

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DE LITERATURA

MAIN ORAL COMPLICATIONS OF HEAD AND NECK RADIOTHERAPY: LITERATURE REVISION

Rodrigo Baltazar Lopes¹
 Mayra Maria Coury de França²
 Jose Jorge Vianna Júnior³
 Grazielle Aparecida de Sousa⁴
 Elisabete Aparecida Rosário de Sousa⁵
 Eduardo Moura Mendes²

¹ Graduado em Odontologia pela Faculdade Patos de Minas - FPM

^{2,5} Professor adjunto no curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas (FPM).

Autor para correspondência:

Me Eduardo Moura Mendes - Rua Major Gote, 1408 - Centro, Patos de Minas - MG, 38700-190,
 Eduardo.mendes@faculdadepatosdeminas.edu.br., (34) 3818-2300.

RESUMO

O Câncer de cabeça e pescoço continua sendo uma das doenças que mais mata no Brasil. Sendo assim, após diagnóstico de neoplasia maligna de cabeça e pescoço, o tratamento pode ser baseado em cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou combinações entre elas. O recurso terapêutico da doença maligna geralmente envolve resultados tóxicos em células saudáveis, fazendo com que o material celular, reprodução, manutenção e estabilidade das células sejam afetados, o que pode ocasionar complicações orais antes, durante e após a aplicação da radioterapia (RT). As principais complicações pós-radioterapia podem ser xerostomia, mucosites, disfagia, trismo, cáries de radiação, candidíase e até mesmo tardiamente, osteorradionecrose. O trabalho que ora apresentamos traz um estudo de revisão narrativa, a partir de pesquisa bibliográfica detalhada e utilizando artigos de bases de dados como Scielo, Medline, Pubmed, publicados no período de 2010 a 2019. A partir da leitura de 70 artigos, selecionou-se 36, entre artigos de língua portuguesa e inglesa, utilizando como caráter de exclusão os procedimentos cirúrgicos e quimioterápicos. O objetivo foi apresentar as várias complicações ocasionadas pela RT. Cabe ao cirurgião-dentista amenizar as complicações orais, melhorando os sintomas dolorosos durante o tratamento oncológico, atentando às variações psicológicas apresentadas pelo paciente.

Descritores: *Neoplasia oral. Radioterapia localizada. Hiposalivação. Mucosite oral. Trismo. Disfagia.*

ABSTRACT

Head and neck cancer remains one of the most deadly diseases in Brazil. Therefore, after diagnosis of malignant neoplasia, of the head and neck, treatment may be based on surgery, radiotherapy and chemotherapy or combinations of both. The therapeutic resource of malignant disease usually involves toxic results in healthy cells, causing cell material, reproduction, maintenance and stability of cells to be affected, which may cause oral complications before, during and after radiotherapy (RT). The main complications after radiotherapy may be xerostomia, mucositis, dysphagia, trismus, radiation caries, candidiasis and even late,

osteoradionecrosis. The work presented here brings a narrative review study, based on detailed bibliographic research and using articles from databases such as Scielo, Medline, Pubmed, published from 2010 to 2019. From the reading of 70 articles, we selected 36, between articles of Portuguese and English language, using as an exclusion character surgical and chemotherapeutic procedures. The objective was to present the various complications caused by RT. It is up to the dentist to alleviate oral complications, improving painful symptoms during cancer treatment, paying attention to the psychological variations presented by the patient.

Key Words: Oral neoplasia. Localized radiotherapy. Hyposalivation. Oral mucositis. Trismus. Dysphagia.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço continua sendo uma das principais preocupações de saúde pública em todo mundo. Os fatores relacionados ao desencadeamento, assim como as complicações do tratamento, afetam negativamente a qualidade de vida do paciente (1).

Segundo pesquisas realizadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima-se que em 2019 haja aproximadamente 600.000 novos casos de câncer no Brasil e que 60% dos casos serão diagnosticados tardiamente (2). Estudos apontam ainda que 1/3 dos casos de cânceres bucais são evitáveis através de medidas educativas, incentivando o consumo de alimentos saudáveis, práticas esportivas e desencorajando o uso do tabaco e de bebidas alcoólicas (3).

Atualmente existem três grandes modalidades de tratamento para o câncer, que se baseiam em cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou combinação entre elas (4). O tipo de tratamento depende do grau de malignidade, estadiamento clínico e condições de higiene oral do paciente (5).

A radioterapia (RT) se apresenta com a terapia local citotóxica mais eficaz disponível para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Este procedimento consiste em emissão de radiação ionizante nas células saudáveis e não saudáveis dos tecidos duros e moles, causando modificações em seu DNA, provocando apoptose, podendo causar danos colaterais (6).

Considerando-se o exposto acima, o presente trabalho tem como finalidade identificar as principais complicações orais da RT de cabeça e pescoço por meio de uma revisão narrativa de literatura. Para tal, utilizamos as bases de dados do Scielo, Medline e Pubmed. Foram selecionados 36 dos 70 artigos encontrados entre os períodos de 2010 e 2019, que se referiam aos efeitos colaterais da radioterapia, excluindo-se os artigos relacionados ao tratamento cirúrgico e quimioterápico.

REVISÃO DA LITERATURA

A RT é uma das modalidades de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço. Essa estratégia terapêutica geralmente envolve resultados tóxicos para células saudáveis, fazendo com que o material celular seja afetado, o que pode ocasionar complicações orais antes, durante e após sua aplicação. As complicações adversas à RT dependem de vários fatores, tais como: volume e local irradiados, dose total, fracionamento, idade, condições clínicas do paciente e, ainda, de tratamentos associados (4).

As complicações mais comuns que podem ocorrer em pacientes submetidos a tratamento com RT na região de cabeça e pescoço são: xerostomia, mucosite, trismo, disfagia, disgeusia e intensa dor (4). Ainda podem ocorrer complicações tardias como cárie de radiação, osteorradionecrose. No entanto, algumas dessas complicações podem ser reduzidas significativamente com cuidados odontológicos antes, durante e após o tratamento (5).

Xerostomia

Xerostomia é um termo utilizado para pessoas que possuem sensação subjetiva de boca seca. Trata-se de uma queixa comum de pacientes submetidos a RT na região de cabeça e pescoço (6). Quando as glândulas salivares estão dentro do campo irradiado, pode ocorrer danos irreversíveis, que atingem entre 63-93% dos paciente (7). Esses danos se manifestam tipicamente como uma redução ou paralização da produção de saliva que se traduz com uma sensação subjetiva de boca seca, desconforto oral, paladar alterado, dificuldade de falar, deglutir e mastigar, situações estas que aumentam o risco de cáries e candidíase, comprometendo a ingestão alimentar e a qualidade de vida do paciente (8)

O desconforto pode ser minimizado através da aplicação de soluções tópicas que estimulam a produção de saliva, fornecendo um revestimento de retenção e umidade sobre a mucosa bucal. Outras intervenções, como saliva artificial, pilocarpina de 2mg e acupuntura, também têm sido usadas para aumentar a produção de saliva, possivelmente aumentando o fluxo sanguíneo periférico (7).

Pesquisadores demonstram que mesmo com poucas evidências para o manejo dessa complicação, um modelo multidisciplinar de atendimento pode ser aplicado com grande eficácia (8). Esse modelo consiste em interação com processo centrado no paciente, enfatizando a higiene bucal diária, consultas odontológicas regulares, uso de flúor tópico, além de uso de medicações prescritas pelo médico oncologista (9).

Mucosite

A mucosite apresenta-se como um dos principais efeitos colaterais agudos no tratamento de câncer de cabeça e pescoço (10). A mucosite está relacionada a danos provocados pela radioterapia no DNA, que resultam na perda da capacidade de proliferação das células basais do epitélio. Isso produz espécies reativas de oxigênio, culminando no aparecimento de lesões ulcerativas na cavidade bucal (11)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde a mucosite é classificada em cinco categorias, sendo elas: Grau 0 - mucosa sem alterações, Grau 1 - eritema da mucosa, Grau 2 - Placas pseudomembranas menores que 1,5 cm de diâmetro e não contínuas, Grau 3 - Pseudomembranas confluentes, em geral placas contínuas maiores que 1,5 cm de diâmetro, Grau 4 - Necrose e/ou ulcerações profundas ou sangramento não induzido por trauma (11).

O comprometimento dos locais afetados aumenta a gravidade ao longo do tratamento radioterápico, uma vez que os nutrientes não são repostos, provocam morbidade e impactos no bem-estar físico, mental e social do paciente. Cabe ao cirurgião-dentista fazer uma detalhada anamnese, observando sempre as condições de higiene da cavidade oral, pois é comum que esses pacientes possuam uma deficiência na escovação dentária devido a dores constantes no local da lesão (12).

Os desfechos clínicos mais graves dessas alterações incluem: comprometimento da qualidade de vida, aumento do custo e da permanência hospitalar, aumento da incidência de infecções secundárias ou sistemáticas e mortalidade relacionada à infecção e, indiretamente, diminuição da taxa de sobrevida, devido a possíveis atrasos de tratamento ou reduções de doses radioterápicas (13).

Embora essas lesões na cavidade bucal não possam ser completamente evitadas, muitas estratégias preventivas e de tratamento podem ajudar a diminuir a incidência, a gravidade e a duração da complicação (12). Recentemente, a terapia laser de baixa intensidade, também conhecida como fotobiomodulação ou terapia com laser frio, tem se mostrado promissora. Como uma aplicação clínica não invasiva, a fotobiomodulação tem potenciais efeitos analgésicos e antiinflamatórios (13).

Trismo

Muitos pacientes com câncer de cabeça e pescoço sofrem de trismo (abertura de boca de 35 milímetros ou menos), especialmente entre 3-6 meses após a radioterapia. O trismo ocorre quando a articulação temporomandibular e os músculos mastigatórios são comprometidos e perdem sua função. Este risco aumenta em proporção à dose de radiação e volume irradiado de estruturas anatômicas relevantes. Consequentemente, pode levar à desnutrição, perda de peso e dificuldade com tratamentos odontológicos, levando à cárie dentária (17).

Estudos mostraram que, com base nessa interferência na vida cotidiana, o trismo é associado negativamente à qualidade de vida do paciente portador da patologia maligna. A prevalência do trismo após radioterapia para câncer de cabeça e pescoço varia de 38% a 45%, ocorrendo nos primeiros nove meses após a radioterapia (redução média de 2,4% ao mês). Essa restrição na abertura da boca pode se tornar severa e irreversível ao longo do tempo (18, 19).

Até o momento, não há tratamento padronizado para o trismo induzido por radiação. Estudos recentes, no entanto, relataram que a intervenção de exercícios estruturados com dispositivos de mobilização da mandíbula é eficiente e melhora significativamente a abertura da boca (18).

Cárie De Radiação

A cárie de radiação é uma das complicações pós-radioterapia de cabeça e pescoço que resulta em uma degeneração na saúde dentária. O seu início geralmente ocorre entre 6 e 12 meses após a conclusão do tratamento radioterápico, afetando 25% dos pacientes (21). Geralmente, as primeiras mudanças desenvolvem-se rapidamente e é provável que incluam superfícies não-clássicas como ponta de cúspides ou cavidades da linha da gengiva (22).

Quando não diagnosticada e prontamente tratada, ocorrerá uma disseminação (junção amelocementaria), levando à delaminação do esmalte, destruição da dentina subjacente e amputação da coroa dentária (21). Por esse motivo, é importante trocar informações com o oncologista responsável sobre o tempo, natureza e características da RT aplicada no paciente para avaliação geral do risco e agendamento de qualquer intervenção dentária necessária (23).

A RT diminui a resistência à tração da dentina radicular, comprometendo a estrutura dentária de forma biológica e mecânica, o que pode implicar em consequências deletérias para futuras restaurações dentárias. Clinicamente, as cáries por radiação se desenvolvem principalmente na área cervical e incisal do dente, diferindo em seu padrão

quando comparadas com pacientes que não são expostos à radiação, como um aspecto de "anel cervical" (24). A desidratação induzida na dentina radicular e os defeitos causados por alterações na composição da camada superficial dos cristais também contribuem para a obliteração dos túbulos dentinários e suas irregularidades. O tratamento é composto basicamente de restaurações diretas, indiretas e controle do tempo de exposição da RT (25).

Osteorradionecrose

O tecido ósseo é resistente em receber radiação se comparado com outros tecidos, mas, devido ao comprometimento da capacidade sanguínea na região, continua sendo um problema quando irradiado (26). A osteorradionecrose (ORN) é reconhecida como uma das complicações mais graves da RT. Ela é caracterizada como uma área de osso irradiado desvitalizado exposto, que falha em cicatrizar durante um período de 3-6 meses na ausência de doença neoplásica local (27).

A ORN é comum em mandíbula, pois trata-se de um osso hipovascularizado, que contém pouca água e que tem sua característica homeostática alterada pela radiação (28). Atualmente, há um notório conhecimento de que as complicações necróticas podem ocorrer no osso mesmo antes da ruptura da mucosa ser clinicamente evidenciada, enfatizando a importância do diagnóstico por imagens (29).

Doenças inflamatórias dos dentes que servem como portais de infecção e subsequente inflamação óssea, aumentam o risco de consequências patológicas da ORN. Essas condições têm efeitos debilitantes na integridade dos ossos mandibulares e maxilar, com consequências estruturais e funcionais que prejudicam significativamente a qualidade de vida (30).

A incidência de ORN após a extração dentária em pacientes irradiados é estimada em cerca de 2-18%. Para evitar esta complicação após a extração pós-irradiação, vários métodos foram tentados (29). A profilaxia antibiótica antes do procedimento de extração é a iniciativa mais comum para prevenir ORN, uma vez que é de fácil administração e está amplamente disponível. Há, ainda, a sugestão do uso de oxigênio hiperbárico (OHB) antes da extração, pois acredita-se que o alto nível de oxigênio induza fibroplasia e angiogênese no tecido hipóxico, hipocelular e hipovascular, prevenindo a ocorrência de necrose após extração dentária (30).

Candidíase

Espécies de cândidas estão frequentemente presentes na flora oral. Sob condições fisiológicas e patológicas do hospedeiro, a levedura pode mudar o seu status de comensal para patógeno, provocando candidíase oral (31).

A candidíase orofaríngea é uma condição comum em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados por RT, durante e após o tratamento. O diagnóstico baseia-se na apresentação clássica e resposta à terapia antifúngica ou pode exigir amostragem microbiológica de uma lesão em um cotonete simples (32).

A *Candida albicans* tem a capacidade de secretar enzimas hidrolíticas que digerem moléculas para aquisição de nutrientes, causando danos aos tecidos e contribuindo para a sua virulência (33). Revisões sistemáticas da literatura inglesa descobriram que a RT de cabeça e pescoço estavam associadas a um risco significativamente aumentado de infecção fúngica bucal. A revisão mostrou que 50% dos pacientes com câncer de cabeça e

pescoço foram colonizados pela cândida. Curiosamente, durante a RT, a proporção de pacientes com colonização fúngica oral aumentou para 74,5% (34).

O tratamento de primeira escolha para formas leves de candidíase são os agentes tópicos (nistatina, miconazol) que requerem tempo de resistência intra-oral suficiente para interagir com o organismo e o ambiente oral. Os tratamentos sistemáticos (fluconazol ou anfotericina B) são tipicamente usados na falha do tratamento local ou em casos mais graves da doença (35).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a RT é um dos tratamentos mais eficazes contra o câncer de cabeça e pescoço, apresentando inclusive, melhora da sobrevida dos pacientes. Porém, este método apresenta reações adversas que afetam sua qualidade de vida, inclusive complicações orais que podem causar problemas substanciais durante e depois da terapia de radiação.

O tratamento multidisciplinar é de extrema importância para minimizar tais complicações. O cirurgião-dentista está apto à prevenir essas complicações com medidas educativas sobre higienização oral, controle de placa bacteriana, profilaxia com fluor tópico e eliminações de traumas oclusais. O diagnóstico precoce, proporciona ao paciente uma melhor qualidade de vida antes, durante e após o tratamento radioterápico.

O trabalho que ora finalizamos mostra-se relevante, pois além de possibilitar ao cirurgião-dentista conhecer os efeitos colaterais da RT nos tecidos duros e moles, reafirma a necessidade de acompanhamento odontológico especializado e amplia os conhecimentos desse profissional, apresentando-se como alicerce para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

- 1-Villa A, Akintoye SO. Dental management of patients who have Undergone oral câncer therapy. Dent Clin. [cited: 2019 April 20]; Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.010>
- 2- Instituto Nacional de Câncer INCA. Rastreamento o que é Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>. Acesso em: 24 ago2018.
- 3- Rocha BQC, Eneas L, Oliveira RG, Verner FS, Junqueira RB. Características epidemiológicas de pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia em Juiz de Fora - MG. HU.2017 [acessado em Setembro 2018]; 43(1): 71-75. Disponível em: <http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/view/2644>
- 4- Francolí JE, Rodríguez A, García SP, Albiol JG, Escoda CG. Dental implications in oral cancer patients. Med. OPO Cir. [cited 2018 Agost 18]; 16(04):50313. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.16.e508>.
- 5- Satheeshkumar PS, Chamba MS, Balan A, Sreelatha KT, Bhatathiri VM, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: Journal of Cancer Research and Therapeutics 2010. [cited 2018 Septembers

- 6]; 00(0):1-22. Available from: DOI: 10.4103/0973-1482.77109
- 6- Millsop JW, Wang EA, BS, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. Clinics in dermatology 2017 [cited 2019 April 18]; 35 (1), 468-476. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>.
- 7- Jacqueline M, Plemons S, Hashimi IA, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. Jada 2014 [cited 2014 august 14]; 145(8), 867-873. Available in: doi:10.14219/jada.2014.44
- 8- Mercadantea M, Hamadb AA, Lodic G, Portera S, Fedelea S. Interventions for the management of radiotherapy induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. Oral oncology 2017[cited 2017 january 19]; 66(2), 64-74. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>
- 9- Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. Biomed central 2010[citd 2010 august 20]; 24(2), 2-11. Available in: <http://www.dmsjournal.com/content/2/1/3>
- 10- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, Martin GM. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving

- treatment: cytokines and growth factors. *Intervention Protoco* 2015[citd 2015 august 23]; 13(1), 1-10. Available in: DOI: 10.1002/14651858.CD011990
- 11- Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015 [cited 2015 April 26]; 23(5), 1454-1498. Available in: DOI 10.1007/s00405-015-3694-6.
- 12- Penga H, Chenb BB, Chena L, Liua X, Tanga LL, Maa YP, et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. Received 2017 [cited 2017 July 3]; 75(2), 1368-8375. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.001>
- 13- Mengxue HE, Zhang B, Shen, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr* 2017 [cited 2017 november 11]; 45(4), 1232-1247. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3043-4>
- 14- Gussgard AM, Jokstad A, Wood R, Andrew J. Symptoms Reported by Head and Neck Cancer Patients during Radiotherapy and Association with Mucosal Ulceration Site and Size: An Observational Study. *Plos One* 2015 [cited 2014 October 5]; 10(6), 344-466. Available from: DOI:10.1371/journal.pone.0129001
- 15- Scherpenhuizen A, Anne MA, Waesa V, Luuk M, Ellen M. The effect of exercise therapy in head and neck cancer patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. *Oral Oncology* 2015 [cited 2015 May 6]; 14(4), 1368-8375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.001>
- 16- Sook Y, Loh A, Robert W, Mcleod J, Elhassan HA. Trismus following different treatment modalities for head and neck cancer: a systematic review of subjective measure. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017. [cited 2017 March 25]; 15(6), 198-227. Available from: DOI 10.1007/s00405-017-4519-6
- 17- Geer SJV, Jolanda I, Kamstra A, Jan LN, Roodenburg A, Leeuwen AV, et al. Predictors for trismus in patients receiving radiotherapy. *Acta Oncologica* 2016 [cited 2016 april 6]; 23(0), 284-186. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2016.1223341>
- 18- Pauli N, Svensson U, Karlsson T, Finizia C. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer - a prospective two-year follow-up study. *Acta Oncologica* 2016, [cited 2016 February 25]; 15(3), 19-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1133928>
- 19- Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, Rodrigo JP, Rinaldo A, Strojjan P et al. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. John Wiley 2015, [cited 2015 June 10]; 40(9), 516-526. Available from: <https://doi.org/10.1111/coa.12488>
- 20- Reuben H, Kim A, Eric A, Sung EC. Managing patients with oral cancers in general dental practices. *Calif Dent Assoc* 2016 [cited 2016 February 4]; 44(2): 85-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014602/>
- 21- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine* 2017 [cited 2017 March 31]; 43(4), 1-14. Available from: doi: 10.1002/cam4.1221.
- 22- Palmier NR, Ribeiro ACP, Fonsêca JM, Salvajoli JV, Vargas PA, Lopes MA, Brandão TB, et al. Radiation-related caries assessment through the International Caries Detection and Assessment System and the Post Radiation Dental Index. *Elsevier* 2017 [cited 2017 may 15]; 124(6), 542-546. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.019>
- 23- Velo MMA, Farha ALH, Santos PSS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza ATF, et al. Gamma radiation increases the risk of radiation-related root dental caries. *Elsevier* 2017 [cited 2017 may 16]; 23(7), 1368-8375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.007>
- 24- Abogazalah, Ando M. Alternative methods to visual and radiographic examinations for approximal caries detection. *J-stage* 2017 [cited 2017 may 19]; 12(1), 1- 8. Available from: doi.org/10.2334/josnusd.16-0595.
- 25- Jennifer Noone. Head and Neck Cancer Patients - Information for the General Dental Practitioner. *Dent Update* 2017 [cited 2017 December 29]; 44(2) 209-215. Available from: <https://doi.org/10.12968/denu.2017.44.3.209>
- 26- Yang D, Zhou F, Fu X, Hou J, Lin L, Huang Q. Symptom distress and interference among cancer patients with osteoradionecrosis of jaw: A cross-sectional study. *Original Article* 2019 [cited 2019 june 8]; 23(2), 278-282. Available from: doi : <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.05.006>
- 27- Nabil S, Sammau N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac* 2011 [cited 2011 may 23]; 40(1), 229-243. Available from: <http://doi:10.1016/j.ijom.2010.10>
- 28- Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, Cordier R, Koetsenruijter KWJ K, Swan KS. Dysphagia, Speech, Voice, and Trismus

following Radiotherapy and/or Chemotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma: Review of the Literature. ReviewArticle 2016[citd 2016 may 27]; 26(3), 1-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6086894>

29- Kraaijenga SAC, Molen LVD, Stuiver MM, Takes RP, Mamgani AA, Michiel WM, Brekel VD, et al. Efficacy of a novel swallowing exercise program for chronic dysphagia in long-term head and neck cancer survivors. WileyPeriodicals 2017[citd 2017 november 8]; 15(1), 1-19. Available from: DOI: 10.1002/hed.24710

30- Nevensa D, Deschuymera S, Langendijkb JA, Daisnec JF, Neved FDW, Nuytsa S. Validation of the total dysphagia risk score (TDRS) in head and neck cancer patients in a conventional and a partially accelerated radiotherapy scheme. Elsevier 2015[citd 2015 august 6]; 23(9), 0167-8140. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.008>

31- Moroneya LB, Heliosa J, Wardb EC, Crombiea J, Wocknerd LF, Burnsa CL, Spurgina AL, et al. Patterns of dysphagia and acute toxicities in patients with head and neck cancer undergoing helical IMRT ± concurrent chemotherapy. Elsevier 2016[citd 2016 november 25]; 64(2), 1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.11.009>

32- Pauli N, Svensson U, Karlsson T, Finizia C. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer - a prospective two-year follow-up study. Acta Oncologica 2016, [citd 2016

February 25]; 15(3), 19-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1133928>

33- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Medicine 2017[citd 2017 March 31]; 43(4), 1-14. Available from: doi: 10.1002/cam4.1221.

34- Palmier NR, Ribeiro ACP, Fonsêca JM, Salvajoli JV, Vargas PA, Lopes MA, Brandão TB, et al. Radiation-related caries assessment through the International Caries Detection and Assessment System and the Post Radiation Dental Index. Elsevier 2017[citd 2017 may 15]; 124(6), 542-546. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.019>

35- Velo MMA, Farha ALH, Santos PSS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza ATF, et al. Gamma radiation increases the risk of radiation-related root dental caries. Elsevier 2017[citd 2017 may 16]; 23(7), 1368-8375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.007>

36- Abogazalah, Ando M. Alternative methods to visual and radiographic examinations for approximal caries detection. J-stage 2017[citd 2017 may 19]; 12(1), 1- 8. Available from: doi.org/10.2334/josnusd.16-0595.