

**U. PORTO**



**FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**MONOGRAFIA DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**COMPLICAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA –  
IMPLICAÇÕES NA QUALIDADE DE VIDA**

Ana Sofia de Sousa Moreira

**Porto, 2016**

**U. PORTO**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MONOGRAFIA DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**COMPLICAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA –  
IMPLICAÇÕES NA QUALIDADE DE VIDA**

Ana Sofia de Sousa Moreira

Contato telefónico: 916176122

Endereço eletrónico: sofia\_moreira93@hotmail.com ou mimd12093@fmd.up.pt

**Orientador:**

Nome: Pedro de Sousa Gomes

Grau académico: Professor Auxiliar

Título Profissional: Médico Dentista

Instituição a que está vinculado: FMDUP

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Pedro Gomes, pelo apoio e tempo despendido para a elaboração deste projeto.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e incentivo constante ao longo de toda esta etapa.

Ao Duarte, o meu irmão do coração, pela alegria contagiante.

À minha restante família, que estiveram presentes em todos os momentos.

Aos meus amigos, a minha segunda família, que fizeram com que toda esta caminhada se torna-se mais fácil.

<b>Índice</b>	
Resumo .....	1
Palavras-chave .....	1
Abstract.....	2
Key-words .....	2
Introdução.....	3
Material e Métodos.....	6
Desenvolvimento .....	7
1. Avaliação Pré-tratamento .....	7
2. Complicações Orais.....	11
2.1. Mucosite Oral.....	11
2.2. Infecções Secundárias.....	13
2.3. Hemorragias Intra-Orais.....	14
2.4. Xerostomia .....	15
2.5. Disgeusia .....	17
2.6. Disfagia .....	19
2.7. Osteorradiocrose.....	21
2.8. Trismos.....	22
2.9. Cáries Dentárias .....	23
2.10. Periodontite.....	23
2.11. Dor orofacial.....	24
2.12. Distúrbios craniofaciais .....	25
3. Abordagem terapêutica das complicações orais.....	26
3.1. Mucosite Oral.....	26
3.2. Infecções Secundárias .....	27
3.3. Hemorragias Intra-Orais.....	28
3.4. Xerostomia .....	28
3.5. Disgeusia .....	30
3.6. Disfagia .....	31
3.7. Osteorradiocrose.....	31
3.8. Trismos.....	33
3.9. Cáries Dentárias .....	33
3.10. Periodontite.....	34
3.11. Dor orofacial.....	34

Conclusão .....	35
Referências Bibliográficas.....	36

## **Resumo**

Os pacientes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço e a quimioterapia podem desenvolver complicações orais que põem em causa a sua qualidade de vida. Desta forma, torna-se imperativo a todos os profissionais de saúde, incluindo os médicos dentistas, a realização de uma avaliação minuciosa da saúde oral antes, durante e após o tratamento radioterápico ou quimioterápico, por forma a prevenir e/ou minimizar a gravidade das complicações orais decorrentes, visando a melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Neste contexto, este trabalho tem como o objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre as complicações orais mais prevalentes na abordagem terapêutica do paciente oncológico, avaliando a influência na sua qualidade de vida, e procurando detalhar a abordagem terapêutica adequada para cada complicação.

## **Palavras-chave**

Quimioterapia, radioterapia, abordagem terapêutica, complicações orais, qualidade de vida

## **Abstract**

Patients undergoing head and neck radiotherapy and chemotherapy can develop oral complications that undermine their quality of life. Thus, it becomes imperative for all health professionals, including dental professionals, to conduct a thorough assessment of oral health before, during and after radiotherapy or chemotherapy, in order to prevent and/or minimize the severity of oral complications for the improvement of the quality of life of these patients.

In this context, the goal of this study is to conduct a literature review on the most prevalent oral complications in the therapeutic approach to cancer patients, assessing the impact on their quality of life and seeking to detail the appropriate therapeutic approach for each complication.

## **Key-words**

Chemotherapy, radiotherapy, dental management, oral complications, quality of life

## Introdução

As estatísticas mostram, segundo Wong<sup>(1)</sup>, que a taxa de sobrevivência ao cancro tem aumentado nas últimas décadas. Desta forma, a qualidade de vida destes pacientes torna-se um fator imperativo a ter em consideração, sendo a saúde oral parte integradora desta avaliação.

Atualmente, os tratamentos mais comuns incluem a cirurgia ressetiva, a quimioterapia, a radioterapia e os transplantes de células estaminais<sup>(2-5)</sup>. As complicações orais resultantes deste tipo de terapias são muitas vezes desvalorizadas, ficando a sua abordagem para segundo plano e afetando a qualidade de vida dos doentes em tratamento<sup>(1,6)</sup>.

A quimioterapia e radioterapia provocam alterações celulares nos tecidos da cavidade oral que surgem durante ou após o tratamento, podendo estas ser agudas ou crónicas<sup>(2, 7)</sup>. As complicações orais agudas resultantes da toxicidade direta do tratamento, normalmente, têm uma duração concordante com o período do mesmo, resolvendo-se gradualmente em algumas semanas após o término do tratamento. Já as complicações crónicas, não se resolvem com a supressão da abordagem terapêutica<sup>(8-10)</sup>. É necessário ter em consideração que em pacientes que apresentem uma saúde oral negligente, com um estado periodontal e dentário com alterações patológicas, estas terapias anticancerígenas exercem um efeito negativo adicional<sup>(4, 11)</sup>, apresentando, assim, uma probabilidade maior de se desenvolverem complicações mais severas<sup>(1)</sup>, sendo por isso necessário, uma avaliação e preparação do paciente antes do início do tratamento radioterápico ou quimioterápico<sup>(1, 12, 13)</sup>.

A quimioterapia envolve o uso de agentes citoestáticos e citotóxicos, de forma a prevenir a rápida divisão e/ou destruir as células malignas<sup>(1, 3)</sup>. Apesar dos avanços, continua a ser um dos tratamentos mais usados<sup>(14)</sup>, sendo administrada em ciclos – períodos de tratamento intenso, intercalados por períodos de recuperação<sup>(15)</sup>. Alguns dos fármacos mais comuns são: 5-fluorouracil, cisplatina, metotrexato e bleomicina<sup>(1, 8, 16)</sup>. Apesar desta terapia apresentar, idealmente, uma toxicidade seletiva, esta situação ainda não se verifica completamente, comprometendo a viabilidade das células normais do epitélio oral, de *turnover* elevado<sup>(5, 14, 17, 18)</sup>. Algumas das complicações mais comuns decorrentes desta abordagem são a mucosite, dor, infeções secundárias, hemorragia, xerostomia e neurotoxicidade<sup>(1, 5, 17)</sup>, sendo que podem conduzir a um desconforto para o paciente, com consequente défice nutricional, alteração do curso do tratamento e propagação sistémica de infeções orais<sup>(3, 17)</sup>.

A radioterapia, através da administração de uma dose de radiação ionizada direcionada a um tumor, leva à necrose celular e danos microvasculares<sup>(1, 12, 19, 20)</sup>. A ação da radiação pode ser



direta (clivagem das moléculas de ADN, interferindo com o processo de replicação) ou indireta (dissociação da H<sub>2</sub>O presente nos tecidos, formando-se OH que reage com o ADN, interferindo com o processo de replicação)<sup>(19, 21, 22)</sup>. O objetivo deste tipo de terapia é providenciar uma dose letal para as células alteradas com o mínimo de efeitos adversos para os tecidos circundantes<sup>(1)</sup>. A dose administrada depende de vários fatores (tipo e localização do tumor, sensibilidade dos tecidos circundantes e se esta é a única forma de tratamento) mas, nos casos dos câncros da cabeça e pescoço, usualmente a dose total mais frequente é de 64-70 Gy, sendo esta dividida em frações de 2 Gy, administradas uma vez por dia, durante cinco dias por semana, num total de cinco a sete semanas<sup>(15, 23-25)</sup>. Neste tipo de terapia, as complicações tendem a ser mais severas e, muito frequentemente, levam a alterações tecidulares permanentes<sup>(8, 9, 26)</sup>. A radioterapia desempenha um papel fundamental em muitos câncros da cabeça e pescoço levando, então, a consequências em locais como as glândulas salivares, mucosa oral, músculos e ossos maxilares<sup>(19, 27, 28)</sup>. É facto de que 90% a 100% dos pacientes que estão sujeitos a este tipo de terapia apresentam complicações<sup>(1, 28)</sup>.

Nesta monografia focar-nos-emos nas complicações orais consequentes da quimioterapia para qualquer situação maligna, e radioterapia da cabeça e pescoço, que afetam a qualidade de vida dos doentes tratados. Estas complicações podem originar consequências que não permitam a continuação do tratamento, afetando funções básicas como o ato de comer, beber e falar<sup>(13, 29)</sup>. Além disso, estas complicações orais podem conduzir a infeções sistémicas graves<sup>(13)</sup>. Desta forma, torna-se imperativo a todos os profissionais de saúde, incluindo os médicos dentistas, a realização de uma avaliação minuciosa da saúde oral antes, durante e após o tratamento para que assim seja possível avaliar o impacto das intervenções médico-dentárias e estabelecer protocolos com o objetivo de prevenir e reduzir a gravidade das complicações orais, melhorando a qualidade de vida destes pacientes<sup>(12, 30-32)</sup>.

Qualidade de vida é definida como um conceito dinâmico e multifatorial<sup>(33, 34)</sup> que inclui aspetos como a capacidade física, cognitiva, emocional e social e o bem-estar<sup>(33, 35)</sup>. É um fator importante na medição do estado da saúde através da resposta psicossocial a limitações, e da avaliação de sintomas e funções<sup>(36, 37)</sup>. Para estes pacientes, a qualidade de vida é uma das suas maiores preocupações<sup>(33)</sup>, sendo um fator chave a ter em consideração na área da saúde<sup>(20, 38)</sup>. Todas estas complicações orais podem acarretar uma diminuição da qualidade de vida destes pacientes, afetando também as suas famílias<sup>(29, 39)</sup>.

Neste contexto, este trabalho tem como o objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre as complicações orais mais prevalentes na abordagem terapêutica do paciente

oncológico, avaliando a influência na sua qualidade de vida, e procurando detalhar a abordagem terapêutica adequada para cada complicação.

## Material e Métodos

De forma a elaborarmos este trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica exaustiva, nos últimos 10 anos, em revistas e bases de dados acreditadas (e.g.: MEDLINE/PUBMED, SCOPUS, COCHRANE), bem como nos arquivos da biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Foram usados os termos de pesquisa correspondentes às palavras-chave com as seguintes diferentes associações: “radiotherapy and dental management”; “radiotherapy and oral complications”; “chemotherapy and dental management”; “chemotherapy and oral complications”; “quality of life and oral complications and radiotherapy” e “quality of life and oral complications and chemotherapy”. Destas associações e segundo os fatores de inclusão foram encontrados 1941 artigos. Foram selecionados 114 artigos, segundo os fatores de exclusão.

<b>Fatores de Inclusão</b>	<b>Fatores de exclusão</b>
Casos clínicos, revisões, revisões sistemáticas	Título e resumo sem interesse
Texto integral de livre acesso	Editoriais, cartas ao editor
Inglês	Artigos repetidos
Publicação nos últimos 10 anos	
Ensaio em humanos	

## Desenvolvimento

### 1. Avaliação Pré-tratamento

Antes de iniciar qualquer terapia contra o cancro, uma avaliação da saúde oral dos pacientes deve ser realizada de forma a cumprir os seguintes objetivos:

- Prevenção da infeção, eliminando qualquer patologia existente na cavidade oral que possa agravar com o tratamento<sup>(12, 15, 29)</sup>;
- Manutenção das funções orais, promovendo uma dieta e hidratação adequada e a capacidade de falar<sup>(29)</sup>;
- Estabelecimento de um quadro clínico oral que servirá de comparação para possíveis consequências após os tratamentos de quimioterapia e radioterapia<sup>(12)</sup>;
- Detecção de metástases<sup>(12)</sup>;
- Diminuição do desconforto e dor durante o tratamento<sup>(12, 29)</sup>.

Esta avaliação deve incluir um exame clínico, radiográfico e sanguíneo<sup>(12, 26, 40)</sup>. O exame clínico deve ser realizado com uma análise rigorosa de todas as estruturas da cavidade oral, incluindo zonas dentadas e desdentadas, periodonto, língua e mucosas, na procura de qualquer tipo de infeção, lesão ou irritação que possa existir e que necessita de ser tratada<sup>(12, 26, 29)</sup>. No exame radiográfico, uma ortopantomografia pode ser suficiente, contudo radiografias periapicais e *bitewings* podem ser necessárias para complementar a informação acerca do estado dentário e ósseo<sup>(12, 15, 41)</sup>.

Com os resultados do hemograma, devemos ter em conta as considerações presentes na tabela I.

Recomendações baseadas nos valores do hemograma		
<b>Plaquetas</b>	Mais de 50000 células/mm <sup>3</sup> de sangue	Os tratamentos de rotina podem ser realizados
	Menos de 50000 células/mm <sup>3</sup> de sangue	Os tratamentos de rotina não devem ser realizados Em casos de urgência consultar o oncologista. Para procedimentos mais invasivos, como extrações dentárias, a administração de plaquetas pode ser necessária.
<b>Granulócitos</b>	Mais de 2000 células/mm <sup>3</sup> de sangue	Os tratamentos de rotina podem ser realizados
	Menos de 2000 células/mm <sup>3</sup> de sangue	Os tratamentos de rotina não devem ser realizados Em casos de urgência consultar o oncologista. Profilaxia antimicrobiana pode ser necessária, contudo esta deve ser específica para o paciente em causa.

Tabela I: Recomendações baseadas nos valores do hemograma<sup>(12, 15, 41)</sup>.

Neste tipo de pacientes existem tratamentos que podem ser prioritários em relação a outros. Ou seja, tratamentos de infeções, irritações, doença periodontal e extrações devem ser realizados antes de procedimentos relacionados com abordagens de dentisteria restauradora ou endodontias<sup>(12, 42)</sup>. Poderão ser realizadas restaurações temporárias, sendo os restantes tratamentos adiados se o tempo para a realização do tratamento oncológico for limitado<sup>(12)</sup>.

Relativamente às extrações dentárias deverão ser seguidas as linhas orientadoras apresentadas na tabela II.

<b>Linhas orientadoras para a realização de extrações dentárias em pacientes que vão receber radioterapia ou quimioterapia</b>		
<b>Indicações</b>	Dente(s) com bolsas periodontais iguais ou superiores a 6mm, com mobilidade excessiva e exsudado purulento	
	Inflamação periapical	
	Dente(s) fraturados, não-restauráveis, não-funcionais ou parcialmente erupcionados	
	Dente(s) associados a doença óssea maligna, infecciosa ou inflamatória (por exemplo, pericoronarite)	
	Em crianças sujeitas a quimioterapia: dente(s) decíduo(s) com mobilidade ou que se espera(m) ser perdido(s)	
<b>Períodos de tempo</b>	<u>Radioterapia</u>	Pelo menos 2 semanas antes da abordagem (idealmente: 3 semanas)
	<u>Quimioterapia</u>	Maxila: pelo menos 5 dias antes
		Mandíbula: pelo menos 7 dias antes
<b>Recomendações cirúrgicas</b>	Eliminar espículas ósseas	
	Promover a cicatrização de primeira intenção	
	Evitar a utilização de agentes hemostáticos, como as esponjas de fibrina que são locais que podem promover o crescimento microbiano	
	Extrações com o mínimo trauma	

Tabela II: Linhas orientadoras para a realização de extrações dentárias em pacientes que vão receber radioterapia ou quimioterapia<sup>(12, 16, 41)</sup>.

Quanto aos tratamentos endodônticos, a abordagem dos dentes assintomáticos, mesmo com lesão periapical devem ser adiados<sup>(12)</sup>. Já dentes sintomáticos não-vitais devem ser desvitalizados pelo menos 1 semana antes do início da radioterapia à cabeça e pescoço e quimioterapia<sup>(12, 15)</sup>.

Relativamente aos indivíduos portadores de próteses removíveis, estas devem ser retiradas durante o tempo de tratamento<sup>(12, 26, 41)</sup>. Pacientes sujeitos a radioterapia, após o término do tratamento, devem evitar usar a prótese por um período de 6 meses, de forma a prevenir algum trauma na mucosa que possa levar a ulceração e possível necrose do osso subjacente<sup>(12)</sup>.

Em suma, o pré-tratamento deverá incluir instruções e motivação para a higiene oral, alimentação não-cariogénica e adequada às capacidades mastigatórias, remoção de tártaro e cálculos, profilaxia e tratamento com fluor e eliminação de todas as fontes de infeção, irritação e trauma. O paciente, também deve ser informado das possíveis complicações orais que podem surgir e de que forma é que estas podem influenciar a sua qualidade de vida.

## **2. Complicações Orais**

### **2.1. Mucosite Oral**

A mucosite oral é um processo inflamatório e ulcerativo da cavidade oral, consequente da quimioterapia e/ou radioterapia<sup>(24, 43-45)</sup>.

Os locais mais comuns para o seu aparecimento são, normalmente, a mucosa jugal e labial, pavimento da boca, superfície ventral da língua e palato mole<sup>(5, 45, 46)</sup>, caracterizando-se inicialmente por uma sensação de formigamento e ardência<sup>(1, 9, 47)</sup>, que depois se transforma num eritema e edema que, por conseguinte, ulcera e forma uma pseudomembrana de fibrina, levando a dor, perda de sabor, dificuldades em se alimentar, deglutir e falar, tendo um impacto significativo na qualidade de vida<sup>(12, 18, 24, 45)</sup>. As lesões, inicialmente separadas, associam-se formando úlceras maiores e profundas<sup>(42)</sup>. Desta forma, a classificação da mucosite oral, segundo a Organização Mundial de Saúde, pode ser categorizada em 5 graus<sup>(48)</sup>, nomeadamente:

Grau 0 – ausência da patologia;

Grau 1 – úlcera não sintomática, eritema ou leve sensibilidade;

Grau 2 – eritema doloroso ou úlceras que não interferem a capacidade de alimentação;

Grau 3 – úlceras que implicam que o paciente só efetue uma dieta líquida;

Grau 4 – sintomatologia severa que implica a utilização de um tudo de alimentação.

Além disso, pode existir comprometimento das barreiras de proteção imunológica, relativamente à entrada de microrganismos da cavidade oral para a corrente sanguínea, sendo estes possivelmente causadores de bacteriemia e sepsis<sup>(23, 25, 42, 49)</sup>.

Podemos dividir o desenvolvimento da mucosite em 4 fases<sup>(3, 5, 14, 42)</sup>:

- 1- Inflamatória/Vascular: citocinas levam a danos nos tecidos e iniciam a resposta imunológica;
- 2- Epitelial: os agentes quimio/radioterápicos diminuem a renovação celular causando atrofia e ulcerações;
- 3- Ulcerativa (7-10 após o início do tratamento): rutura do epitélio com o aparecimento de úlceras dolorosas e colonização bacteriana;
- 4- Cicatrização: renovação do epitélio.



Afeta entre 40% a 99% dos pacientes sujeitos a uma dose convencional de quimioterapia<sup>(1, 6, 50, 51)</sup>, sendo muitas vezes um fator delimitador da dose e duração da quimioterapia, influenciando o objetivo do tratamento<sup>(5, 40, 51, 52)</sup>. Na quimioterapia surge, usualmente, 7-10 dias após o início<sup>(1, 4, 8, 53)</sup> e resolve-se entre 1-3 semanas após o termo do tratamento<sup>(6, 42, 52, 53)</sup>. Os fármacos usados na quimioterapia podem exercer um efeito citotóxico direto ou indireto<sup>(3, 18, 54, 55)</sup>. Direto quando interferem com o ADN, ARN ou proteínas das células que têm um elevado *turnover*, neste caso as células do epitélio oral, levando à sua morte<sup>(3, 42, 49, 56)</sup>. Indireto, devido ao facto de, com a administração da quimioterapia, ocorrer uma imunossupressão, ficando o epitélio mais propício a ulcerações<sup>(3, 18, 50)</sup>.

Já na radioterapia surge 2-3 semanas após o seu início<sup>(6, 8, 9)</sup> entre 30 a 100% dos pacientes<sup>(6, 49)</sup>. As lesões, após o fim do tratamento, normalmente, resolvem passadas 2-3 semanas<sup>(5, 46)</sup>. Mas, segundo, outros autores, resolvem entre 4-6 semanas, podendo desenvolver em alguns casos cicatrizes<sup>(1, 6, 8)</sup>. Doses de 10-20Gy podem causar mucosite, mas modificações significativas acontecem após doses cumulativas acima dos 30 Gy<sup>(8)</sup>. A radiação pode, tal como na quimioterapia, exercer uma ação direta ou indireta<sup>(19, 21, 46, 54)</sup>. Direta pela clivagem do ADN e indireta pela dissociação das moléculas da água, libertando o radical OH<sup>(6, 19, 21, 46)</sup>. Desta forma, ocorre a morte das células basais do epitélio<sup>(5, 13, 28, 56)</sup> e diminuição da capacidade de renovação celular<sup>(3, 5, 27, 28)</sup>.

A grande diversidade de resultados obtidos para a prevalência da mucosite, decorrente de radioterapia ou quimioterapia, pode dever-se às diferentes localizações dos tumores, protocolos terapêuticos aplicados e critérios de avaliação de cada estudo<sup>(49)</sup>.

A severidade é determinada pelo tipo de radiação, pelo volume de tecido irradiado, pela dose diária, pela dose acumulada e pelo tipo, duração e dose do medicamento utilizado<sup>(18, 44, 52)</sup>, bem como por fatores extrínsecos, como o abuso do álcool, tabaco e má higiene oral<sup>(42)</sup>.

Tal como na quimioterapia, a severidade dos sintomas pode delimitar a quantidade de radioterapia que o paciente pode receber e, desta forma, alterar a eficácia do tratamento<sup>(42, 45, 51, 57)</sup>. Importa ressaltar que com o decorrer da abordagem terapêutica ocorre um aumento da produção de células epiteliais resistentes, sendo este, contudo, insuficiente para contrariar o efeito da radiação, continuando a verificar-se o aparecimento de ulcerações, com consequente impacto no estado nutricional que, por sua vez, interfere com a capacidade de renovação celular<sup>(46)</sup>.

Com a radioterapia, a mucosite resulta do contacto direto da radiação com o epitélio, já na quimioterapia o desenvolvimento desta condição depende da idade do paciente, grau de

toxicidade do agente quimioterápico, alguma condição oral pré-existente<sup>(14, 49, 55, 57)</sup>, estado nutricional e função renal e hepática do paciente<sup>(14)</sup>. Os jovens apresentam um índice mitótico mais elevado, logo são mais suscetíveis ao desenvolvimento de mucosite, comparativamente a indivíduos mais idosos<sup>(12, 30)</sup>. Por outro lado, a recuperação desta complicação ocorre de forma mais adequada por possuírem níveis superiores de fatores de crescimento<sup>(8, 12, 30)</sup>.

A mucosite é considerada por alguns pacientes como a complicação mais debilitante resultante dos tratamentos oncológicos, sendo o principal sintoma a dor intensa e o desconforto, que influenciam a capacidade de fala, de ingestão de alimentos, e de higienização<sup>(42, 44, 52, 58)</sup>, afetando negativamente a sua qualidade de vida<sup>(5, 14, 46, 51)</sup> e a dos seus familiares mais próximos<sup>(5)</sup>. Nos casos mais graves, o estado nutricional é de tal forma afetado que se torna necessária a hospitalização e a colocação de uma sonda para a alimentação<sup>(5, 42, 44)</sup>.

## **2.2. Infecções Secundárias**

Durante a quimioterapia e radioterapia os pacientes ficam sujeitos a um risco aumentado de infecções oportunistas devido ao estado de imunossupressão e diminuição do fluxo salivar, associado a alterações na composição da saliva<sup>(12, 29, 59)</sup>. Por exemplo, a radioterapia sobre as glândulas salivares pode levar a uma alteração do pH salivar, permitindo o aparecimento de infecções fúngicas e bacterianas<sup>(26, 60)</sup>. Importa ressaltar que as infecções orais de pacientes sujeitos a quimioterapia representam 25-50% do total de infecções verificadas nestes pacientes<sup>(1)</sup>. As áreas mais suscetíveis são as estruturas dos dentes, gengiva, glândulas salivares e mucosa<sup>(1)</sup>.

A infecção oportunista mais comum é provocada pelo fungo *Candida albicans*<sup>(6, 12, 14, 59)</sup>. Está presente em 7,5% dos pacientes antes do tratamento, 40% durante o tratamento e 30% depois do tratamento, seja este de quimioterapia ou radioterapia<sup>(1, 59)</sup>. Já segundo Jham *et al.*, durante a radioterapia, a prevalência desta infecção aumenta de 43% para 62%, chegando aos 73% no período pós-radioterapia<sup>(19)</sup>. Para Lalla *et al.*, a prevalência da infecção durante a radioterapia e quimioterapia é semelhante, sendo de aproximadamente de 38 %<sup>(59)</sup>. Para além dos fatores acima referidos, a prescrição de antibióticos é comum nestes pacientes, influenciando a microbiota oral e favorecendo a infecção fúngica<sup>(29, 56)</sup>. As formas mais comuns de apresentação são a candidíase pseudomembranosa e a eritematosa<sup>(8, 12, 14, 59)</sup>. A primeira manifesta-se através de placas brancas no dorso da língua na forma de pseudomembrana, removível através de raspagem, ficando o fundo eritematoso, com ou sem hemorragia<sup>(1, 8, 12, 59)</sup>. A segunda apresenta-se como uma mancha vermelha plana no palato ou na face dorsal da língua, sendo que neste

último local pode levar a despilação associada a uma sensação de ardor<sup>(1, 8, 12, 59)</sup>. Estas infecções fúngicas podem produzir dor, ardor, alteração do sabor e intolerância a determinados alimentos como os citrinos e alimentos picantes<sup>(8, 12, 56)</sup>. Podem também exacerbar os sintomas da mucosite<sup>(26)</sup>. Todos estes sintomas afetam negativamente a qualidade de vida destes pacientes, podendo influenciar a sua capacidade nutricional<sup>(59)</sup>.

Infeções virais, devido à imunossupressão, também são frequentes em pacientes sujeitos a quimioterapia, sendo menos frequentes nos casos de radioterapia<sup>(1, 6, 12)</sup>. Os vírus mais comuns são o Herpes Simplex Vírus (HSV), Varicela Zoster Vírus (VZV) e Citomegalovírus (CMV)<sup>(1, 6)</sup>. Infecções provocadas por HSV, afetam cerca de 48% de pacientes sujeitos a quimioterapia<sup>(1)</sup>. Surgem, usualmente, 7-14 dias após o início da quimioterapia e resolvem-se em 2 semanas<sup>(1, 8)</sup>, caracterizando-se por pequenas vesículas nos lábios e mucosa queratinizada, que posteriormente se transformam em úlceras dolorosas e mais prolongadas no tempo, comparativamente aos pacientes imunocompetentes<sup>(1, 8, 12, 14)</sup>. Infecções provocadas por VZV levam ao aparecimento de vesículas e dor unilateral ao longo do ramo nervoso afetado<sup>(1, 6)</sup>, passadas algumas semanas após o fim da quimioterapia<sup>(1, 8)</sup>. Relativamente ao CMV, é uma infecção que se resolve entre 3-5 dias e que a nível intra-oral pode manifestar-se com a formação de úlceras irregulares pseudomembranosas<sup>(1, 8)</sup> associadas a esofagite, gastrite, colite, hepatite, pneumonia e retinite<sup>(1)</sup>. Contudo, a sua disseminação em pacientes imunodeprimidos pode ser fatal<sup>(1)</sup>.

As bactérias fazem parte da microbiota oral mas com a imunossupressão, a hipossalivação e uma higiene oral reduzida existe uma mudança neste equilíbrio permitindo que bactérias patogénicas se desenvolvam, provocando úlceras<sup>(8, 12, 14)</sup>. Sinais como edema, eritema e febre podem estar camuflados nos pacientes imunodeprimidos<sup>(8, 12)</sup>. A gengivite necrosante é a manifestação mais frequente destas condições<sup>(14)</sup>.

Todas estas infecções que se manifestam na forma de úlceras provocam dor e dificuldade na alimentação, influenciando a qualidade de vida dos pacientes<sup>(4, 56)</sup>.

### **2.3. Hemorragias Intra-Orais**

As hemorragias intra-orais podem ser resultado de uma trombocitopenia devido à imunossupressão<sup>(1, 4, 12, 15)</sup>. Quando os níveis de plaquetas são inferiores a 50000 células/mm<sup>3</sup> de sangue, hemorragias espontâneas ou devidas a um pequeno trauma (ato de escovar os dentes ou morder a língua) podem ocorrer<sup>(1, 4, 12)</sup>. Já segundo Chaveli-López, ocorre especialmente em pacientes com gengivite e com um nível de plaquetas inferiores a 20000 células/mm<sup>3</sup> de

sangue<sup>(14)</sup>. Petéquias no palato, lábios e pavimento da boca também são comuns<sup>(4, 12)</sup>. Uma higiene oral deficitária agrava esta situação<sup>(1, 12)</sup>.

#### **2.4. Xerostomia**

Os tecidos das glândulas salivares estão sujeitos a danos quando se encontram dentro do campo de radiação afetado pelo tratamento radioterápico, sendo este resultado da dose utilizada, do volume de tecido irradiado e do tipo de radiação<sup>(8, 12, 61, 62)</sup>. As doses cumulativas que excedam os 30Gy podem provocar alterações irreversíveis<sup>(1, 6, 28)</sup>. Outros autores referem que são necessárias doses superiores a 40 Gy<sup>(15, 63)</sup> e Turner *et al.* consideram que são necessárias doses superiores a 50 Gy para a ocorrência de alterações irreversíveis<sup>(8)</sup>. Já Cheng *et al.*, referem a necessidade de doses superiores a 60 Gy para a ocorrência de alterações irreversíveis<sup>(61)</sup>. Contudo, o mecanismo pelo qual as glândulas sofrem danos é ainda essencialmente desconhecido, uma vez que as células dos ácinos são terminalmente diferenciadas e com baixo índice mitótico, não sendo estas as características das células radiosensíveis<sup>(22, 62, 64, 65)</sup>. Não obstante, o tecido acinar é, de alguma forma, sensível à radiação, visto que logo após o início do tratamento ocorre uma diminuição da quantidade e qualidade da saliva<sup>(22, 62, 65)</sup>, verificando-se que 2 a 3 doses de 2 Gy podem provocar xerostomia<sup>(61)</sup>.

Desta forma, uma explicação adotada é que uma dada dose de radiação consegue provocar danos na membrana plasmática das células secretórias, com consequentes danos nos recetores muscarínicos<sup>(22)</sup>. Já outra teoria admite que a radiação leva a danos na membrana dos grânulos secretórios, permitindo a libertação de radiação livre no citoplasma das células, perto do núcleo<sup>(66)</sup>. Outro mecanismo aceite é que, estes pacientes apresentam glândulas salivares disfuncionais com atrofia dos ácinos e ductos salivares, danos nos vasos sanguíneos e nervos, associados a uma inflamação crónica<sup>(6, 28, 66)</sup>. A inflamação origina a fibrose progressiva do tecido glandular e conduz a uma diminuição do fluxo salivar (saliva não estimulada:  $\leq 0.1$  mL/min; saliva estimulada:  $\leq 0.7$  mL/min<sup>(64, 67, 68)</sup>) - hipossalivação – e a uma sensação de boca seca – xerostomia<sup>(8, 9, 67, 69)</sup>. Os sintomas subjetivos de sensação de boca seca resultantes da hipossalivação são definidos por xerostomia<sup>(20, 22, 70)</sup>. Normalmente, a xerostomia só acontece em casos em que o fluxo salivar não estimulado diminui cerca de 50%<sup>(64, 68)</sup>, sendo que durante a primeira semana de radioterapia, a sua produção pode diminuir 50% a 60%<sup>(12, 60)</sup>.

Globalmente a xerostomia afeta entre 50%-60% dos pacientes sujeitos a radiação unilateral e cerca de 80%, se esta for bilateral<sup>(1, 28, 60)</sup>, mas quando se verifica a afeição das

glândulas salivares *major*, a xerostomia pode ocorrer até em 100% dos pacientes<sup>(1, 28)</sup>. Já para Sasportas *et al.*, durante a radioterapia, esta condição apresenta uma prevalência de 93% e, depois do fim do tratamento, 74%-85%<sup>(67)</sup>. Estas diferenças nas percentagens podem ser explicadas pelo facto dos estudos considerarem pacientes nos quais foram administradas diferentes técnicas, tipos e protocolos de radiação, diferentes áreas irradiadas consoante a localização do tumor, bem como distintos métodos de avaliação do fluxo salivar<sup>(60, 61)</sup>.

Além disso, existem alterações quanto à consistência, pH, capacidade tampão e concentração de imunoglobinas, lactoferrina, peroxidase, entre outros, a nível da saliva<sup>(1, 12, 15, 62)</sup>. Esta torna-se mais mucosa e viscosa devido ao facto dos ácinos serosos serem mais sensíveis à radiação<sup>(6, 12, 61, 62)</sup>. Esta mudança na qualidade da saliva também afeta esta sensação de boca seca<sup>(68)</sup>. Mais se acrescenta que existe um comprometimento da mucosa oral, tornando-se mais friável e passível a trauma, ulcerações, inflamação e irritação, e uma suscetibilidade mais elevada a cáries dentárias, doença periodontal e a outras infeções secundárias<sup>(6, 63, 70, 71)</sup>. Os pacientes afetados apresentam uma sensação de ardência oral, fissurações nos lábios e comissuras labiais, bem como eritema e irritação do dorso da língua<sup>(14, 27, 60, 64)</sup>. Pacientes portadores de próteses removíveis podem ser bastante afetados, visto que a saliva desempenha um papel importante na adesão, coesão e tensão superficial das próteses<sup>(26, 60, 67)</sup>.

Cheng *et al.* e Deasy *et al.*, fazem referência a vários estudos em que se verificou uma redução do volume das glândulas salivares com a radioterapia, dando como explicação o facto de ocorrer uma perda de células acinares, sendo esta perda mais comum nas glândulas parótidas, comparativamente às submandibulares<sup>(61, 70)</sup>. No início da radioterapia, pode verificar-se um aumento doloroso e temporário das glândulas salivares, devido às lesões provocadas pela radiação<sup>(15)</sup>.

Na maioria das situações, o que comumente ocorre é uma progressão dos danos, mesmo após o fim do tratamento, não se verificando uma recuperação da condição de xerostomia, sendo este mesmo um dos efeitos tardios permanentes mais comuns da radioterapia<sup>(4, 6, 62, 67)</sup>. Dirix *et al.*, referem num estudo que passados 3 anos após a radioterapia, os pacientes ainda sofriam de xerostomia de forma moderada a severa<sup>(62)</sup>. Segundo Kaluzny *et al.*, num estudo envolvendo 121 pacientes, passados 5 anos após o término da radioterapia, a xerostomia ainda não tinha melhorado de forma significativa<sup>(64)</sup>. No estudo de Zhang *et al.*, 76.9% dos pacientes do grupo de controlo, passados 5 anos, ainda tinham a sensação de boca seca de forma moderada a severa<sup>(72)</sup>. Contudo, a glândula salivar que não foi irradiada pode aumentar a sua produção de saliva alguns

meses até a um ano após o fim do tratamento, de forma a compensar a atrofia da glândula contralateral afetada<sup>(1, 28)</sup>.

A xerostomia é também uma complicação inicial resultante da quimioterapia<sup>(29)</sup>, afetando cerca de 40% dos pacientes<sup>(3)</sup>. Esta complicação é explicada pelo facto das substâncias antineoplásicas competirem pelos recetores da acetilcolina, inibindo, assim, a inervação parassimpática responsável pelo controlo das glândulas salivares<sup>(3)</sup>.

Esta condição faz com que os doentes tenham dificuldades em falar, saborear, mastigar e deglutir, sendo descrita como causadora de desconforto oral e dor, afetando no seu conjunto, negativamente, a qualidade de vida<sup>(1, 63, 67, 73)</sup>, bem como a capacidade nutricional, com consequente perda de peso<sup>(60, 62)</sup>. Além disso, pode levar a distúrbios do sono<sup>(70, 72)</sup> e a alterações da vida social<sup>(61)</sup>, além de aumentar os custos hospitalares e dentários<sup>(67)</sup>.

No artigo de Sasportas *et al.*,<sup>(67)</sup> são referidas percentagens que tentam mostrar de que forma a xerostomia influencia a qualidade de vida. Isto é, 45% dos pacientes sentiram que a xerostomia influenciava as suas atividades diárias, 44% sentiram-se deprimidos e 39% sentiram que esta situação diminuía a sua vontade de viver<sup>(67)</sup>. Após um período de 6 meses pós-tratamento, 80% sentiram medo em viver com a manutenção dos níveis de xerostomia<sup>(67)</sup>. No estudo de Kakoei *et al.*, avaliou-se a relação da xerostomia e qualidade de vida, durante 6 semanas, em pacientes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço. Verificou-se que ocorreu uma diminuição significativa da qualidade de vida, ao mesmo tempo que ocorreu um aumento da xerostomia<sup>(20)</sup>. Apesar da interligação, não foi possível comprovar uma relação causal<sup>(20)</sup>. No estudo de Braam *et al.*, a qualidade de vida, passados 5 anos após a radioterapia, encontrava-se normalizada, mesmo em 41 % dos pacientes, que continuavam com xerostomia moderada a severa<sup>(74)</sup>. Os autores sugerem que esta normalização pode advir do facto dos pacientes se adaptarem a esta condição<sup>(74)</sup>.

## **2.5. Disgeusia**

É definida como a sensação de paladar distorcida ou diminuída<sup>(1, 12, 75)</sup>, afetando uma percentagem estimada de 50% a 75% dos pacientes que fazem quimioterapia ou radioterapia<sup>(1, 14)</sup>.

A radioterapia é capaz de produzir alterações nos recetores do paladar, levando a que os pacientes tenham a sensação de paladar comprometida<sup>(1, 6, 8, 12)</sup>. A disgeusia pode iniciar-se com doses de 2-3 Gy<sup>(8)</sup> e ser exacerbada até uma dose acumulada de 30 Gy<sup>(1)</sup>, sendo que, após três

semanas de radioterapia, será necessária uma estimulação do sabor 500-8000 vezes superior à normalmente exigida<sup>(8)</sup>. Além disso, é possível a ocorrência de alterações nas microvilosidades das células responsáveis pelo paladar, contribuindo para uma perda secundária do sabor<sup>(1, 12)</sup>. Outra situação que pode afetar o paladar decorre dos danos da radioterapia ao nível do nervos cranianos, como é o caso do nervo trigémio, com a alteração da percepção ao toque e temperatura, e do nervo olfativo<sup>(6)</sup>. Como sabemos o paladar também apresenta uma relação com as funções salivares, logo, com uma situação de hipossalivação, verificámos também a possibilidade de ocorrência de disgeusia<sup>(1, 6, 12, 26)</sup>.

Alguns autores referem que 75% a 100% dos pacientes sujeitos a radioterapia têm o paladar alterado<sup>(6, 19)</sup>, iniciando-se esta alteração na segunda ou terceira semana de tratamento<sup>(19)</sup>. Contudo, após o fim do tratamento, este sentido pode ser parcialmente recuperado depois de 20-60 dias<sup>(1)</sup> ou totalmente recuperado depois de 2-3 meses, segundo alguns autores<sup>(1, 4, 19)</sup>.

Relativamente à quimioterapia, Zabernigg *et al.*, mostraram que a prevalência da disgeusia é elevada, afetando 69.9% dos pacientes do seu estudo<sup>(76)</sup>. Também, segundo o estudo de Steinbach *et al.*, a função gustativa diminui de forma significativa durante e depois do tratamento, sendo esta recuperada 3 meses depois do fim do mesmo<sup>(77)</sup>. Belqaid *et al.*, também faz referência a vários autores que aferiram uma disgeusia durante e após a quimioterapia<sup>(78)</sup>. Claro que, consoante a toxicidade das diferentes abordagens terapêuticas usadas, a percentagem de pacientes que padece de disgeusia varia<sup>(76)</sup>.

Os mecanismos pelos quais a quimioterapia é capaz de provocar disgeusia ainda não são bem conhecidos<sup>(76)</sup>. A quimioterapia, talvez, possa provocar alterações no paladar devido à estimulação direta nas papilas gustativas aquando da sua secreção na saliva ou via fluido crevicular<sup>(6, 76)</sup>. Já Imai *et al.*, referem que os agentes quimioterápicos podem levar a danos nos nervos cranianos, mucosa e botões gustativos<sup>(75)</sup>. Zabernigg *et al.*, também fazem referência ao facto destes fármacos poderem inibir a replicação dos recetores gustativos, daí que algum tempo após o fim do tratamento, a função gustativa seja restaurada por deixar de haver esta inibição<sup>(76)</sup>. Os pacientes queixam-se de um sabor metálico<sup>(6, 14, 76)</sup> e amargo e de odores desagradáveis<sup>(12)</sup>.

A disgeusia afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes, visto que estes não conseguem saborear a comida, com conseqüente perda de apetite e condicionamento da dieta<sup>(1, 29, 76, 77)</sup>. Desta forma, há uma diminuição na quantidade de nutrientes e calorias ingeridas, ou seja, há uma má-nutrição<sup>(14, 77, 78)</sup> levando a perda de peso<sup>(27, 56, 77)</sup>. Esta má-nutrição e perda de peso também influenciam negativamente a qualidade de vida, visto que os pacientes se sentem

astênicos, ficando impedidos de realizar as suas atividades diárias e o seu envolvimento social<sup>(79)</sup>.

## **2.6. Disfagia**

Definida como uma disfunção e dificuldade na deglutição de líquidos, alimentos ou medicamentos<sup>(35, 36, 80, 81)</sup>, é uma condição debilitante e potencialmente fatal<sup>(3, 35, 36)</sup>. Há alterações nas fases preparatória, oral, faríngea e esofágica da deglutição<sup>(35, 36, 82)</sup>, ocorrendo uma diminuição da propulsão do bolo alimentar para a faringe, redução da elevação da laringe e redução da contração da faringe para permitir a passagem do bolo para o esófago<sup>(7, 39, 82)</sup>. Alguns dos sintomas associados à disfagia incluem: sensação de asfixia, sensação de alimentos acumulados na zona da garganta, incapacidade de controlar alimentos, líquidos ou saliva, tosse ou asfixia após refeições<sup>(3, 36, 81)</sup>. Importa ressaltar que a saliva desempenha um papel fundamental na fase inicial do processo de deglutição, logo, a xerostomia provocada pela radioterapia e quimioterapia pode contribuir para a uma situação de disfagia<sup>(80-82)</sup>. A mucosite também pode prejudicar o processo de deglutição<sup>(81)</sup>.

A disfagia ocorre em cerca de 44% a 50% dos pacientes sujeitos a quimiorradioterapia<sup>(39, 83)</sup>. No artigo de revisão de Raber-Durlacher *et al.*, é apresentada uma escala que pretende avaliar os diferentes graus de disfagia<sup>(36)</sup>, sendo estes 7:

- 1- Normal
- 2- Sem limites funcionais: fase oral ou faríngea anormais, mas sem necessidade de alterar dieta;
- 3- Leve: leve disfunção da fase oral ou faríngea – necessita de alterar dieta, mas sem adotar precauções no processo de deglutição;
- 4- Leve a Moderada: leve disfunção da fase oral e faríngea – necessita de alterar dieta e adotar precauções no processo de deglutição;
- 5- Moderada: moderada disfunção da fase oral ou faríngea / aspiração verificada no exame - necessita de alterar dieta e adotar precauções no processo de deglutição;
- 6- Moderada a Severa: moderada disfunção da fase oral e faríngea / aspiração verificada no exame - necessita de alterar dieta e adotar precauções no processo de deglutição; tubo de alimentação pode ser utilizado como suplemento para a alimentação;
- 7- Severa: disfunção severa com risco de aspiração significativo – necessita de tudo para alimentação.



A ação da radioterapia na disfagia depende, como referido para outras complicações, da dose administrada, do tipo de técnica utilizada, do volume irradiado, se é associada à quimioterapia, entre outros fatores<sup>(36, 81)</sup>. Se associada à quimioterapia, as taxas de disfagia muitas vezes são superiores<sup>(35, 81)</sup>. A tentativa de diminuir a incidência da disfagia, diminuindo o volume irradiado, é geralmente difícil visto que no processo de deglutição estão envolvidos 30 pares de músculos e os nervos cranianos<sup>(82)</sup>. A radiação provoca alterações ao nível funcional e histológico<sup>(82)</sup>. Ao nível funcional, leva a uma diminuição dos movimentos peristálticos da faringe e a alterações na sincronização entre as contrações da faringe, abertura do esfíncter esofágico superiores e fecho da laringe<sup>(39, 82)</sup>. Além disso, ao nível histológico, leva ao aparecimento de processos inflamatórios, edema e lesões, com posterior fibrose das mucosas e músculos, o que contribui para a sua atrofia, bem como danos microvasculares<sup>(81, 82)</sup>. Relativamente a lesões nos nervos, ainda não está bem esclarecido se é a própria atrofia da mucosa e músculo que diminui a estimulação nervosa responsável pelo movimento da deglutição, contudo, não podemos descartar lesões diretamente provocadas pela radiação, nos nervos<sup>(82)</sup>. É, por vezes, um fator limitador para a realização da radioterapia<sup>(84-86)</sup>.

Os agentes usados na quimioterapia interferem com o ciclo celular das células do trato gastrointestinal, conduzindo a situações de mucosite, xerostomia e disgeusia, com consequentes alterações na sensibilidade oral e faríngea, com diminuição da estimulação nervosa para a deglutição<sup>(3)</sup>. Por exemplo, a saliva desempenha um papel importante no início do processo da deglutição<sup>(9, 36, 82)</sup>.

Na maioria dos pacientes, a deglutição é recuperada até 3-6 meses após o fim do tratamento<sup>(7, 35, 36)</sup>. Já segundo Lu *et al.*, pode continuar a desenvolver-se depois de 1 ano após o fim do tratamento<sup>(80)</sup>. Apesar de ser incomum, existem doentes que desenvolvem uma disfagia crónica devido a determinados fatores, nomeadamente: diminuição do fluxo capilar, atrofia e necrose tecidual, sensação alterada - neuropatias, fibrose neuromuscular, hipossalivação e infeções<sup>(39, 85-87)</sup>. A radiação pode interferir com o fator de crescimento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), levando à sua produção exagerada, com consequente autoindução do processo da fibrose<sup>(83, 85)</sup>.

Esta complicação interfere negativamente com a qualidade de vida dos pacientes<sup>(36, 39, 80, 81)</sup>. Como estes pacientes têm dificuldade em deglutir, há uma redução na ingestão de líquidos e alimentos, conduzindo a uma má-nutrição, com perda de peso e maior risco de infeções secundárias e desidratação, com possibilidade de surgirem problemas renais<sup>(36, 39, 83, 87)</sup>. Além disso, evitam fazer refeições em ambiente público o que conduz a um isolamento e depressão<sup>(36,</sup>

<sup>39, 82</sup>). Um baixo peso corporal está relacionado com uma menor sobrevivência, interrupção do tratamento anticancerígeno, maior risco de infecções e hospitalizações<sup>(35, 39)</sup>. Em muitos destes pacientes será necessária a colocação de um tubo de alimentação, que além de contribuir para um aumento de custos hospitalares e prejuízo na qualidade de vida, leva a um aumento na atrofia dos músculos, prolongando a disfagia<sup>(36, 80, 81, 83)</sup>. Uma consequência grave, resultante da disfagia, é o risco de aspiração dos alimentos para os pulmões que, por sua vez, pode conduzir a uma pneumonia de aspiração, potencialmente complicada<sup>(80, 85, 86)</sup>.

## **2.7. Osteorradionecrose**

A osteorradionecrose é uma condição menos frequente que se caracteriza por apresentar uma prolongada deiscência dos tecidos moles com a exposição de osso necrótico subjacente, tendo este perdido a capacidade de se regenerar, após a administração de doses elevadas de radioterapia<sup>(6, 12, 88, 89)</sup>. Etiologicamente parece estar associada a uma situação de hipóxia, hipocelularidade e hipovascularização, bem como a alterações na produção de colagénio<sup>(12, 89-91)</sup>. Pode desenvolver-se duas semanas após o início da radioterapia, mas usualmente é uma complicação tardia que surge, geralmente, durante o primeiro ano de tratamento<sup>(8, 9, 19, 92)</sup> ou até 3 anos após<sup>(10, 88)</sup>. A mandíbula (zona posterior, próxima da localização dos pré-molares e molares e região retro-molar) é a região mais afetada, pois apresenta uma menor vascularização e maior densidade óssea<sup>(2, 88, 89, 91)</sup>. Em cerca de 95% dos casos, a osteorradionecrose é associada a necrose de tecidos moles, com consequente exposição óssea<sup>(19)</sup>.

Os sinais e sintomas associados a esta condição incluem dor, diminuição ou perda de sensação tátil, fistulação intra e/ou extra-oral, infecção, febre e fratura patológica<sup>(6, 8, 88, 91)</sup>.

Apesar de ser uma complicação menos comum, a sua prevalência é diversificada, considerando-se que pode ser encontrada em diferentes fases de desenvolvimento, em diferentes localizações dos tumores, tipos, técnicas e doses de radiação<sup>(93)</sup>. Sendo assim, a percentagem de indivíduos afetados varia entre 0,4% a 56%<sup>(6, 15, 90, 91)</sup>.

Existem fatores de risco que aumentam a probabilidade do aparecimento da osteorradionecrose, nomeadamente o tempo entre extrações dentárias/cirurgia oral e radioterapia<sup>(6, 88, 91, 94)</sup>, álcool e tabaco<sup>(6, 88, 91, 93)</sup>, diabetes<sup>(6)</sup>, presença e progressão de doença dentária e periodontal<sup>(6, 88, 91, 93)</sup>, má higiene oral<sup>(10, 91, 93, 95)</sup>, presença de dentes nas arcadas<sup>(8, 12, 88, 92)</sup>, má-nutrição<sup>(26, 91, 94)</sup>, alterações imunológicas<sup>(92, 94)</sup>, local e tamanho do tumor<sup>(92, 94)</sup> e dose de

radiação (normalmente mais de 65 Gy)<sup>(10, 88, 89, 93)</sup>. A xerostomia e o trismos podem indiretamente aumentar o risco do desenvolvimento desta condição<sup>(10)</sup>.

Como consequência da radioterapia, a osteorradição do osso temporal, quando este se encontra dentro da área irradiada<sup>(96)</sup>, pode também ocorrer, apesar da raridade desta situação<sup>(97)</sup>. Alguns dos sinais e sintomas mais comuns são dor, otorreia (secreção de pus e sangue do ouvido) e trismos<sup>(96)</sup>.

Globalmente a osteorradição afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes principalmente devido à dor e possível alteração da forma e função, e perda de estrutura óssea<sup>(15, 19, 91, 93)</sup>. Além disso, afeta a capacidade de mastigar, falar e deglutir<sup>(88, 91)</sup>, podendo os pacientes apresentar também, disestesia em certas zonas<sup>(88, 92)</sup>.

## **2.8. Trismos**

Esta condição consiste na incapacidade de abrir a boca normalmente (abertura inferior a 20 mm), como consequência de doses elevadas de radioterapia sobre a articulação temporomandibular e músculos da mastigação<sup>(1, 6, 12, 28)</sup>. Cerca de 5% a 45% dos pacientes desenvolvem esta condição de fibrose e contratura<sup>(28, 98, 99)</sup>. Surge geralmente 9 semanas após a radioterapia<sup>(1, 98)</sup>. Já segundo Mod *et al.*, esta condição evidencia-se 3-6 meses após o tratamento<sup>(26)</sup>. A severidade depende do tipo de radiação, da dose administrada e do volume irradiado<sup>(100)</sup>.

O mecanismo pelo qual a condição se desenvolve ainda não é completamente compreendido<sup>(9)</sup>, contudo, pensa-se que a radiação leva a alterações inflamatórias nos músculos, com consequente fibrose dos mesmos<sup>(99)</sup>.

O trismos também poderá conduzir a problemas degenerativos na articulação temporomandibular, acompanhados de inflamação e dor, sendo que se não forem tratados podem progredir e tornar-se permanentes<sup>(28)</sup>.

Este estado afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes, tanto a nível físico como psicológico, visto que estão limitados em termos da fala, ingestão de alimentos, colocação de próteses, mastigação e deglutição<sup>(8, 28, 98-100)</sup>. Além disso, a higiene oral fica comprometida<sup>(28, 98, 99)</sup>.

## **2.9. Cáries Dentárias**

As cáries dentárias, nestes pacientes, não são provocadas diretamente pelas abordagens terapêuticas anticancerígenas, mas sim pelos efeitos secundários das mesmas<sup>(6, 8, 27, 101)</sup>. Por exemplo, verifica-se o desenvolvimento de cáries de radiação que resultam principalmente da alteração da produção e função salivares<sup>(6, 102-104)</sup>. Com estas alterações verifica-se uma mudança da microbiota oral com um aumento da prevalência de bactérias cariogénicas, uma redução das concentrações das proteínas antimicrobianas e dos iões de cálcio e fosfato<sup>(6, 8, 102)</sup>. As cáries de radiação, que progridem muito rapidamente<sup>(9, 101, 105)</sup>, estimam-se que ocorram 100 vezes mais em pacientes que receberam radiação na cabeça e pescoço, comparativamente a indivíduos normais<sup>(12)</sup>. Estas cáries afetam a dentição de uma forma generalizada, alterando a translucidez e cor do dente<sup>(9, 27, 101)</sup>.

As cáries dentárias apresentam uma prevalência no total de cerca de 28%, sendo que nos pacientes que receberam só quimioterapia, este valor é próximo de 37%<sup>(2)</sup>; nos doentes que receberam só radioterapia é de 24% e nos que receberam uma combinação de quimioterapia/radioterapia é de 21.4%<sup>(2, 41)</sup>. Seria de esperar que os pacientes que só receberam quimioterapia tivessem uma prevalência mais reduzida, mas esta situação pode ser explicada pelo facto dos pacientes terem sido tratados de forma diferenciada no período pré-tratamento anticancerígeno<sup>(2)</sup>. Já Zhang *et al.*, fazem referência a estudos em que existe uma prevalência em 90% dos pacientes irradiados, neste caso, relativamente a carcinomas nasofaríngeos<sup>(105)</sup>.

Estes pacientes são aconselhados a fazer uma dieta hipercalórica e frequente, de forma a manterem o seu peso durante e após os tratamentos, situação que pode potenciar o desenvolvimento das lesões de cárie<sup>(16)</sup>.

Globalmente considera-se que as cáries dentárias influenciam negativamente a qualidade de vida dos pacientes tanto a nível físico, psicológico e social já que a sintomatologia decorrente, como a sensação de dor e alteração estética, conduz a limitações na vida quotidiana.

## **2.10. Periodontite**

A radiação sobre os tecidos periodontais conduz a um comprometimento do fornecimento sanguíneo, com conseqüente destruição dos tecidos e propiciando a invasão bacteriana<sup>(6, 8)</sup>. Nos pacientes irradiados verifica-se que, em 70%, existe doença periodontal<sup>(6)</sup>. Já a quimioterapia leva a uma neutropenia e a uma disfunção dos neutrófilos, inibindo a resposta inflamatória

adequada, o que converge para um atraso do processo de cicatrização, com perda de tecido periodontal<sup>(8, 15)</sup>. Quando os níveis de granulócitos são inferiores a 1000 células/mm<sup>3</sup>, os microrganismos patogênicos localizados nas áreas subgingivais e peri-radiculares podem conduzir a uma exacerbação aguda de uma condição de periodontite, ou infecção peri-radicular pré-existente<sup>(1)</sup>. Há um aumento da prevalência de condições como gengivite ulcerativa necrosante ou periodontite necrosante<sup>(15)</sup>.

Segundo Lanzós *et al.*, os pacientes apresentam índices de placa e de profundidade de sondagem superiores aos de pacientes saudáveis<sup>(41)</sup>.

Considera-se que a periodontite interfere em muitos aspectos relacionados com a qualidade de vida, provocando desconforto, agravamento do *status* dentário e dificuldade de alimentação. Ao atuar negativamente nestes campos conduz a limitações funcionais e psicológicas nos pacientes.

## **2.11. Dor orofacial**

Um dos efeitos adversos dos agentes quimioterápicos é a neurotoxicidade que contribui para o aparecimento de dor neuropática, principalmente ao nível dos nervos periféricos<sup>(8, 12, 106)</sup>. Representa cerca de 6% das complicações orais<sup>(14)</sup>. Os pacientes também podem experimentar dor odontogénica, sendo esta similar a uma pulpite irreversível, e mais comum na região dos molares, podendo ser bilateral<sup>(12, 14)</sup>. Os sintomas normalmente desaparecem 1 semana depois da quimioterapia<sup>(14)</sup>.

Da combinação da radioterapia com a quimioterapia resulta uma das dores mais comuns na cavidade oral causada pela mucosite que persiste por algumas semanas, até meses, depois da terapia<sup>(5, 6, 53, 106)</sup>. Esta dor interfere nas atividades diárias de cerca de um terço dos pacientes, afetando o humor em 50%-60% destes pacientes<sup>(6)</sup>.

Considera-se, de forma unânime, que a dor orofacial tem uma ação desfavorável sobre a qualidade de vida dos pacientes, sendo considerada uma sensação emocional e sensorial desagradável.

## **2.12. Distúrbios craniofaciais**

Este tipo de complicação surge em crianças sujeitas a radioterapia da cabeça e pescoço, que, por sua vez, leva a anormalidades no desenvolvimento craniofacial<sup>(9, 26)</sup>. A radioterapia vai afetar apenas as células das zonas irradiadas<sup>(14)</sup>.

A radiação altera a odontogênese ao inibir diretamente o índice mitótico dos odontoblastos<sup>(107)</sup>. Afeta também a amelogênese interferindo com a mineralização do esmalte<sup>(107)</sup>. São necessários 30Gy para que o desenvolvimento seja afetado, contudo, existem casos reportados de efeitos em crianças que receberam doses significativamente inferiores, como 4Gy<sup>(107)</sup>.

Algumas das alterações que podem ocorrer são a microdontia, raízes mais pequenas, coroas mais pequenas, problemas oclusais, calcificação incompleta, taurodontismo, fecho apical precoce levando a problemas na sua erupção e problemas na maturação e crescimento das estruturas ósseas craniofaciais<sup>(9, 15, 27, 107)</sup>. Todas estas consequências conduzem a problemas na função e estética<sup>(9)</sup>, conduzindo a, por exemplo, más-oclusões<sup>(27)</sup>.

Com a quimioterapia os defeitos são, normalmente, localizados, devido à curta semivida dos agentes quimioterápicos, e secundários a alterações mais na função dos odontoblastos do que na apoptose<sup>(14)</sup>. Certos fármacos como a vinblastina e vincristina podem provocar alterações nos odontoblastos e ameloblastos, tendo como consequência distúrbios na morfologia das coroas e raízes, bem como a ocorrência de hipoplasias<sup>(14, 107)</sup>. Por exemplo, a ação destes fármacos citoestáticos nos odontoblastos interrompem a formação de fibrilas de colagénio e a secreção da matriz dentinária<sup>(14)</sup>.

Estes distúrbios craniofaciais originam prejuízos estéticos e funcionais que, mesmo adequadamente tratados, comprometem a estética e funcionalidade, afetando a qualidade de vida dos pacientes.

### **3. Abordagem terapêutica das complicações orais**

#### **3.1. Mucosite Oral**

Atualmente, não existe nenhuma abordagem farmacológica eficaz no tratamento ou eliminação da mucosite<sup>(40, 44, 54)</sup>. Contudo, existe um conjunto de medidas que podem ser realizadas de forma a diminuir a dor e aliviar o desconforto<sup>(1, 3, 12, 24)</sup>, bem como promover a manutenção da integridade da mucosa e a ingestão da quantidade adequada de nutrientes/calorias<sup>(3, 24)</sup>. Estas estratégias, normalmente, são comuns tanto para pacientes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço e quimioterapia. Assim, preconiza-se:

- usar colutórios sem álcool, que contenham bicarbonato de sódio de forma a manter as áreas ulceradas limpas; e que contenham clorhexidina, na dosagem de 0,12%, pelo seu efeito antisséptico (os efeitos adversos provocados por este antisséptico são usualmente reversíveis, como a descoloração dos dentes e língua e alterações no paladar)<sup>(12, 24, 29, 52)</sup>;

- manter uma boa higiene oral – fundamental para reduzir a severidade da mucosite<sup>(46, 51)</sup>;

- usar anestésicos tópicos, como por exemplo, lidocaína, benzocaína ou soluções contendo hidróxido de magnésio (Maloox<sup>®</sup>) e/ou difenidramina (Benadryl<sup>®</sup>) – permitem o controlo da dor local, com mínimos efeitos sistémicos<sup>(12, 24, 42, 46)</sup>;

- usar colutórios com um agente analgésico, que pode ser útil na modulação da sensibilidade dolorosa<sup>(51)</sup>;

- usar colutórios com agentes anti-inflamatórios (exemplo de colutório de cloridrato de benzidamina, pelos seus efeitos analgésicos) ou aplicação de corticosteroides tópicos (e.g., dexametazona). Em casos com dor de intensidade moderada a grave podem ser utilizados analgésicos opiáceos<sup>(12, 46, 51)</sup>;

- promover uma hidratação adequada, podendo usar-se lubrificantes orais e labiais<sup>(12, 24)</sup>;

- promover a presença de um ambiente com ar humidificado<sup>(12)</sup>;

- evitar álcool, tabaco e alimentos irritantes (citrinos, alimentos picantes,...)<sup>(12, 42)</sup>;

- promover o recurso a uma dieta mole e líquida, rica em proteínas e vitaminas (e.g., a vitamina A inibe o processo inflamatório; a vitamina E é um agente antioxidante, logo diminui a formação de danos provocados pelos radicais livres)<sup>(40, 42)</sup>;

Para alguns doentes, parece ser eficaz a utilização de crioterapia aquando do tratamento médico-dentário, com a colocação, 5 minutos antes e durante 30 minutos do tratamento, de pedaços de gelo na cavidade oral, visando obter a vasoconstrição e, desta forma, diminuir a

quantidade de agentes quimiotáticos libertados sobre o epitélio oral<sup>(40, 42, 51, 52)</sup>. Contudo, esta abordagem não é suportada por alguns pacientes<sup>(24, 57)</sup>.

A utilização de fototerapia – laser de baixa intensidade – também tem sido referida como capaz de diminuir a dimensão e severidade das lesões<sup>(24, 40, 52, 57)</sup>. O objetivo desta terapia assenta na diminuição da presença de radicais livre de oxigénio e citocinas pró-inflamatórias, que desempenham um papel na etiologia da mucosite<sup>(40, 46, 47)</sup>, bem como promover a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio<sup>(40, 47)</sup>. O laser atua também ao nível da dor, através da modulação da sua perceção, com a libertação de endorfinas endógenas<sup>(40, 47)</sup>.

Existem substâncias em estudo, que visam diminuir a severidade da mucosite<sup>(4)</sup>, nomeadamente: fatores de crescimento que podem aumentar a capacidade de renovação epitelial<sup>(24, 40)</sup>; antioxidantes como a amifostina através do seu efeito citoprotetor<sup>(24, 40, 43, 52)</sup>; glutamina na regulação do potencial redox<sup>(40, 52)</sup>, etc.

No caso da radioterapia, visando minorar o desenvolvimento da mucosite, preconiza-se a utilização de escudos de proteção contra a radiação<sup>(6)</sup>.

### **3.2. Infecções Secundárias**

Relativamente às infeções fúngicas por *Candida albicans*, o seu tratamento pode passar pela aplicação de antifúngicos tópicos, como a nistatina (Mycostatin<sup>®</sup>, 1 a 6 mL, 4x/dia<sup>(108)</sup>) e clotrimazol (1 tira de creme 1-2cm, 2-3x/dia<sup>(109)</sup>)<sup>(1, 6, 12, 59)</sup>. Em casos em que exista a dificuldade na aplicação destes agentes, ou em que as infeções fúngicas são mais graves, é necessária a administração de antifúngicos sistémicos, como o cetoconazol (Nizale<sup>®</sup>, posologia depende do tipo de fungo<sup>(110)</sup>), fluconazol (Diflucan<sup>®</sup>, 800 mg no primeiro dia e depois 400 mg, 1x/dia<sup>(111)</sup>) e itraconazol (100 mg, 1x/dia por 2 semanas<sup>(112)</sup>)<sup>(1, 8, 12, 59)</sup>. Em pacientes sujeitos a quimioterapia, que apresentem infeções recorrentes e que sejam imunodeprimidos, o uso profilático destes fármacos pode ser necessário<sup>(1, 6, 12, 59)</sup>. As próteses removíveis também devem ser descontaminadas para prevenir a contaminação da cavidade oral<sup>(29)</sup>.

Quanto às infeções virais, agentes antivirais são recomendados tanto para prevenção como para tratamento de HSV<sup>(1, 12)</sup>. Os fármacos mais usados para a profilaxia em pacientes com anticorpos positivos de HSV são o aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>, 200mg, 5x/dia, de 4h em 4h, omitindo a dose da noite, durante 5 dias<sup>(113)</sup>) e valaciclovir (1g, 3x/dia, durante 7 dias<sup>(114)</sup>)<sup>(1, 12, 14)</sup>. Durante o tratamento, a administração intravenosa de aciclovir pode ser necessária<sup>(1)</sup>. Nos casos de



resistências ao aciclovir devemos ter em conta outros fármacos como o foscarnet ou cidofovir<sup>(8)</sup>. Um aspeto interessante a ter em consideração são os testes de sensibilidade a diferentes vírus que deveriam ser realizados nestes pacientes, para que a terapia prescrita seja a mais eficaz possível, visto que também podem sofrer infeções por outros vírus para além do HSV<sup>(12)</sup>.

Se estamos na presença ou suspeita de uma infeção bacteriana devem ser feitas culturas de forma a determinar qual/quais os agentes etiológicos da infeção, para que fármacos antibacterianos adequados sejam prescritos<sup>(12)</sup>. Os mais comumente utilizados são as penicilinas e o metranidazol<sup>(1, 14)</sup>. As instruções de higiene oral devem ser explicitadas, compreendidas e adequadamente realizadas pelo paciente, para que este colabore de forma ativa no controlo da placa bacteriana<sup>(1)</sup>.

### **3.3. Hemorragias Intra-Orais**

Os pacientes com hemorragias intra-orais devem optar por uma escovagem não vigorosa, utilizando uma escova macia ou outros dispositivos para a higienização da cavidade oral, como as Toothettes<sup>®</sup>, ou gaze embebida em água quente ou solução antimicrobiana<sup>(12)</sup>. Devem ser instruídos para não utilizarem palitos, fio dentário ou irrigadores orais<sup>(12, 15)</sup>.

Quando ocorre, a hemorragia pode ser controlada fazendo pressão com uma gaze embebida com soro, combinado com uma postura elevada<sup>(15)</sup>. Agentes hemostáticos locais também podem ser usados, nomeadamente: esponjas de gelatina contendo trombina ou colagénio microfibrilar colocado sobre a área ou colutórios antifibrinolíticos<sup>(12, 14, 15, 24)</sup>. Em situações mais graves pode ser indispensável a transfusão de plaquetas<sup>(12, 15, 24)</sup>.

### **3.4. Xerostomia**

Os pacientes com xerostomia devem ser avisados para manter uma hidratação adequada da cavidade oral, bebendo constantemente (idealmente a cada 10 minutos) pequenas quantidades de água e/ou derreter pedaços de gelo para aliviar a sensação de desconforto<sup>(1, 12, 14, 67)</sup>. Certas bebidas e alimentos devem ser evitados, como o álcool, café, chá, tabaco, comidas picantes, sendo de preferir uma dieta baixa em açúcar<sup>(6, 12, 63, 67)</sup>.

A promoção da estimulação salivar residual, através da utilização de pastilhas elásticas sem açúcar e/ou à base de xilitol ou sorbitol<sup>(1, 6, 28)</sup> é essencial, ao mesmo tempo que estimula a função gustatória e mastigatória<sup>(63)</sup>.

É ainda possível atuar de uma forma intrínseca e extrínseca<sup>(68)</sup>. Intrínseca através de agentes sistêmicos sialogogos, como a pilocarpina (Salagen<sup>®</sup>, 5mg, 3x/dia), anetoltritiona (Sialor<sup>®</sup>, 25mg, 3x/dia), cloreto de betanecol (Urecholine<sup>®</sup>, 25 mg, 3x/dia) e, mais recentemente, cevimelina (Evocax<sup>®</sup>, 30mg, 3x/dia)<sup>(6, 12, 63, 67)</sup>. Estes fármacos estimuladores só devem ser usados se ainda existir função residual das glândulas salivares<sup>(12, 60, 62, 64)</sup>.

A pilocarpina é um agonista colinérgico/muscarínico, permitindo a estimulação das glândulas exócrinas<sup>(6, 22, 62, 67)</sup>. Os seus efeitos só são verificados 30 minutos após a toma, mantendo-se durante 2-3 horas<sup>(63)</sup>. Deve ser prescrito por um período mínimo de 90 dias para se verificarem benefícios<sup>(21, 26, 28, 62)</sup>. O seu efeito é mais notório se a toma se iniciar antes do início da radioterapia e durante o período da mesma<sup>(22, 66)</sup>. Alguns dos efeitos adversos são: sudorese, náusea, diarreia, arrepios, rinite, tonturas, dor de cabeça, astenia, frequência urinária, broncoespasmos, visão turva, vasodilatação e bradicardia<sup>(54, 60, 62, 63)</sup>.

A cevimelina é um agonista colinérgico específico que se liga ao recetores muscarínicos M3<sup>(6, 60, 62)</sup>, mas mais indicada para pacientes com Síndrome de Sjögren<sup>(60, 63)</sup>. Contudo, tanto a pilocarpina como a cevimelina não são toleradas por todos os pacientes, estando contra-indicadas em pacientes com asma não controlada, glaucoma, irite aguda, doenças da vesícula biliar, diabetes, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crónica<sup>(6, 62, 66, 67)</sup>.

O betanecol, agonista colinérgico tem vindo a ser considerado nestas aplicações, visto que pode ser usado em pacientes com vias aéreas reativas e com glaucoma, apesar de conduzir a uma micção mais frequente<sup>(6)</sup>. Dos estudos comparativos existentes, a cevimelina e betanecol parecem induzir menos efeitos adversos que a pilocarpina<sup>(6, 64)</sup>.

Se estes estimulantes não são eficazes, é possível atuar de uma forma extrínseca, através da utilização de salivas artificiais, sendo estas comercializadas em diferentes forma como, *sprays*, géis, colutórios, entre outros<sup>(2, 6, 28)</sup>. Alguns clínicos sugerem o uso de *sprays* e colutórios durante o dia e os géis para a noite, visto que o efeito do gel é mais duradouro devido à sua consistência viscosa<sup>(22, 29, 64, 67)</sup>. Existem diversas formulações comerciais como o Xero-lube<sup>®</sup>, Optimoist<sup>®</sup>, Glandosane<sup>®</sup>, Mouthkote<sup>®</sup>, Salivart<sup>®</sup>, Biotène Oral Balance<sup>®</sup>, Xerotin<sup>®</sup>, MoiStir<sup>®</sup> e Saliva Orthana<sup>®(1, 12, 16)</sup>. Os principais componentes são a carboximetilcelulose, hidroximetilcelulose, glicerina, água, glicoproteínas, eletrólitos, limão ou mucinas<sup>(6, 22, 63, 67)</sup>. Estas substâncias viscosas aumentam a lubrificação oral diminuindo a sintomatologia dolorosa,

tentando imitar a saliva fisiológica<sup>(8, 67)</sup>. Enzimas, como a lactoperoxidase e glicose oxidase, que normalmente são encontradas na saliva, podem também estar presentes na composição destes compostos<sup>(8, 12)</sup>. O pH é neutro ou alcalino, visto que substâncias ácidas iriam aumentar o risco de desmineralização dentária e irritação dos tecidos<sup>(6)</sup>. Contudo, estes substitutos só aliviam a sintomatologia de forma temporária<sup>(67)</sup>.

Analgésicos ou anestésicos tópicos podem aliviar a dor e os anti-inflamatórios poderão aliviar a irritação<sup>(6)</sup>.

Nestes pacientes é fundamental preconizar a manutenção de uma higiene oral cuidada e, em pacientes com elevado risco de doença periodontal e dentária, deve ser prescrita a administração diária de flúor<sup>(6, 62, 63)</sup>. Já em pacientes dentados cuja estimulação do fluxo salivar está impedida, preconiza-se a utilização de suplementos de cálcio e fosfato<sup>(6)</sup>. Não devem ser utilizados colutórios que contenham álcool<sup>(63)</sup>.

Existem novas abordagens, ainda em desenvolvimento, como a aplicação da acupuntura com o objetivo de estimular a secreção salivar<sup>(22, 63, 64)</sup>; estimulação neuroelétrica das glândulas salivares<sup>(63, 67)</sup>; toxina botulínica de forma a diminuir os danos nas glândulas<sup>(67)</sup>; fatores de crescimento<sup>(67)</sup>; transferência da glândula salivar submandibular do campo de radiação<sup>(64, 67)</sup>.

### **3.5. Disgeusia**

Atualmente, não existe nenhum tratamento específico que permita restaurar o paladar, havendo pouca investigação nesta área<sup>(12, 76)</sup>. Contudo, em casos de perda crónica do paladar, podem ser utilizados suplementos de zinco (220mg, 2x/dia), que parecem melhorar a perceção ao sabor<sup>(12, 14, 75, 77)</sup>. Apesar deste elemento ser um cofator da fosfatase alcalina (a mais abundante enzima da membrana das papilas gustativas), a forma como controla o paladar ainda é desconhecida<sup>(26)</sup>.

O controlo da dieta também é fundamental<sup>(1, 76)</sup>, sendo os pacientes aconselhados a beber muita água durante as refeições, uma vez que esta permite a dissolução dos componentes do sabor presentes na comida, além de facilitar a distribuição por um maior número de papilas gustativas<sup>(1)</sup>. Devem comer diferentes comidas a cada refeição e ingerir os alimentos devagar, para que mais sabores possam ser experimentados<sup>(1)</sup>. A vitamina D, quando adicionada à dieta, também parece trazer melhorias na perceção do sabor<sup>(1, 14)</sup>.

### 3.6. Disfagia

Algumas das estratégias para facilitar a deglutição, incluem:

- ajuste individual da consistência alimentar<sup>(3, 81, 82)</sup>;
- preferir refeições de menores proporções e mais frequentes<sup>(3)</sup>;
- evitar comidas irritantes e pegajosas<sup>(3)</sup>;
- preferir uma dieta rica em proteínas e calorias<sup>(3)</sup>;
- manter uma postura correta durante e 30 minutos após as refeições, para evitar o risco de aspiração dos alimentos<sup>(3, 39)</sup>;
- realização de alguns exercícios de deglutição – de forma a melhorar os movimentos da língua, lábios e mandíbula<sup>(82, 83, 85)</sup>;
- a terapia da fala pode também auxiliar na restauração da função da deglutição<sup>(37)</sup>.

### 3.7. Osteorradionecrose

A melhor forma de lidar com a osteorradionecrose é através da prevenção do seu aparecimento<sup>(6, 12, 13, 95)</sup>. Esta deve ser realizada segundo os princípios indicados na tabela III.

<b>Recomendações para a prevenção da osteorradionecrose</b>	
<b>Antes de iniciar a radioterapia</b>	Extrair dentes com prognóstico reservado e duvidoso (até 2 semanas antes do início do tratamento) Otimizar a higiene oral Identificar locais de infeção e tratá-los de forma adequada Promover cicatrização de primeira intenção
<b>Durante a radioterapia</b>	Evitar extrações A mandíbula apresenta risco mais elevado do que a maxila As regiões posteriores apresentam risco mais elevado do que as anteriores
<b>Minimizar a infeção</b>	Considerar profilaxia antibacteriana
<b>Minimizar a hipovascularização</b>	Minimizar ou evitar o uso de vasoconstritores Considerar a terapia de oxigénio hiperbárico

<b>Minimizar o trauma</b>	<p>A endodontia é preferível em relação à exodontia (sendo o dente restaurável)</p> <p>Promover uma técnica cirúrgica atraumática</p> <p>Evitar elevações do periósseo</p> <p>Limitar extrações a 2 dentes por quadrante, por consulta</p> <p>Irigar o local com solução salina</p> <p>Obter cicatrização por primeira intenção</p> <p>Eliminar arestas e espículas ósseas</p>
<b>Manter boa higiene oral</b>	<p>Usar irrigadores orais</p> <p>Promover o uso de colutórios contendo clorexidina (0.2%)</p> <p>Aplicação de flúor</p> <p>Promover a cessação tabágica</p> <p>Consultar frequentemente o médico dentista</p>

Tabela III: Recomendações para a prevenção da osteorradionecrose<sup>(6, 10, 12, 88, 89)</sup>.

Após o seu aparecimento e desenvolvimento, o tratamento passa pela realização de um desbridamento do local, irrigação salina abundante, terapia antibacteriana e antisséptica, e evitar pressão sobre o local<sup>(8, 12, 88, 91)</sup>. Relativamente à terapia antibacteriana, alguns autores sugerem a prescrição de penicilina associada ao metranidazol ou clindamicina, até que os resultados das culturas sejam determinados<sup>(91)</sup>. Se necessário, podem ser prescritos analgésicos<sup>(13, 88)</sup>.

Aconselha-se a promoção de uma dieta equilibrada, assim como a cessação tabágica e alcoólica<sup>(13)</sup>.

Apesar de ser ainda um pouco controverso, a terapia com oxigénio hiperbárico é recomendada por alguns autores<sup>(6, 12, 88, 89, 91)</sup> (5 sessões por semana de 60-90 minutos, num total de 20-30 sessões, com 100% de oxigénio num ambiente pressurizado a 2-3 atmosferas)<sup>(12, 13)</sup>. Este tipo de terapia visa promover o aumento da oxigenação dos tecidos irradiados, a angiogénese e a função dos osteoblastos e fibroblastos<sup>(88, 89, 91)</sup>.

As situações clínicas que não respondem a nenhuma destas terapias podem requerer remoção cirúrgica do osso necrótico com cirurgia reconstrutiva posterior<sup>(12, 88, 89, 91)</sup>.

Outras possibilidades de tratamento não convencional têm sido apresentadas, contudo não há evidência científica suficiente para as suportarem, como: a utilização de ultrassons com o objetivo de promover a angiogénese<sup>(88)</sup>; uso de agentes antioxidantes como a pentoxifilina<sup>(88, 92)</sup>;

administração de ozono visando a promoção da oxigenação dos tecidos e uma ação bactericida e fungicida<sup>(95)</sup>.

### **3.8. Trismos**

A melhor forma de tratar o trismos é através da prevenção<sup>(100)</sup>. Desta forma, o paciente deve ser aconselhado a realizar exercícios (abrir e fechar a boca, sem desviar) de forma a permitir um alongamento dos músculos e prevenir o trismos<sup>(6, 8, 12, 41)</sup>. Alguns autores propõem a aplicação de calor húmido antes de deitar, usando toalhas humedecidas, durante 20 minutos, ao longo dos músculos afetados, sem abranger a articulação temporomandibular<sup>(12)</sup>. Também podem ser efetuados exercícios passivos, através da utilização de espátulas, pelo menos 3 vezes por dia durante 10 minutos, aumentando gradualmente o número de espátulas que são colocadas para que se provoque o alongamento dos músculos<sup>(6, 8, 12, 28)</sup>. Existem outros dispositivos que permitem fazer uma abertura gradual da boca que também podem ser utilizados<sup>(100)</sup>.

Em casos mais severos, a prescrição de relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos e toxina botulínica podem ser considerados, assim como estratégias para a estabilização da oclusão e injeções em *trigger points* previamente identificados<sup>(6, 8, 13)</sup>. A eletroterapia também pode ser usada<sup>(41)</sup>.

### **3.9. Cáries Dentárias**

De forma a prevenir o aparecimento de cáries é fundamental a realização de uma higiene oral cuidada<sup>(12, 14, 26, 27)</sup>. Esta pode ser feita com uma pasta dentífrica contendo uma alta concentração de flúor (5000 ppm)<sup>(12, 14, 104)</sup>. Caso seja necessário uma maior concentração de flúor, em pacientes suscetíveis, podem ser realizadas aplicações tópicas de flúor: gel de fluoreto de sódio acidulado a 1%-2%, ou neutro, caso os pacientes sejam mais sensíveis<sup>(8, 12, 27)</sup>. Adicionalmente, devem ser utilizados colutórios contendo gluconato de clorexidina a 0,12%-0,2%<sup>(6, 8)</sup>. Colutórios contendo bicarbonato de sódio e fosfato de cálcio podem também ser utilizados para neutralizar o pH e fornecer componentes necessários à remineralização das estruturas dentárias, respetivamente<sup>(6, 8, 12, 104)</sup>.

Em termos da alimentação, deve ser preconizada uma dieta não-cariogénica e as bebidas ácidas, com ação desmineralizante, devem ser evitadas<sup>(6, 8, 12)</sup>.

Como as cáries dentárias, nestes pacientes, são principalmente causadas pela diminuição do fluxo salivar, a estimulação para uma maior produção de saliva pode também ser considerada<sup>(8, 13, 104)</sup>.

Relativamente à reconstrução dos dentes cariados, a opção ideal será através da escolha de um material que perdure no tempo e previna o aparecimento de novas cáries<sup>(104)</sup>. Contudo, ainda não existem estudos que indiquem, de forma inequívoca, qual a melhor escolha de biomaterial dentário para estas situações<sup>(104)</sup>.

### **3.10. Periodontite**

Uma avaliação do *status* periodontal, prévia ao tratamento oncológico, deve ser realizada de forma a promover a manutenção ou aumento dos níveis da saúde periodontal<sup>(6, 8)</sup>. O paciente deve então ser motivado para a higiene oral e deve ser informado para a prática das técnicas de higienização adequadas<sup>(1)</sup>. A tartarectomia e alisamento radiculares devem ser realizados com a instrumentação mecânica com ultrassons e, se necessário, com curetas manuais.

### **3.11. Dor orofacial**

Em relação à dor neuropática existe um largo espetro de fármacos que podem ser utilizadas para a modulação deste tipo de dor, nomeadamente os analgésicos opiáceos, antidepressivos, anticonvulsionantes e anestésicos locais<sup>(6, 8)</sup>.

É importante um exame oral e radiológico para a realização de um diagnóstico diferencial de uma dor resultante de origem dentária<sup>(14)</sup>.

## Conclusão

Após a realização deste artigo de revisão bibliográfica torna-se evidente que os tratamentos anticancerígenos estão associados a diversas alterações da homeostasia da cavidade oral.

As complicações orais resultantes da radioterapia da cabeça e pescoço e quimioterapia afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, não podendo ser ignoradas. Desta forma é essencial que os médicos dentistas apoiem a prevenção e o aumento do conhecimento acerca deste assunto, promovendo junto dos seus pacientes as medidas mais adequadas para lidar com as diferentes complicações. Contudo, estes pacientes são um desafio, visto que, de forma decorrente dos tratamentos oncológicos, desenvolvem-se consequências diversificadas, de elevado grau de severidade, que surgem tanto durante como após o término do tratamento.

É preponderante assim o seguimento adequado destes pacientes, bem como desenvolver mecanismos eficazes de ação perante as diferentes complicações, visando, acima de tudo, aliviar o desconforto. Um médico dentista bem informado acerca das implicações destas dificuldades é essencial na ajuda ao paciente.

Assim preconiza-se o desenvolvimento de protocolos antes, durante e após a radioterapia e a quimioterapia, que devem ser estabelecidos para que, pelo menos, seja possível diminuir a gravidade das complicações, enfatizando a importância da manutenção de uma boa saúde oral. Porém, devido à complexidade da doença oncológica, a área da medicina dentária é, por vezes, negligenciada e relegada.

Todo este tratamento envolve o apoio de uma equipa multidisciplinar, neste caso entre os médicos dentistas e oncologistas, cuja interação deve dar primazia à salvaguarda da qualidade de vida do paciente. Não obstante, a saúde oral deve ser parte integrante na avaliação do paciente oncológico, sendo reconhecida como uma componente crítica para o seu bem-estar geral. Todo este cuidado contribuirá para a otimização da sua qualidade de vida.



## Referências Bibliográficas

1. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:581795.
2. Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1007-21.
3. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP, Geller M, Siqueira-Batista R. Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutr Hosp*. 2012;27(1):65-75.
4. Escoda-Francoli J, Rodriguez-Rodriguez A, Perez-Garcia S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(4):e508-13.
5. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(4):562-8.
6. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-22.
7. Taibi R, Lleshi A, Barzan L, Fiorica F, Leghissa M, Vaccher E, et al. Head and neck cancer survivors patients and late effects related to oncologic treatment: update of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(10):1473-81.
8. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int*. 2013;44(3):267-79.
9. Tolentino Ede S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(5):448-54.
10. Buglione M, Cavnagini R, Di Rosario F, Sottocornola L, Maddalo M, Vassalli L, et al. 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. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:131-42.
11. Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R. Patients with oral tumors. Part 1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013;123(2):91-105.

12. Little JW. Dental management of the medically compromised patient. 8th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Mosby; 2013. xii, DM-59, 659 p. p.
13. Agarwal P, Upadhyay R, Agarwal A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. *Indian J Dent Res.* 2012;23(6):843.
14. Chaveli-Lopez B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e81-90.
15. Walsh LJ. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Aust Dent J.* 2010;55 Suppl 1:66-77.
16. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update.* 2012;39(2):135-8, 40.
17. de Oliveira Lula EC, de Oliveira Lula CE, Alves CM, Lopes FF, Pereira AL. Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(11):1681-5.
18. Nagarajan K. Chemo-radiotherapy induced oral mucositis during IMRT for head and neck cancer - An assessment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(3):e273-7.
19. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):704-8.
20. Kakoei S, Haghdoust AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med.* 2012;15(4):214-8.
21. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(4):381-8, 94.
22. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):983-91.
23. Di Staso M, Rughetti A, Dell'Orso L, Marampon F, La Verghetta ME, Parente S, et al. Topical application of platelet supernatant gel in the management of radiotherapy-induced mucositis: a case report. *Blood Transfus.* 2014;12(1):107-10.
24. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77, viii.
25. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist.* 2008;13(8):886-98.

26. Mod D, Mod H, Jha AK. Oral and dental complications of head and neck radiotherapy and their management. *J Nepal Health Res Counc.* 2013;11(25):300-4.
27. Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(3):257-61.
28. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):175-83.
29. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015;23(1):223-36.
30. Satheeshkumar PS, Chamba MS, Balan A, Sreelatha KT, Bhatathiri VN, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):466-72.
31. Kazi R, Johnson C, Prasad V, De Cordova J, Venkitaraman R, Nutting CM, et al. Quality of life outcome measures following partial glossectomy: assessment using the UW-QOL scale. *J Cancer Res Ther.* 2008;4(3):116-20.
32. Migliorati CA, Madrid C. The interface between oral and systemic health: the need for more collaboration. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13 Suppl 4:11-6.
33. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;114(1):7-19.
34. van der Meulen IC, May AM, de Leeuw JR, Koole R, Oosterom M, Hordijk GJ, et al. Long-term effect of a nurse-led psychosocial intervention on health-related quality of life in patients with head and neck cancer: a randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2014;110(3):593-601.
35. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pretreatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy, Recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6(3):117-26.
36. Dysphagia Section OCSGMAoSCiCISoOO, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(3):433-43.

37. de Campos RJ, Palma PV, Leite IC. Quality of life in patients with dysphagia after radiation and chemotherapy treatment for head and neck tumors. *J Clin Exp Dent.* 2013;5(3):e122-7.
38. Tayier A, Hayashi K, Yoshimura R. Low-dose-rate interstitial brachytherapy preserves good quality of life in buccal mucosa cancer patients. *J Radiat Res.* 2011;52(5):655-9.
39. Lazarus CL. Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(3):172-8.
40. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G, Ansarin M, Orecchia R. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res.* 2007;27(2):1105-25.
41. Lanzos I, Herrera D, Lanzos E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional University Hospital Network of Madrid (Spain). *J Clin Exp Dent.* 2015;7(5):e613-21.
42. Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):337-40.
43. Ottaviani G, Gobbo M, Sturnega M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, et al. Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study. *Am J Pathol.* 2013;183(6):1747-57.
44. Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, Berger DP, van den Brink MR. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. *J Cell Mol Med.* 2013;17(11):1371-84.
45. Peterson DE, Lalla RV. Oral mucositis: the new paradigms. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(4):318-22.
46. Ps SK, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009;15(2):95-102.
47. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(1):1-7.
48. Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg.* 2014;5(2):117-25.
49. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2(4):202-11.
50. Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain. *J Dent Res.* 2014;93(9):868-75.

51. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.
52. Alvarino-Martin C, Sarrion-Perez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):e74-80.
53. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):E559-67.
54. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article. *Iran J Cancer Prev*. 2012;5(4):216-20.
55. Santos FA, Pochapski MT, Pilatti GL, Kozlowski VA, Jr., Goiris FA, Groppo FC. Severe necrotizing stomatitis and osteomyelitis after chemotherapy for acute leukaemia. *Aust Dent J*. 2009;54(3):262-5.
56. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:378281.
57. Seiler S, Kosse J, Loibl S, Jackisch C. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(4):232-7.
58. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-13.
59. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):985-92.
60. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:171-88.
61. Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):393-402.
62. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer*. 2006;107(11):2525-34.

63. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farre M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci.* 2015;12(10):811-24.
64. Kaluzny J, Wierzbicka M, Nogala H, Milecki P, Kopec T. Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment--evidence based up to 2013. *Otolaryngol Pol.* 2014;68(1):1-14.
65. Wang SL, Gao RT. Gene transfer-mediated functional restoration for irradiated salivary glands. *Chin J Dent Res.* 2011;14(1):7-13.
66. Redman RS. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development. *Biotech Histochem.* 2008;83(3-4):103-30.
67. Sasportas LS, Hosford DN, Sodini MA, Waters DJ, Zambricki EA, Barral JK, et al. Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(1):e37-51.
68. Kho HS. Understanding of xerostomia and strategies for the development of artificial saliva. *Chin J Dent Res.* 2014;17(2):75-83.
69. Alsakran Altamimi M. Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci.* 2014;14(3):736-42.
70. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S58-63.
71. Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2013;7(2):86-90.
72. Zhang X, Liu F, Lan X, Yu L, Wu W, Wu X, et al. Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiat Oncol.* 2014;9:62.
73. Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):6.
74. Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2007;2:3.

75. Imai H, Soeda H, Komine K, Otsuka K, Shibata H. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care*. 2013;12(1):38.
76. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, Rumpold G, Kemmler G, Gattringer K, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-20.
77. Steinbach S, Hummel T, Bohner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1899-905.
78. Belqaid K, Tishelman C, McGreevy J, Mansson-Brahme E, Orrevall Y, Wismer W, et al. A longitudinal study of changing characteristics of self-reported taste and smell alterations in patients treated for lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:232-41.
79. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients*. 2015;7(4):2145-60.
80. Lu W, Wayne PM, Davis RB, Buring JE, Li H, Goguen LA, et al. Acupuncture for dysphagia after chemoradiation in head and neck cancer: rationale and design of a randomized, sham-controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(4):700-11.
81. Schindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merlotti A, et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(2):372-84.
82. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: state of the art and prevention. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(1):25-9.
83. Hutcheson KA, Lewin JS. Functional outcomes after chemoradiotherapy of laryngeal and pharyngeal cancers. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(2):158-65.
84. De Ruyscher D, Dehing C, Bremer RH, Bentzen SM, Koppe F, Pijls-Johannesma M, et al. Maximal neutropenia during chemotherapy and radiotherapy is significantly associated with the development of acute radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2007;18(5):909-16.
85. Hutcheson KA, Lewin JS, Barringer DA, Lisec A, Gunn GB, Moore MW, et al. Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer. *Cancer*. 2012;118(23):5793-9.

86. Awan MJ, Mohamed AS, Lewin JS, Baron CA, Gunn GB, Rosenthal DI, et al. Late radiation-associated dysphagia (late-RAD) with lower cranial neuropathy after oropharyngeal radiotherapy: a preliminary dosimetric comparison. *Oral Oncol.* 2014;50(8):746-52.
87. van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkens RJ, van der Schaaf A, Chouvalova O, Vemer-van den Hoek JG, et al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiother Oncol.* 2015;115(1):56-62.
88. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):e900-4.
89. Manzon L, Rossi E, Fratto G. Management of osteonecrosis of the jaws induced by radiotherapy in oncological patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(2):194-200.
90. Bonan PR, Lopes MA, Pires FR, Almeida OP. Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis. *Braz Dent J.* 2006;17(4):336-42.
91. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014;18:13.
92. Rathy R, Sunil S, Nivia M. Osteoradionecrosis of mandible: Case report with review of literature. *Contemp Clin Dent.* 2013;4(2):251-3.
93. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* 2013;8:227.
94. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ, Higgins KM. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:46.
95. Batinjan G, Filipovic Zore I, Vuletic M, Rupic I. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J.* 2014;35(10):1260-3.
96. Sharon JD, Khwaja SS, Drescher A, Gay H, Chole RA. Osteoradionecrosis of the temporal bone: a case series. *Otol Neurotol.* 2014;35(7):1207-17.
97. Rao KA, Shetty SR, Babu SG, Castelino RL. Osteoradionecrosis of the mandible and mastoiditis after radiotherapy for parotid mucoepidermoid carcinoma. *Clin Med Res.* 2012;10(2):78-82.



98. Hogdal N, Juhl C, Aadahl M, Gluud C. Early preventive exercises versus usual care does not seem to reduce trismus in patients treated with radiotherapy for cancer in the oral cavity or oropharynx: a randomised clinical trial. *Acta Oncol.* 2015;54(1):80-7.
99. Looents V, Rosell J, Karlsson C, Lidback M, Hultman K, Borjeson S. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus - a randomised study. *Acta Oncol.* 2014;53(4):530-8.
100. Singh K, Rashmikant US, Alvi HA, Singh RK. Management of trismus following radiation therapy by cost-effective approach. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
101. Santos-Silva AR, Feio Pdo S, Vargas PA, Correa ME, Lopes MA. cGVHD-Related Caries and Its Shared Features with Other 'Dry-Mouth'-Related Caries. *Braz Dent J.* 2015;26(4):435-40.
102. Dangra ZR, Gandhewar MA. Complete occlusal rehabilitation of patient with radiation caries - a case report. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):ZD34-6.
103. Mohammadi N, Seyednejad F, Oskoe PA, Savadi Oskoe S, Ebrahimi Chaharom ME. Evaluation of Radiation-induced Class V Dental Caries in Patients with Head and Neck Cancers Undergoing Radiotherapy. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2008;2(3):82-4.
104. Chai WL, Ngeow WC, Ramli R, Rahman RA. Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part II. Management of radiation-induced caries. *Singapore Dent J.* 2006;28(1):4-6.
105. Zhang J, Liu H, Liang X, Zhang M, Wang R, Peng G, et al. Investigation of salivary function and oral microbiota of radiation caries-free people with nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123137.
106. Blanchard D, Bollet M, Dreyer C, Binczak M, Calmels P, Couturaud C, et al. Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(4):253-6.
107. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):407-16.
108. Infarmed. Mycostatin 100.000 U.I./ml Suspensão oral-Nistatina 2015 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5846&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=fi).

109. Infarmed. Clotrimazol Labesfal, 10mg/g, Creme 2011 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30620&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30620&tipo_doc=fi).
110. Infarmed. Nizale 200 mg Comprimidos-Cetoconazol 2013 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6150&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6150&tipo_doc=fi).
111. Infarmed. Diflucan 200 mg cápsulas- fluconazol 2015 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2582&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2582&tipo_doc=fi).
112. Infarmed. Itraconazol ratio 100 mg cápsulas 2006 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=40478&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40478&tipo_doc=fi).
113. Infarmed. Aciclovir Generis 200 mg Comprimidos 2011 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30526&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30526&tipo_doc=fi).
114. Infarmed. Valaciclovir Ocram 500 mg comprimidos revestidos por película 2014 [cited 2016 25/01/2016]. Available from: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=48341&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48341&tipo_doc=fi).



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação / Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

*24/05/2016*

*Ana Sofia Pereira*

O / A investigadora



**PARECER**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Ana Sofia de Sousa Moreira, com o título: Complicações Orais da Radioterapia e Quimioterapia – Implicações na Qualidade de Vida, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

24/05/2016

O Orientador,