durante todo o trans-operatório. Ele tem como função aliviar e prevenir as complicações bucais que podem resultar da terapia de radiação ionizante e reforçar para o paciente a importância do cuidado com a higiene bucal. Devem ser utilizadas escovas dentais de cabeça pequena e cerdas macias para que possam acompanhar a anatomia dental e o contorno das fendas gengivais, sem agredir os tecidos periodontais. São indicados dentifrícios fluoretados, embora a utilização de pastas dentais a base de bicarbonato de sódio possa ser utilizada na escovação diária (mínimo de duas vezes e máximo de quatro vezes por dia). É recomendado o uso diário de enxaguatórios bucais de soluções com peróxido de hidrogênio, ou solução com peróxido e água na proporção 1:2 ou 1:4 (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011).

As soluções de bicarbonato têm a propriedade de elevar o pH e a capacidade tampão da saliva. A aplicação de flúor tópico também é recomendada para a prevenção e o controle de lesões de cárie. Bochechos com álcool são contraindicados a fim de manter a integridade das mucosas bucais. A higiene bucal diária deve ser feita ao acordar, após cada refeição e imediatamente antes de dormir com a finalidade de manter a integridade da mucosa bucal e lábios, de prevenir a cárie e doenças periodontais, mas também de avaliar a dor e o desconforto bucais (ANDREWS et al., 2001; TOLENTINO et al., 2011).

Conduta do CD após a terapia radioterápica

A abordagem clínica deve ser a mesma, no entanto são necessárias medidas preventivas antes de iniciar os procedimentos odontológicos. É ideal aguardar no mínimo três meses para a realização de procedimentos não-invasivos e seis meses nos casos de procedimentos invasivos. Exodontias devem ser evitadas pelo risco de osteoradionecrose; alguns autores sugerem o tracionamento ortodôntico para extrusão dentária gradativa e constante, acompanhada de desgaste/ajuste oclusal, com o objetivo de evoluir até a avulsão dentária ou a presença de um periodonto de inserção mínimo que favoreça a remoção minimamente invasiva do remanescente dentário (ANDREWS et al., 2001; OTMANI, 2007).

Reabilitação odontológica do paciente irradiado

A reabilitação bucal de pacientes que receberam radiação ionizante na região de cabeça e pescoço tem sido um dos maiores desafios da odontologia. Cirurgias de instalação de implante dentário podem ser realizadas a partir do sexto mês após o término da radioterapia, no entanto, deve ser realizada sob OHB profilática. Também é fundamental considerar a quantidade de radiação a que o osso foi exposto; estudos relatam que a taxa de insucesso dos implantes está diretamente associada à quantidade de radiação a qual o osso foi exposto. Se o paciente tiver sido exposto a 45-50 Gy é possível planejar a cirurgia de instalação de implantes dentários, apesar de haver riscos e de ser fundamental tomar todos os cuidados previamente descritos no texto. Se a quantidade de radiação ionizante exceder o limite de 50 Gy, é indicada a OHB no pré e no pós-operatório (20 a 30 sessões pré e 10 imediatamente após a realização do procedimento) (TANAKA et al., 2013; HUPP et al., 2014). Os implantes só devem receber carga seis meses após sua instalação. O cuidado com a higiene bucal também se aplica aos implantes dentários devido o risco de mucosite e perimplantite, potencialmente associados com osteonecrose em pacientes submetidos à radioterapia (TANAKA et al., 2013; HUPP et al., 2014).

CONCLUSÃO

A radioterapia para tratamento de tumores malignos de cabeça e pescoço pode resultar em complicações bucais de maior ou menor gravidade e morbidade, oferece sérios riscos à saúde e à qualidade de vida dos pacientes, e exige conhecimento e cuidados especiais por parte do cirurgião-dentista mesmo antes do início do tratamento. A abordagem clínica e o acompanhamento periódico, com base em protocolos de atendimento previamente descritos na literatura, oferecem maior segurança e chance de sucesso tanto para a prevenção quanto para o tratamento das patologias bucais resultantes da radiação ionizante. O presente levantamento bibliográfico contempla as principais complicações e alguns protocolos de atendimento odontológico adequados às diferentes fases do tratamento radioterápico. Um paciente com indicação, em tratamento ou exposto à radioterapia nos últimos 3 anos demanda planejamento e tratamento odontológicos específicos, com ênfase na prevenção, principalmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, R. A.; MORAIS, V. L. L.; SOBRAL, A. P. V. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos – revisão da literatura. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 36, p. 275-280, 2007.
- ANDRADE, E. D. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. 3 ed. São Paulo, SP: Artes Médicas, 1999.
- ANDREWS, N.; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Australian Dental Journal*, v. 46, n. 2, p. 88-94, 2001.
- ANDREWS, N.; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Australian Dental Journal*, v. 46, n. 3, p. 174-182, 2001.
- BEECH, N.; ROBINSON, S.; PORCEDDU, S., et al. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal*, v. 59, n. 1, p. 20-28, 2014.
- BEN-DAVID, M. A.; DIAMANTE, M.; RADAWSKI, J. D., et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology*, v. 68, p. 396-402, 2007.
- BEN-DAVID, M. A.; DIAMANTE, M.; RADAWSKI, J. D., et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, v. 68, p. 396-402, 2007.
- BENNETT, M. H.; FELDMEIER, J.; HAMPSON, N. B., et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2016.
- BUENO, A. C.; FERREIRA, R. C.; BARBOSA, F. I., et al. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*, v. 21, n. 4, p. 969-975, 2013.
- CAMPOS VELO, M. M. A.; FARHA, A. L. H.; SANTOS, P. S. DA S., et al. Gamma radiation increases the risk of radiation-related root dental caries. *Oral Oncology*, v. 22, S1368-8375, n. 17, p. 30159-30168, 2017.
- CAPARROTTI, F.; HUANG, S. H.; LU, L., et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*, v. 13, 2017.
- CARDONA, A.; BALOUCH, A.; ABDUL, M. M., et al. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2017.
- CHOUINARD, A. F.; GIASSON, L.; FORTIN, M. Hyperbaric oxygen therapy for head and neck irradiated patients with special attention to oral and maxillofacial treatments. *Journal Canadian Dental Association*, v. 82, n. g24, p. 1-5, 2016.
- DE SANCTIS, V.; BOSSI, P.; SANGUINETI, G., et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 100, p. 147-166, 2016.
- DENG, J.; JACKSON, L.; EPSTEIN, J. B., et al. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, v. 51, n. 9, p. 824-831, 2015.
- DIB, L. L.; GONÇALVES, R. C. C.; KOWALSKI, L. P., et al. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, v. 54, p. 391-396, 2000.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DIJKSTRA, P. U; KALK, W. W; ROODENBURG, J. L. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncology*, v. 40, n. 9, p. 879-889, 2004.
- EPSTEIN, J. B.; ROBERTSON, M.; EMERTON, S., et al. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head & Neck*, v. 23, p. 389-398, 2001.
- ESPENEL, S.; RAFFOUX, C.; VALLARD, A., et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy: From myth to reality. *Cancer Radiotherapy*, v. 20, n. 5, p. 416-421, 2016.
- FALONI, A. P. S.; LORENZON, A. P.; MARGONAR, R., et al. Importância dos procedimentos periodontais prévios à radioterapia em região de cabeça e pescoço. *Revista Internacional de Periodontia Clínica*, v. 2, p. 93-99, 2005.
- GRIMALDI, N.; SARMENTO, V.; PROVEDEL, L., et al. Conduta do cirurgião dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 51, n. 4, p. 319-324, 2005.
- GUPTA, N.; PAL, M.; RAWAT, S., et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, v. 6, n. 2, p. 160-166, 2015.
- HANLEY, M.; COOPER, J. Osteorradionecrosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017.
- HEIJNEN, B. J.; SPEYER, R.; KERTSCHER, B., et al. Dysphagia, Speech, Voice, and Trismus following Radiotherapy and/or Chemotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma: Review of the Literature. *BioMed Research International*, 2016.
- HUBER, M. A.; TEREZHALMY, G. T. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence International*, v. 34, p. 693-717, 2003.
- HUPP, J. R.; TUCKER, M. R.; ELLIS III, E. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. 6th ed. Amsterdã: Elsevier, 2014.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. (Virtual Book, 2015) Estimativa de incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.com.br>, Acessado: 25/11/2016.
- JHAM, B. C.; DA SILVA FREIRE, A. R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.
- JHAM, C. B.; FREIRE, A. R. S. Complicações bucais de radioterapia em cabeça e pescoço. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*, v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.
- KOJIMA, Y.; YANAMOTO, S.; UMEDA, M., et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, v. 4, S2212-4403, n. 17, 2017.
- LERMAN, M. A.; LAUDENBACH, J.; MARTY, F. M., et al. Management of oral infections in cancer patients. *Dental Clinics of North America*, v. 52, p. 129-153, 2008.
- LINDHE, J.; LANG, N. P. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6th ed. Nova Jersey: Wiley Blackwell, 2015.
- LOH, S. Y.; MCLEOD, R. W. J.; ELHASSAN, H. A. Trismus following different treatment modalities for head and neck cancer: a systematic review of subjective measures. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 274, n. 7, p. 2695-2707, 2017.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MALLICK, S.; BENSON, R.; RATH, G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 273, n. 9, p. 2285-2293, 2016.
- MARIA, O. M.; ELIOPOULOS, N.; MUANZA, T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology*, v. 22, n. 7, p. 89, 2017.
- MATSUZAKI, H.; TANAKA-MATSUZAKI, K.; MIYAZAKI, F., et al. The role of dentistry other than oral care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese Dental Science Review*, v. 53, n. 2, p. 46-52, 2017.
- MCCAUL, J. A. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, v. 26, n. 2, p. 247-252, 2014.
- MERCADANTE, V.; AL HAMAD, A.; LODI, G., et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, v. 66, p. 64-74, 2017.
- NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Amsterdã: Elsevier, 2015.
- OTMANI, N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *Journal Canadian Dental Association*, v. 73, n. 3, p. 257-261, 2007.
- PAIVA, M. D. E. B.; BIASE, R. C. C. G.; MORAES, J. J. C., et al. Complicações Orais Decorrente da Terapia Antineoplásicas. *Arquivos em odontologia*, v. 46, n. 1, p. 48-55, 2010.
- REID, P. A.; WILSON, P.; LI, Y., et al. Current understanding of cancer stem cells: Review of their radiobiology and role in head and neck cancers. *Head & Neck*, 2017.
- RICE, N.; POLYZOIS, I.; EKANAYAKE, K., et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. *Surgeon*, v. 13, n. 2, p.101-109, 2015.
- SAWADA, N. O.; DIAS, A. M.; ZAGO, M. M. F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 52, n. 4, p. 323-329, 2006.
- SCHIFF, A. B. *Overview of Head and Neck Tumors*. Virtual Book, 2016. Disponível em: <<http://www.merckmanuals.com.br>>. Acessado em: 13\03\2017.
- SHIBOSKI, C. H.; HODGSON, T. A.; SHIP, J. A., et al. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 103, Supply, p. S66.e1-19, 2007.
- SILVERMAN JR., S. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 88, p. 122-126, 1999.
- SKIBA-TATARSKA, M.; KUSA-PODKAŁSKA, M.; SURTEL, A., et al. The side-effects of head and neck tumors radiotherapy. *Polski Merkuriusz Lekarski*, v. 41, n. 241, p. 47-49, 2016.
- SULTAN, A.; HANNA, G. J.; MARGALIT, D. N., et al. The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *Oncologist*, v. 22, n. 3, p. 343-350, 2017.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TANAKA, T. I.; CHAN, H.L.; TINDLE, D. I., et al. Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Prosthodontics*, v. 22, n. 6, p. 432-438, 2013.

THORN, J. J.; HANSEN, H. S.; SPECHT, L., et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 58, p. 1088-1093, 2000.

TOLENTINO, E. S.; CENTURION, B. S.; FERREIRA, L. H. C., et al. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of Applied Oral Science*, v. 19, n. 5, p. 448-454, 2011.

VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M. A. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 9, Supply 2, p. S74-83, 2005.

VIGARIOS, E.; EPSTEIN, J. B.; SIBAUD, V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*, v. 25, n. 5, p. 1713-1739, 2017.

VISSINK, A.; JANSMA, J.; SPIJKERVET, F. K., et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v. 14, p. 199-212, 2003.

VISSINK, A.; JANSMA, J.; SPIJKERVET, F. K., et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v. 14, p. 199-212, 2003.



www.saojose.br | (21) 3107-8600

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro